

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

**Centro Biomédico**

**Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes**

**Departamento de Biofísica e Biometria**

**Pós-Graduação em Biologia**

**Área de Concentração: Biociências Nucleares**

Estudo Comparativo da Mortalidade por Câncer  
dos Municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio,  
nos Períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000

Ada de Souza Schubert

Orientador: Prof. Carlos Eduardo Veloso de Almeida

Rio de Janeiro

2004

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

**Centro Biomédico**

**Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes**

**Departamento de Biofísica e Biometria**

**Pós-Graduação em Biologia**

**Área de Concentração: Biociências Nucleares**

Estudo Comparativo da Mortalidade por Câncer  
dos Municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio,  
nos Períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000

Ada de Souza Schubert

Dissertação apresentada ao Curso de  
Pós-graduação em Biologia, do Departamento  
de Biofísica e Biometria, do Instituto de Biologia  
da Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
para a obtenção do grau de mestre em Biologia,  
área de concentração: Biociências Nucleares.

Orientador: Prof. Carlos Eduardo Veloso de Almeida

Rio de Janeiro

2004

## FICHA CATALOGRÁFICA

Schubert, Ada de Souza

Estudo Comparativo da Mortalidade por Câncer dos Municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos Períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000 / Ada de Souza Schubert - 2004.

xxii, 249 p.: il.

Orientador: Carlos Eduardo Veloso de Almeida.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia - Departamento de Biofísica e Biometria.

1. Câncer. 2. Mortalidade. 3. Angra dos Reis. 4. Cabo Frio. I. Almeida, Carlos Eduardo Veloso. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia - Departamento de Biofísica e Biometria. III. Título.

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

**Centro Biomédico**

**Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes**

**Departamento de Biofísica e Biometria**

**Pós-graduação em Biologia**

**Área de Concentração: Biociências Nucleares**

Estudo Comparativo da Mortalidade por Câncer  
dos Municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio,  
nos Períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000

Ada de Souza Schubert

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Veloso de Almeida

Aprovada em -----de-----de 2004 pela banca examinadora:

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Rio de Janeiro

2004

**À Enny de Souza Schubert (em memória)**

## **AGRADECIMENTOS**

À Pós-graduação em Biociências Nucleares do Instituto de Biologia pela oportunidade de pesquisa.

Ao Prof. Carlos Eduardo V. de Almeida pela orientação objetiva – meu agradecimento pelo estímulo e pela paciência.

Ao Prof. David Dorigo pela realização dos cálculos estatísticos.

Ao Prof. Antonio Carlos de Freitas pelas sugestões, críticas, cooperação e amizade.

A Nelson Valverde pela colaboração, críticas e amizade.

Ao Prof. Antonio Peregrino pelo incentivo e pela valiosa amizade.

À Elizabeth Aparecida Vianello pelo constante estímulo e amizade.

A Robson Barros da Silva pelo incentivo, confiança e amizade.

À minha irmã Rosário Schubert Pinto pela compreensão e ajuda.

Aos companheiros do PRS pela amizade e cooperação.

Aos colegas do Laboratório de Ciências Radiológicas.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

## LISTA DE TABELAS

	Página
<b>TABELA 4.1</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por grupos de causas dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	104
<b>TABELA 4.2</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	105
<b>TABELA 4.3</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por grupos de causas, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	112
<b>TABELA 4.4</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade masculina por grupos de causas dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	113
<b>TABELA 4.5</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade feminina por grupos de causas dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	114
<b>TABELA 4.6</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por grupos de causas da população de 0 a 19 anos de idade, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	119

<b>TABELA 4.7</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população masculina de 0 a 19 anos de idade, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	120
<b>TABELA 4.8</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população feminina de 0-19 anos de idade, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	121
<b>TABELA 4.9</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por grupos de causas da população de 20 a 59 anos de idade, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	126
<b>TABELA 4.10</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população masculina de 20 a 59 anos de idade, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	127
<b>TABELA 4.11</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população feminina de 20 a 59 anos de idade, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	128

<b>TABELA 4.12</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por grupos de causas da população de 60 e mais anos de idade, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	132
<b>TABELA 4.13</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro (E), razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população masculina de 60 e mais anos de idade, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	133
<b>TABELA 4.14</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população feminina de 60 e mais anos de idade, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	134
<b>TABELA 4.15</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por tipos neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e de 1985 a 2000.	138
<b>TABELA 4.16</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro (E), razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	139
<b>TABELA 4.17</b> - Distribuição proporcional da mortalidade masculina por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	152

<b>TABELA 4.18</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade masculina por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	153
<b>TABELA 4.19</b> - Distribuição proporcional da mortalidade feminina por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	158
<b>TABELA 4.20</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade feminina por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	159
<b>TABELA 4.21</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por tipos de neoplasias da população de 0 a 19 anos de idade, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	162
<b>TABELA 4.22</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população masculina de 0-19 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	164

<b>TABELA 4.23</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população feminina de 0-19 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	164
<b>TABELA 4.24</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por tipos de neoplasias da população de 29 a 59 anos de idade, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	168
<b>TABELA 4.25</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população masculina de 20 a 59 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	169
<b>TABELA 4.26</b> - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população feminina de 20 a 59 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	170
<b>TABELA 4.27</b> - Distribuição proporcional da mortalidade por tipos de neoplasias da população de 60 ou mais anos de idade, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	176

- TABELA 4.28** - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população masculina de 60 e mais anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000. 177
- TABELA 4.29** - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população feminina de 60 e mais anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000. 178

## LISTA DE QUADROS

	Página
<b>QUADRO 5.1</b> - Mortalidade por grupos de causas em Angra dos Reis, cujos números de óbitos foram significativamente menores do que os esperados com base nos dados do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	184
<b>QUADRO 5.2</b> - Mortalidade por grupos de causas em Angra dos Reis, cujos números de óbitos foram significativamente maiores do que os esperados com base nos dados do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	186
<b>QUADRO 5.3</b> - Riscos relativos significativamente menores em Angra dos Reis na avaliação da mortalidade por grupos de causas de Angra dos Reis e de Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	188
<b>QUADRO 5.4</b> - Riscos relativos significativamente maiores em Angra dos Reis na avaliação da mortalidade por grupos de causas de Angra dos Reis e de Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	190
<b>QUADRO 5.5</b> - Mortalidade por tipos de neoplasias em Angra dos Reis, cujos números de óbitos foram significativamente menores do que os esperados com base nos dados do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	192
<b>QUADRO 5.6</b> - Riscos relativos significativamente menores em Angra dos Reis, na avaliação da mortalidade por tipos de neoplasias de Angra dos Reis e de Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.	194

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
<b>FIGURA 1</b> - População residente estimada e recenseada, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1979 a 2000.	88
<b>FIGURA 2</b> - Taxa de crescimento vegetativo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980/1991, 1991/1994, 1991/1995 e 1991/1996 e 1991/2000.	89
<b>FIGURA 3</b> - Percentual da população residente por faixa etária, segundo o sexo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980.	90
<b>FIGURA 4</b> - Percentual da população residente por faixa etária, segundo o sexo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.	91
<b>FIGURA 5</b> - Percentual da população residente por faixa etária, segundo o sexo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 2000.	91
<b>FIGURA 6</b> - Índice de envelhecimento, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991, 1996 e 2000.	92
<b>FIGURA 7</b> - Percentual de pessoas com menos de um ano de idade, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980 e 1991.	92
<b>FIGURA 8</b> - Percentual da população residente por cor ou raça, no município de Angra dos Reis - 1980 e 1991.	93
<b>FIGURA 9</b> - Percentual da população residente por cor ou raça, no município de Cabo Frio - 1980 e 1991.	93
<b>FIGURA 10</b> - Percentual da população residente de acordo com a situação do domicílio, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980, 1991 e 2000.	95
<b>FIGURA 11</b> - Percentual de domicílios urbanos com características inadequadas, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.	95
<b>FIGURA 12</b> - Percentual de crianças com até seis anos de idade vivendo em domicílios com características inadequadas, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.	96
<b>FIGURA 13</b> - Percentual de chefes de domicílios conforme a renda mensal, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.	97

<b>FIGURA 14</b> - Percentual de crianças com até seis anos de idade conforme renda mensal dos chefes de domicílios, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.	97
<b>FIGURA 15</b> - Taxa de analfabetismo por grupos de idade, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.	98
<b>FIGURA 16</b> - Percentual de chefes de domicílios com escolaridade inferior a um ano, por sexo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.	98
<b>FIGURA 17</b> - Percentual de crianças com até seis anos de idade residindo em domicílios de chefes com escolaridade inferior a um ano, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.	99
<b>FIGURA 18</b> - Razão de dependência nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991, 1996 e 2000.	99
<b>FIGURA 19</b> - Taxa bruta de natalidade por 1.000 habitantes, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980 a 1999.	100
<b>FIGURA 20</b> - Taxa de mortalidade infantil por 1.000 habitantes, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1985 a 2000.	100
<b>FIGURA 21</b> - Taxa bruta de mortalidade por 1.000 habitantes, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980 a 2000.	101
<b>FIGURA 22</b> - Percentual de domicílios particulares permanentes de acordo com as utilidades existentes, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980 e 1991.	102

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	vi
<b>LISTA DE QUADROS</b>	xii
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b>	xiii
<b>RESUMO</b>	xix
<b>ABSTRACT</b>	xxi
<b>1 - INTRODUÇÃO</b>	23
<b>2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b>	29
2.1 - Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes	29
2.2 - Cronologia dos Eventos na Produção dos Efeitos Biológicos Radioinduzidos	29
2.2.1 - Fase Física	30
2.2.2 - Fase Química	30
2.2.3 - Fase Biológica	31
2.3 - Alvos Celulares Críticos para a Ação da Radiação	32
2.4 - Tipos de Danos do ADN	32
2.4.1 - Mutações Radioinduzidas	34
2.4.1.1 - Espectro das Mutações Radioinduzidas	34
2.4.1.2 - Seqüência das Mutações Radioinduzidas	36
2.4.2 - Aberrações Cromossomiais	37
2.4.2.1 - Classificação das Aberrações	38
2.4.2.1.1 - Aberrações Cromossomiais	38
2.4.2.1.2 - Aberrações de Cromátides	38
2.4.2.2 - Aberrações Cromossomiais Letais e Não Letais	38
2.4.2.2.1 - Aberrações Cromossomiais Letais	38
2.4.2.2.2 - Aberrações Cromossomiais Não Letais	39
2.4.2.3 - Aberrações Cromossomiais em Linfócitos Humanos	40
2.5 - Classificação do Dano Radioinduzido	41
2.5.1 - Dano Letal	41
2.5.2 - Dano Subletal	41
2.5.3 - Dano Potencialmente Letal	42

2.6 - Mecanismos de Reparo do ADN	42
2.6.1 - Reparo por Excisão de Base	43
2.6.2 - Reparo por Excisão do Nucleotídeo	43
2.6.3 - Reparo por Recombinação	44
2.6.3.1 - Recombinação Homóloga	45
2.6.3.2 - Recombinação Ilegítima (Não Homóloga)	45
2.7 - Classificação dos Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante	46
2.7.1 - Efeitos Determinísticos	46
2.7.1.1 - A Morte Celular e as Curvas de Sobrevivência	47
2.7.1.2 - Modelos para as Curvas de Sobrevivência	48
2.7.1.2.1 - Modelo de Alvos Múltiplos	48
2.7.1.2.2 - Modelo Linear- Quadrático	49
2.7.1.3 - Relações Dose-Frequência e Dose-Severidade dos Efeitos Determinísticos	50
2.7.1.4 - Irradiação Generalizada e Morte do Indivíduo	50
2.7.1.5 - Radiações de Alta TLE	51
2.7.2 - Efeitos Estocásticos	51
2.7.2.1 - Indução de Câncer	52
2.7.2.2 - Relação Dose-Resposta na Indução do Câncer por Radiação de Baixa TLE	55
2.7.2.3 - Indução de Câncer Após Exposição à Radiação de AltaTLE	56
2.7.2.4 - Estimativa Quantitativa do Câncer Radioinduzido	56
2.7.2.4.1 - Modelos para Projeção do Risco em Pessoas Expostas à Radiação	60
2.7.2.4.1.1 - Modelo de Risco Absoluto ou de Projeção Aditivo	60
2.7.2.4.1.2 - Modelo de Risco Relativo ou de Projeção Multiplicativo	60
2.8 - Estudos Epidemiológicos sobre a Carcinogênese Radioinduzida	60
2.8.1 - Estudos de Acompanhamento dos Japoneses Sobreviventes aos Ataques das Bombas Atômicas – “Life Span Study”	60

2.8.2 - Estudos de Acompanhamento de Pacientes com Espondilite Anquilosante	64
2.8.3 - Estudos de Acompanhamento de Pacientes com Câncer Cervical	65
2.8.4 - Estudos de Acompanhamento de Mineradores de Urânio e de Outros Minerais Subterrâneos	66
2.8.5 - Estudos de Acompanhamento de Pintoras de Mostradores de Relógio nos Estados Unidos e no Reino Unido	68
2.8.6 - Estudos de Acompanhamento de Crianças Irradiadas com Raios X para Depilação do Couro Cabeludo – Israel	69
2.8.7 - Estudos de Acompanhamento de Crianças Irradiadas com Raios X para Depilação do Couro Cabeludo – Nova Iorque	70
2.8.8 - Estudos de Acompanhamento de Pacientes Submetidas a Fluoroscopias para Tratamento de Tuberculose Pulmonar e de Mulheres com Mastite Aguda Pós-parto Tratadas com Radioterapia	71
2.8.9 - Estudos de Acompanhamento de Populações Residentes em Áreas com Alta Radioatividade Natural	72
2.8.10 - Estudos dos Efeitos da Exposição ao Radônio Natural	73
2.8.11 - Estudos de Acompanhamento de Populações Vizinhas de Instalações Nucleares	75
2.9 - Estudos Epidemiológicos sobre os Efeitos Genéticos da Radiação	79
2.10 - Estudos Epidemiológicos sobre os Efeitos da Irradiação Intra-uterina	81
<b>3 - MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>83</b>
3.1 - Origem dos Dados	83
3.1.1 - Para Escolha do Município Controle	83
3.1.2 - Populações Residentes	84
3.1.3 - Mortalidade	84
3.2 - Parâmetros Analisados	85
3.2.1 - Mortalidade por Grupos de Causas	85
3.2.2 - Mortalidade por Tipos de Neoplasias	85
3.3 - Metodologia	87

3.4 - Dados que Justificaram a Escolha de Cabo Frio Como Município Controle	88
<b>4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	103
4.1 - Mortalidade por Grupos de Causas	103
4.1.1 - Mortalidade Bruta	103
4.1.2 - Mortalidade por Sexo	110
4.1.3 - Mortalidade Específica por Sexo, Segundo a Faixa Etária	118
4.1.3.1 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 0 a 19 Anos de Idade	118
4.1.3.2 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 20 a 59 Anos de Idade	125
4.1.3.3 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 60 e Mais Anos de Idade	131
4.2 - Mortalidade por Tipos de Neoplasias	138
4.2.1 - Mortalidade Bruta	138
4.2.2 - Mortalidade por Sexo	150
4.2.2.1 - Mortalidade Masculina	150
4.2.2.2 - Mortalidade Feminina	156
4.2.3 - Mortalidade Específica por Sexo, Segundo a Faixa Etária	161
4.2.3.1 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 0 a 19 Anos de Idade	161
4.2.3.2 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 20 a 59 Anos de Idade	166
4.2.3.3 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 60 e Mais Anos de Idade	174
<b>5 - CONCLUSÕES</b>	183
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	196

## RESUMO

Em todo mundo, as populações vizinhas de usinas nucleares questionam as autoridades sobre os possíveis danos que as liberações radioativas acidentais ou mesmo as decorrentes das operações de rotina destas instalações possam causar a saúde. No Brasil, a população de Angra dos Reis também tem manifestado esta preocupação, principalmente depois do acidente radiológico de Goiânia em 1987, quando a mídia enfatizou os riscos associados ao uso pacífico da radiação, difundindo medo e elevando o nível de ansiedade das pessoas. Portanto, o objetivo deste trabalho foi comparar a mortalidade da população de Angra dos Reis com a do Estado do Rio de Janeiro e com a de Cabo Frio (que possui características sócio-econômicas e demográficas semelhantes, mas que não está exposta). Os dados de mortalidade (bruta, masculina, feminina e específica por sexo dos grupos de 0-19, 20-59 e 60+ anos de idade) decorrente de oito grupos de doenças e de 22 tipos de neoplasias, referentes aos períodos de 1979-1984 e de 1985-2000, foram analisados utilizando as distribuições proporcionais dos óbitos (para comparar os padrões e as tendências da mortalidade); as razões padronizadas de mortalidade (para comparar a mortalidade de Angra dos Reis e de Cabo Frio com a do Estado do Rio de Janeiro) e os riscos relativos (para comparar as taxas de mortalidade de Angra dos Reis com as de Cabo Frio). Os resultados mostraram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre a mortalidade por neoplasias de Angra dos Reis e de Cabo Frio. Não obstante, na avaliação da mortalidade bruta, masculina, feminina e de mulheres entre 20 e 59 anos de idade, os números de óbitos registrados em Angra dos Reis foram significativamente menores do que os estimados segundo a população do Estado, nos dois períodos. Na avaliação da mortalidade por tipos de neoplasias, os riscos relativos foram significativamente maiores em Angra dos Reis para as populações de 20 a 59 anos de idade, quando considerados os tumores de estômago no sexo masculino e de outras partes do útero no feminino. Em relação à população do Estado do Rio de Janeiro, a mortalidade de Angra dos Reis foi significativamente maior quando decorreu de tumores dos ossos (mortalidade feminina de 1979-1984), da laringe (mortalidade de mulheres entre 20 e 59 anos de 1985-2000) e do estômago (mortalidade masculina e de homens entre 20 e 59 e com 60 e mais anos de idade de 1985-2000). Contudo, o câncer de laringe não está associado com exposição à radiação ionizante e a

mortalidade por câncer de estômago foi significativamente menor entre as mulheres de 20 a 59 anos de idade sugerindo que estes excessos estão relacionados com o estilo de vida da população de Angra dos Reis. Com base nesta avaliação e em estudos anteriores pode-se concluir que as alterações ocorridas nos padrões de mortalidade (por grupos de causas e por tipos de neoplasias) da população de Angra dos Reis, após a instalação da usina nuclear, são compatíveis com as que ocorreram em Cabo Frio e no Estado do Rio de Janeiro.

## ABSTRACT

All over the world, the populations living near nuclear power plants ask the authorities about the possible health damages resulting from accidental radioactive releases or even from routine operation of these installations. In Brazil, the Angra dos Reis population has also manifested this concern, especially after the Goiânia radiological accident in 1987, when the media emphasized the risks associated to the pacific use of radiation, diffusing fear and elevating people's anxiety level. Therefore, the objective of this study was to compare the mortality of Angra dos Reis population with that of the Rio de Janeiro State and with that of Cabo Frio town (which has similar socio-economics and demographics characteristics, but isn't exposed). The mortality data (crude, male, female and specific by sex of the 0-19, 20-59 and 60+ age groups) due to eight disease groups and to 22 specific malignant neoplasms, referring to 1979-1984 and 1985-2000 periods, were analyzed using the deaths' proportional distributions (to compare the mortality standards and tendencies), standardized mortality ratios (to compare Angra dos Reis and Cabo Frio mortality with that of Rio de Janeiro State) and relative risks (to compare the mortality rates among the Angra dos Reis and Cabo Frio populations). The results showed that for cancer mortality there weren't significant statistical differences between Angra dos Reis and Cabo Frio towns. Nevertheless, in the analysis of crude, male, female and 20-59 female age group mortality, the numbers of deaths registered in Angra dos Reis town were significantly lower when compared with the expected numbers derived from the Rio de Janeiro State population in both periods. The findings related to mortality due to specific malignant neoplasms showed relative risks significantly raised for stomach and others parts of uterus cancers, for male and female respectively, in the 20-59 age group. The comparison of the specific cancer mortality among the Angra dos Reis population with that of Rio de Janeiro State registered significant excesses of deaths due to bone cancer for female in 1979-1984; larynx cancer for 20-59 female age group in 1985-2000 and stomach tumors for 20-59 and 60+ male age groups in 1985-2000. However, the number of deaths due to stomach cancer was significantly lower for 20- 59 female age group suggesting that the excesses are related to Angra dos Reis population life style. Based on these results and the previous studies, the conclusion is that the alterations occurred in the mortality standards (by disease groups and by specific malignant neoplasms) of

Angra dos Reis population after the nuclear plant installation are compatible with those observed in Cabo Frio town and Rio de Janeiro State.

## 1 - INTRODUÇÃO

Desde a descoberta dos raios X, em 1895, por Roentgen e da demonstração da existência da radioatividade natural, em 1896, por Becquerel, o uso da radiação ionizante vem contribuindo de maneira significativa para a melhoria da nossa qualidade de vida (Mould, 1993; Bordryn, 1998). Atualmente, desfrutamos dos seus benefícios na produção de energia elétrica, na indústria, na agricultura, na pesquisa e principalmente na medicina (Saunders, 1990; Lenihan, 1993). Nessa área, onde a radiação ionizante encontrou sua primeira aplicação prática, por meio dos equipamentos de raios X, o seu emprego vem sendo ampliado e aperfeiçoado e foi responsável por revolucionárias evoluções nas técnicas de diagnóstico e de tratamento médicos (Mould, 1993; Cosset, 1998; Lochard & Schieber, 2000).

Todavia, evidências clínicas logo indicaram que a radiação ionizante pode ser deletéria para os tecidos humanos e que a exposição dos tecidos germinativos de plantas e animais pode resultar em efeitos nos descendentes. Em consequência, durante mais de um século de exploração do uso da radiação ionizante, numerosos estudos sobre os efeitos biológicos têm sido realizados, a fim de proteger os seres vivos de seus efeitos danosos e maximizar os benefícios de sua utilização (Eisenbud, 1987; Paynter & Dunderdale, 1998; ICRP, 2001; Pentreath, 2002).

Ainda que amplamente utilizada, a radiação ionizante foi de conhecimento de poucos técnicos e cientistas até a segunda guerra mundial, quando foi apresentada para a humanidade de forma traumática. As trágicas consequências das explosões das bombas atômicas em Hiroshima e Nagasaki chocaram o mundo e o público passou a associar a radiação ionizante com destruição e sofrimento, inclusive pela falta de conhecimento das vantagens provenientes do seu uso pacífico (Mickey, 1987; Walker & Conklin, 1987; Kondo, 1993; Chaves, 1998).

Após a segunda grande guerra, o mundo passou a viver a expectativa da “guerra fria” e durante cerca de quarenta anos o mundo viveu a possibilidade diária de que a qualquer momento iniciasse uma batalha global nuclear, capaz de destruir a humanidade. Além disso, a energia nuclear era considerada segredo militar, o que contribuiu ainda mais para mistificar a idéia de que a radiação ionizante era sempre nociva (Walker & Conklin, 1987; Hobsbawm, 1995; Chaves, 1998; Lochard & Schieber, 2000).

Apesar do fim da “guerra fria”, na década de 1980, e das aplicações da radiação ionizante serem atualmente consideradas tecnologias seguras, a radiação permanece como uma das formas de energia menos compreendidas e aceitas na sociedade, visto que o público ainda tem uma compreensão desproporcional dos seus riscos (Cohen, 1986; Sinclair, 1998; Meara, 2002; Riley, 2003).

Em uma avaliação realizada pela Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA), envolvendo duzentos cientistas de vinte e cinco países e sete organizações multinacionais, verificou-se que o estresse psicológico observado nas pessoas que residem em áreas que circundam reatores nucleares é completamente desproporcional aos efeitos biológicos conseqüentes às operações de rotina dessas instalações (IAEA, 1991).

De acordo com vários estudos (Kemeny, 1979; Doll, 1981; Davidson, 1982; Collins, 1983, 1989), na ocorrência de um acidente nuclear, mesmo quando há pequena liberação de radiação, como no caso de Three Mile Island, o estresse é o principal efeito observado na população. O acidente de Three Mile Island, em 28 de março de 1979, não “matou pessoas, porém matou a confiança do público”. Muitas pessoas que viviam nas proximidades do reator começaram a apresentar o que um médico local chamou de “neurose nuclear”, pois passaram a atribuir à radioatividade liberada no acidente, qualquer problema de saúde, desde uma gripe comum até o câncer (Stoler, 1985). Segundo Brent (1980), o maior impacto do acidente foi o medo e a ansiedade presentes na população.

O acidente de Chernobyl, em 26 de abril de 1986, resultou na mais importante precipitação radioativa da história (KeniK, 1995; Kovalchuk, 1995; NEA, 1996; Mould, 2000). Contudo, os estudos das populações residentes nas áreas contaminadas mostraram que a grande maioria das doenças observadas não estava relacionada com as doses de radiação ocasionadas pelo acidente e sim com o estresse psicológico decorrente do medo da exposição (Baverstock, 1995; Hansen, 1995; Souchkevitch, 1995; NEA, 1996). Mesmo nove anos depois do acidente, os relatos de doenças causadas pela radiação se multiplicavam e, como ocorreu em Three Mile Island, a população local ainda responsabilizava o evento por qualquer problema de saúde (Coles, 1995; IAEA, 1996).

A AIEA estimou que foram realizados de 100.000 a 200.000 abortos na Europa Ocidental (Ketchum, 1987), em virtude do medo de possíveis efeitos da exposição à precipitação radioativa, decorrente do acidente.

Para Kondo (1993), os fatos citados anteriormente demonstram que o termo, “precipitação radioativa letal”, usado pela mídia produziu um efeito muito mais danoso ao público do que a radiação por si mesma.

A mesma avaliação realizada pela AIEA (IAEA, 1991), citada anteriormente, também evidenciou que nos acidentes nucleares as doenças relacionadas ao estresse são causadas pela falta de informação do público sobre o desastre e por contramedidas, como a evacuação em massa. O “International Programme on the Health Effects of the Chernobyl Accident” da Organização Mundial de Saúde, concluiu que os efeitos psicossociais do acidente, não relacionados com a exposição direta à radiação, resultaram da falta de informação imediatamente após o acidente e do estresse e do trauma causados pela relocação compulsória para áreas menos contaminadas. Ainda importantes, foram as rupturas das ligações sociais entre os membros das comunidades e o medo de que a exposição à radiação possa causar danos à saúde no futuro (Harrison, 1995; Souchkevitch, 1995; IAEA, 1996; Mould, 2000). Segundo a AIEA (IAEA, 1995), devido à incompreensão dos efeitos do acidente entre o público e entre muitos formadores de opinião e autoridades, as vidas de milhões de pessoas foram adversamente afetadas em termos de saúde, estilo de vida e condições sócio-econômicas, muito mais por decisões políticas e administrativas do que pela liberação radioativa.

No Brasil, em setembro de 1987, ocorreu em Goiânia o mais importante acidente radiológico já registrado no hemisfério ocidental. A semelhança do ocorrido em Chernobyl, além dos importantes problemas sociais, políticos, econômicos e técnicos, também foram registrados outros, como o medo e a depressão da população e a discriminação das vítimas e dos principais produtos da cidade (IAEA, 1988; Oliveira et al., 1991; Binns, 1998; Carvalho, 1998; Chaves, 1998; Rozental, 1998). Na população de Goiânia verificou-se a existência de um estresse crônico gerado pelo medo. Muitas pessoas apresentaram sintomas cardiovasculares e gastrintestinais, além de dificuldade de concentração acreditando que a radiação era a causa de seus achaques (Collins & Carvalho, 1993; Carvalho, 1998; Nouailhetas & Xavier, 1998).

A rejeição dos riscos relacionados à presença de uma instalação nuclear (Ricks et al., 1991; IAEA, 1998) usualmente observada na população vizinha ao empreendimento, é atribuída aos fatos de que a maioria do público não está familiarizada com o uso da energia nuclear; não acha necessária a sua utilização;

acredita que na ocorrência de um acidente muitas pessoas serão afetadas; e não aceita os riscos que são controlados por outras pessoas (governo ou instituição privada).

Adicionalmente, a comunicação do risco para o público quase nunca é adequada. A mídia freqüentemente apresenta a visão dos jornalistas sobre os fatos omitindo os resultados da pesquisa sobre o que eles realmente são e valorizando não as verdades, mas apenas os pontos de vista sobre a ciência. Os meios de comunicação também não fornecem espaço e tempo suficientes para cobrir as complexas questões nucleares; tendendo a ampliar as incertezas científicas, interpretando-as como falta de conhecimento (por exemplo: relação baixa dose-efeito); noticiando seletivamente aspectos do drama humano, independente da existência de relação entre dose e efeito (e.g: vítimas da bomba atômica); enfatizando como contradições as diferenças entre as opiniões dos especialistas e apresentando as situações dicotomizadas, como sendo e não sendo seguras. Como o público não dispõe de critérios para julgar se as informações são dignas de confiança, freqüentemente acaba por não acreditar tanto nas autoridades como nos jornalistas (Chaves, 1988; Gonzalez, 1998; Wieland et al., 1998; Meara, 2002).

Face às considerações acima, é evidente que as questões relacionadas aos efeitos biológicos da radiação ionizante são de grande interesse do público, principalmente das populações vizinhas de instalações nucleares (Burlakova et al., 1995). Apesar da exposição resultante das liberações rotineiras ser responsável por uma dose coletiva inferior à decorrente de exames médicos e mesmo de fontes naturais, (NRC, 1991; UNSCEAR, 2000b), estas populações freqüentemente questionam as autoridades sobre os efeitos adversos à saúde que podem resultar desta exposição (Riley, 2003).

No Brasil, à parte as instalações envolvidas no ciclo do combustível nuclear, cerca de 3.000 outras utilizam materiais radioativos na medicina, indústria e pesquisa e apesar de todas as atividades mencionadas, o público brasileiro é amplamente inconsciente, tanto dos benefícios como dos riscos reais da radiação (Meldonian & Mattos, 1998; Wieland et al., 1998).

Não obstante todo progresso realizado no campo da proteção radiológica e do controle de fontes radioativas (Dunster, 2003; ICRP, 2003; Valentin & Sowby, 2003), a opinião pública brasileira é muito sensível às questões relacionadas à radiação. Informações exageradas e tecnicamente incorretas, freqüentemente noticiadas pela

mídia, encontram seus ouvintes e leitores e o uso da energia nuclear sempre causa polêmica (Chaves, 1988; Wieland et al., 1998).

No Brasil, a maior repercussão do acidente de Goiânia foi chamar a atenção da sociedade sobre os aspectos negativos da radioatividade. Os riscos associados com os usos pacíficos da radiação, desde a produção de energia até as aplicações industriais e médicas foram valorizados pela mídia brasileira e o medo da radiação espalhou-se pelo país, elevando o nível de ansiedade da população (Chaves, 1998; Pereira & Negretti, 1998; Wieland et al., 1998).

Em uma pesquisa realizada dez anos depois do acidente de Goiânia 92% dos entrevistados ainda lembravam do acidente. Estas pessoas acompanharam o acontecimento pela TV e tinham memórias vividas das ocorrências, as quais foram, em muitos casos, expressas com alto grau de emoção. Mais da metade das pessoas entrevistadas (55%) expressou dúvidas quanto à capacidade das autoridades brasileiras para manusear a tecnologia da energia nuclear com segurança, sem colocar em risco a população e o ambiente (Wieland et al., 1998).

A população de Angra dos Reis, município onde está localizada a Central Nuclear Almirante Álvaro Alberto, já manifestou esta preocupação fazendo chegar ao Ministério Público Federal denúncias de que, depois da instalação da usina nuclear Angra I, o número de casos de câncer teria aumentado no município. Em outubro de 1995, o Ministério Público Federal, através da Procuradoria da República do Estado do Rio de Janeiro, solicitou formalmente ao Instituto Nacional de Câncer que averiguasse as reclamações.

Como ainda não foi realizado nenhum estudo referente a esta população, é importante verificar se existe alguma particularidade específica na mortalidade por câncer que venha justificar as preocupações da comunidade ou confirmar o que tem sido observado em outros países, a fim de evitar que a ausência de observações científicas possa gerar uma ansiedade desnecessária na população, tornando-a mais sensível a especulações sem bases científicas sobre o assunto. Portanto, este trabalho tem como objetivo comparar a mortalidade da população de Angra dos Reis, que está exposta às liberações de rotina da Central Nuclear Almirante Álvaro Alberto, com a do Estado do Rio de Janeiro e com a de um município com características sócio-econômicas e demográficas semelhantes, mas que não está exposta ao mesmo risco, neste caso, o município de Cabo Frio. Serão considerados apenas os dados de mortalidade, uma vez que os dados relativos à incidência não

se encontram disponíveis. Este trabalho não relacionará exposição à radiação e mortalidade por câncer, tendo em vista que esta metodologia não é considerada adequada para avaliar causalidade. Em uma revisão de quarenta estudos epidemiológicos sobre populações vizinhas de instalações nucleares no Reino Unido, Estados Unidos, Canadá e França, Shleien e colegas (1991), utilizando critérios conhecidos como postulados de Hill, avaliaram se um estudo epidemiológico pode determinar a relação causal entre exposição à radiação e risco aumentado de câncer. Eles concluíram que, apesar dos resultados serem biologicamente plausíveis e suportados por dados experimentais, na maioria destes estudos, a metodologia dos mesmos não foi adequada para avaliar a causalidade, ou seja, para permitir um exame de associação entre dose e resposta, o que torna impossível refutar ou afirmar relações causais.

Sabe-se que, atualmente, os dados de mortalidade não são ideais para o inventário de cânceres como o da tireóide, da mama feminina ou a leucemia infantil, pois o aprimoramento dos métodos terapêuticos diminuiu significativamente as taxas de mortalidade sem, contudo afetar as taxas de incidência. Não obstante, apesar das limitações inerentes a este tipo de estudo, os métodos empregados neste trabalho foram eficientemente aplicados no passado. Por exemplo, com base nos achados provenientes de “mapas de câncer” construídos a partir de estatísticas de mortalidade realizadas pelo “United States National Cancer Institute”, foram constatadas elevadas taxas de mortalidade por câncer de pulmão em regiões que possuíam estaleiros. Estudos subseqüentes nas áreas de alto risco relacionaram os excessos de óbitos por câncer de pulmão as exposições aos asbestos (Blot et al., 1978). Os resultados deste trabalho fornecerão dados científicos que poderão orientar as autoridades e o público sobre a mortalidade por câncer em Angra dos Reis e caso constatem que houve aumento da mesma estimularão a realização posterior de um eventual estudo para tentar estabelecer a relação entre dose de radiação e efeito biológico.

## **2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

### **2.1 - Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes**

As radiações ionizantes são radiações eletromagnéticas (raios X e gama) ou corpusculares (partículas alfa e beta) que possuem energia suficiente para ionizar os átomos do meio que atravessam. A ionização é a formação de um par de íons através da remoção de um elétron de um átomo. Um par de íons consiste do elétron que foi retirado (o qual pode rapidamente ligar-se a outro átomo formando um íon negativo) e do núcleo residual com seus elétrons remanescentes, o qual constitui um íon positivo (Shapiro, 1981; Bushberg et al., 1994).

As radiações ionizantes classificam-se em diretamente ou indiretamente ionizantes (Turner, 1995). As radiações diretamente ionizantes são partículas carregadas de alta velocidade (elétrons, partículas alfa e beta, pósitrons, etc.) que possuem energia cinética suficiente para produzir ionizações através de interações coulombicas (colisões) com os elétrons orbitais de um átomo ou molécula. As radiações indiretamente ionizantes são partículas não carregadas ou fótons (raios X gerados artificialmente, raios gama originados de transições nucleares, nêutrons, etc.) que podem liberar os elétrons orbitais, mas apenas indiretamente, isto é, através de uma partícula carregada produzida em uma interação preliminar. No caso de fótons, a ionização ocorre, contudo a interação envolve todo o átomo ou molécula e não apenas os elétrons orbitais. Similarmente, para os nêutrons energéticos, a interação ocorre com o núcleo e não com seus elétrons orbitais (Sholtis Jr, 1987). As radiações diretamente ionizantes podem ser emitidas de radionuclídeos (partículas primárias) ou podem ser originadas secundariamente (partículas secundárias) quando as radiações indiretamente ionizantes as expõem dos átomos do meio (Kathren, 1985, Dörschel et al., 1996).

### **2.2 - Cronologia dos Eventos na Produção dos Efeitos Biológicos Radioinduzidos**

A irradiação de qualquer sistema biológico gera uma sucessão de processos cronologicamente diversos, os quais são divididos em três fases:

### **2.2.1 - Fase Física**

Consiste de interações entre as partículas carregadas e os átomos que compõem o tecido. Estas interações são aleatórias e seguem os percursos casuais das partículas carregadas (primárias ou secundárias) através do meio. Cada uma destas interações envolve a transferência de uma certa quantidade de energia da radiação para o meio, a qual poderá ser capaz de ionizar, ou seja, ejetar um ou mais elétrons orbitais de um átomo ou molécula ou apenas de excitar, transferindo um ou mais elétrons orbitais para um nível mais alto de energia, sem ejeção real do(s) elétron(s) de um átomo ou molécula. Se as partículas carregadas (geralmente elétrons ou prótons) formadas secundariamente possuírem energia suficiente, elas poderão excitar ou ionizar outros átomos ou moléculas por onde passarem, dando origem a uma cascata de eventos ionizantes (Ward, 1975; Steel, 1997).

Esta fase dura cerca de  $10^{-5}$  segundos, mas ao longo do percurso das partículas carregadas, as interações podem distribuir-se ampla e descontinuamente no espaço (Dörschel et al., 1996). A microdistribuição das excitações e ionizações depende do tipo e da energia da radiação ionizante. Para quantificar a microdistribuição de energia a microdosimetria utiliza o conceito de transferência linear de energia (TLE) da partícula. A TLE é definida como a energia média depositada no percurso da partícula por unidade de comprimento (Thacker, 1998). Portanto, as radiações que originam ionizações esparsas durante o percurso são chamadas de radiações de baixa TLE (raios X e gama). As partículas que produzem ionizações densas, ou seja, muitos eventos por micrón de percurso são ditas radiações de alta TLE (partículas alfa, prótons, íons pesados).

### **2.2.2 - Fase Química**

É o período no qual os átomos ou moléculas envolvidos na fase física reagem quimicamente com outros componentes celulares. A excitação e a ionização produzem quebras de ligações químicas formando radicais livres que entram em uma sucessão de reações que levam eventualmente, a restauração do equilíbrio eletrônico de cargas (Holahan Jr., 1987). Os radicais livres são átomos ou moléculas livres que por carregarem um elétron orbital não pareado na sua camada mais externa são altamente reativos quimicamente. Eles são formados principalmente

pela irradiação das moléculas de água que compõem cerca de 80% da célula e são capazes de difundir-se alcançando e danificando alvos críticos antes de serem inativados. As reações com os radicais livres completam-se em cerca de um milissegundo após a exposição à radiação (Goodhead, 1994; Martin & Harbison, 1996).

A ação da radiação é direta quando qualquer forma de radiação é absorvida pelo material biológico interagindo diretamente com os alvos críticos nas células. Os átomos do alvo poderão ser excitados ou ionizados iniciando assim, a cadeia de eventos que leva aos danos biológicos. Por outro lado, a ação da radiação é indireta quando as alterações químicas responsáveis pelos danos biológicos são produzidas pelas reações entre os radicais livres e os alvos críticos da célula (Holahan Jr., 1987). As radiações de alta TLE agem de forma predominantemente direta, mas a ação indireta é o principal processo quando as radiações de baixa TLE são consideradas (Reuvers et al., 1973; Hendee & Edwards, 1996).

### **2.2.3 - Fase Biológica**

Inclui todos os processos subseqüentes iniciados com as reações enzimáticas destinadas a corrigir os danos químicos residuais. A maioria das ligações químicas lesadas é reparada com sucesso. Contudo, algumas raras lesões não são reparadas podendo causar as alterações moleculares responsáveis pelos danos biológicos (Goodhead, 1994; Steel, 1997). A expressão dos efeitos biológicos pode ocorrer após diferentes períodos de tempo (horas, dias, meses ou anos) e de várias maneiras, dependendo do tecido afetado e das conseqüências do dano produzido. Se o dano resultar em morte celular, o efeito biológico pode se manifestar após horas ou dias quando a célula danificada tentar dividir-se. Se ocorrer a transformação neoplásica de uma célula somática, a expressão do efeito como um câncer patente pode demorar até mais de quarenta anos. Se houver uma mutação em uma célula germinativa, a expressão de uma doença hereditária pode não ocorrer por muitas gerações (Holahan Jr., 1987; ICRP 60, 1991).

### **2.3 - Alvos Celulares Críticos para a Ação da Radiação**

Os efeitos biológicos da radiação resultam principalmente dos danos produzidos nas moléculas do ácido desoxiribonucléico (ADN), as quais são responsáveis pelo desenvolvimento, reprodução e divisão celulares (Shapiro, 1981).

O ADN é uma macromolécula com estrutura de dupla hélice formada por quatro unidades repetidas: as bases purínicas (adenina e guanina) e as bases pirimidínicas (timina e citosina). As bases estão arrumadas em duas fitas lineares unidas por pontes de hidrogênio e ligadas externamente a resíduos de açúcar-fosfato, através de ligações covalentes (o esqueleto do ADN). A base adenina pareia naturalmente com a base timina enquanto que a guanina pareia com a citosina, de modo que cada fita tem a seqüência complementar da outra (Bushberg et al., 1994). A seqüência de bases define o código genético; cada gene tem uma seqüência única, embora existam certas seqüências comuns nos elementos de controle e de estrutura do ADN. O dano do ADN pode afetar qualquer um destes componentes, porém é a perda ou a alteração da seqüência de bases que produzirão conseqüências genéticas (Steel, 1997).

Os genes estão contidos nos cromossomas localizados no núcleo da célula. O homem possui 23 pares de cromossomas, cada um deles constituído de uma molécula de ADN e de proteínas cromossomiais (UNSCEAR, 1995).

O dano das moléculas de ADN depende do tipo de radiação (TLE), da dose liberada e do tempo total em que a dose é liberada (i.é., da taxa de dose). A exposição a altas doses (maiores do que 1 Gy – Gray) provavelmente provocará a morte de uma grande fração de células; a baixas doses (menores do que 0,1 Gy) causará danos a poucas células e os efeitos danosos, se ocorrerem, só tornar-se-ão aparentes após um longo período de tempo (ICRP 60, 1991; Goodhead, 1992, 1993; Hodgkins, 1996).

### **2.4 - Tipos de Danos do ADN**

A irradiação do ADN produz diferentes tipos de danos, os quais são divididos em categorias com base na estrutura química, no sítio e na extensão da lesão; e.g., substituições de bases, quebras de fitas, “crossing over” (e.g., entre duas fitas de ADN ou entre o ADN e as proteínas nucleares) e lesões múltiplas (Hutchinson, 1985;

Holahan Jr., 1987; von Sonntag, 1987; Grosovsky et al., 1988; Goodhead, 1994; Edwards, 1996; Squire et al., 1998).

Uma categorização simplificada baseia-se na habilidade das enzimas de usar a estrutura complementar de bases para reparar o sítio lesado. Desta forma, os danos podem ser divididos em (Charton et al., 1989; Thacker, 1998):

a) Dano de uma única fita: pode ser removido ou modificado, seguido por nova síntese do material perdido usando a fita não danificada como molde (alteração de base e quebra simples).

b) Dano das duas fitas: não pode ser reparado por molde e, portanto requer diferentes vias enzimáticas para ser corrigido (quebra dupla, “crossing over” e lesão múltipla).

As lesões críticas produzidas pela radiação ionizante no ADN são as quebras de fitas. A quebra dupla é o tipo mais importante, pois é o que melhor se relaciona com a morte celular (Radford, 1985; 1986; Löbrich, Cooper, Rydberg 1996; UNSCEAR, 2000a; Chadwick, Leenhouts, Brugmans, 2003).

As conseqüências biológicas das quebras simples nas moléculas de ADN intactas são pequenas, já que elas podem ser pronta e corretamente reparadas usando as fitas opostas como moldes. Quando as duas fitas de uma molécula são quebradas em posições afastadas, elas são reparadas separadamente como quebras simples. Mas, quando as duas fitas são quebradas em posições opostas uma a outra ou afastadas por poucos pares de bases, ocorre uma quebra dupla que pode não ser corretamente restaurada (Steel, 1997; Squire et al., 1998; Thacker, 1998).

Admite-se que as quebras no ADN, principalmente as duplas, originam grandes alterações, tais como deleções e rearranjos (Holahan Jr, 1987; Olive, 1998). Estas alterações são grandes e são vistas como aberrações cromossomiais. Embora não existam muitas evidências da relação entre as quebras e os tipos de mutação, verificou-se que a transferência de enzimas de restrição entre células de mamíferos, causando quebras duplas em sítios específicos do ADN, dão origem a mutações e a aberrações cromossomiais (Goodhead, 1993; Hendee & Edwars, 1996; Goodhead, 1997).

Entretanto, como na prática tanto os radicais livres como as ionizações diretas estão envolvidas, várias lesões devem ocorrer em um mesmo sítio (e.g., quebras duplas associadas com várias quebras simples e com um dano de base). Esta lesão

múltipla, detectada apenas como quebra dupla, deve ter baixa probabilidade de reparo e alta probabilidade de causar morte celular. Este tipo de lesão deve ser produzido com maior frequência pelas radiações de alta TLE do que pelas de baixa TLE (Goodhead, 1992, 1994; Ward, 1994; Thacker, 1998).

Uma vez que o ADN tenha sido danificado, a célula inicia o processamento do dano o qual pode resultar no reparo correto ou em alterações do ADN, as quais são vistas como mutações e aberrações cromossomiais. As possíveis conseqüências destas alterações serão a morte celular, alterações herdáveis (mutações) ou a transformação neoplásica (Squire et al., 1998; UNSCEAR, 2000a).

### **2.4.1 - Mutações Radioinduzidas**

As mutações aparecem geralmente como lesões não letais nas seqüências de bases do ADN, embora sejam letais quando severas (Hall, 1994). Os resultados são a não expressão de proteínas, a expressão de proteínas alteradas ou de modo não controlado (no tempo ou na quantidade).

A frequência de mutações radioinduzidas usualmente aumenta com a dose até que os eventos letais passam a predominar e a frequência diminui. As conseqüências biológicas das mutações dependem dos genes afetados. A resistência da célula a uma droga pode originar-se na mutação do gene que codifica a enzima, a qual a droga se destina. A transformação celular pode ocorrer quando a mutação de um gene resultar na diminuição dos mecanismos normais de controle da proliferação celular. Se o gene afetado for essencial para a sobrevivência da célula, haverá morte celular (UNSCEAR, 1995).

#### **2.4.1.1 - Espectro das Mutações Radioinduzidas**

A radiação ionizante pode induzir desde mutações pontuais até grandes alterações englobando muitos genes (Nikjoo et al., 1997; Pflaum et al., 1997; Pouget et al., 1999; Sutherland & Bennett, 2000). Verificou-se que em células de mamíferos a radiação produz mais eficientemente grandes alterações genéticas (grandes deleções ou rearranjos), em maior ou menor proporção, de acordo com a região genômica observada (Cattanach et al., 1993; Goodhead, 1994). Este espectro de mutação difere do que é produzido pelas mutações espontâneas ou por outros

agentes que danificam o ADN (luz ultravioleta). Estes agentes induzem principalmente mutações pontuais em proporções que independem da região do genoma analisada. Por outro lado, a proporção de grandes alterações genéticas induzidas pela radiação varia com a região do genoma (UNSCEAR, 2000a).

O tamanho do dano em uma região do genoma é limitado pela extensão do dano que a região pode tolerar. Se a região contiver genes essenciais para a viabilidade da célula e do organismo, qualquer alteração em um destes genes será letal (Thacker et al., 1979, 1990; Evans et al., 1986). A letalidade vai depender da frequência e do tamanho da lesão. Certos genes sofrem mutação com baixa frequência, pois eles ou a região onde estão toleram pouca alteração. Outros genes apresentam alta frequência de mutação por tolerarem grandes alterações (Thacker et al., 1978).

A frequência da mutação também depende do número de cópias do gene. Muitos genes e cromossomas estão presentes em duas cópias (dissômicos), uma herdada do pai e outra da mãe. Entretanto, alguns genes (dos cromossomas X e Y em homens) não possuem cópia (monossômicos) e outros exibem monossomia funcional por mecanismos que apagam a expressão de uma das duas cópias (como em uma cópia do cromossoma X em mulheres). No sistema de mutação recessiva onde duas cópias do gene estão presentes, mas uma foi desativada por uma mutação pontual, constatou-se que a frequência de mutação da outra cópia é muito alta (Evans et al., 1986; More et al., 1986; Yandell et al., 1986). Assim, a primeira cópia, a despeito de carrear uma mutação pontual, ainda mantém o resto da região genômica intacta (incluindo quaisquer genes essenciais ligados) e as grandes deleções serão toleradas na outra cópia porque não levarão a perda completa de genes essenciais. A razão para que a frequência de mutações seja maior nos genes dissômicos do que nos monossômicos parece estar relacionada ao fato de que a ocorrência de grandes alterações em regiões monossômicas do cromossoma levaria a morte celular, já que não há outra cópia (ou nenhuma cópia funcional) para manter o funcionamento normal da mesma (UNSCEAR, 2000a).

Como a radiação é eficiente na produção de grandes alterações, ela deve ser um agente efetivo para induzir mutações em genes dissômicos. Pode ser, por exemplo, que um indivíduo herde uma mutação pontual em uma das cópias de um gene supressor de tumor, a qual não produz efeitos deletérios porque a cópia correta está presente. Porém, se esta pessoa for exposta à radiação, a cópia correta

do gene pode sofrer mutação por estar blindada pela presença de cópias de outros genes. Desta forma, a radiação pode ser um agente mutagênico efetivo para tipos específicos de mutação, e pode-se ainda prever que no caso de uma mutação de um gene recessivo, os indivíduos serão sensíveis à radiação se eles já carregarem mutações pontuais em genes dissômicos (UNSCEAR, 1995).

#### **2.4.1.2 - Seqüência das Mutações Radioinduzidas**

Nenhum tipo de mutação é especificamente induzido pela radiação ionizante.

A avaliação da seqüência de mutações pontuais induzidas por raios gama em células de mamíferos revelou a ocorrência de vários tipos, desde substituição de pares de bases até pequenas deleções (Hendee & Edwards, 1996).

Algumas observações apontaram certas diferenças entre as mutações espontâneas e as radioinduzidas. As mutações pontuais induzidas por radiação foram, na maioria, substituições múltiplas (mais de uma alteração de base em estreita proximidade) e ocorreram em sítios amplamente distribuídos dentro do gene. Por outro lado, as espontâneas tenderam a se agrupar em certos sítios. A análise das substituições radioinduzidas mostrou que ocorreram todos os seis tipos possíveis, mas com freqüências diferentes (Grosoviisky et al., 1988; Miles & Meuth, 1989; Nelson et al., 1994). As transversões (alteração de uma base purínica por uma pirimidínica e vice-versa) foram as mais comuns. Nas substituições espontâneas, as transições Guanina:Citosina → Adenina:Timina foram as mais freqüentes.

Os estudos realizados sugerem que a única característica da mutagênese por radiação é a indução de alterações genéticas complexas (Meuth, 1990; Goodhead, 1994). Por exemplo: uma deleção pode estar associada com um rearranjo no mesmo sítio e este pode ser troca, inversão ou inserção. Adicionalmente, após uma única exposição aguda à radiação, podem ser observadas alterações complexas, como trocas cromossomiais, envolvendo vários sítios do genoma. Contudo, o tamanho e a complexidade destas alterações dificulta a análise molecular dos genes de células (Savage & Simpson, 1994; Edwards, 1996).

Para que seja estabelecido se as grandes mutações e as aberrações cromossomiais são formadas por mecanismos similares, novas análises moleculares serão necessárias. Os estudos de uma ou duas regiões do genoma evidenciaram que as alterações genéticas identificadas a nível molecular como mutações podem

atingir tamanhos visíveis no microscópio óptico (Simpson et al., 1993). Entretanto, ainda não foi obtida a seqüência de nenhuma destas grandes mutações, bem como de nenhuma aberração cromossomial (UNSCEAR, 2000a).

#### **2.4.2 - Aberrações Cromossomiais**

As células irradiadas sofrem um atraso dose-dependente para entrarem na mitose. Quando as células irradiadas na interfase começam a se dividir, algumas delas revelam aberrações cromossomiais. Enquanto as mais sérias levam a morte celular precoce, outras podem ser carregadas por muitas divisões (Bushong, 1998). A quantidade de dano cromossomial observada na primeira mitose após a irradiação, é talvez o ponto subcelular que melhor se correlaciona com a morte celular na maioria das células. Portanto, a maior causa de morte celular após a irradiação é a mitose fisicamente aberrante, a qual permite uma distribuição desigual de cromossomas ou a perda de fragmentos dos mesmos. Este nível de perda de material genético provavelmente leva a um desequilíbrio metabólico que é incompatível com a proliferação adicional (Hall, 1994; Edwards, 1996; Chadwick et al., 2003).

No estudo tradicional das aberrações cromossomiais, os efeitos da radiação ionizante são visualizados quando uma preparação é feita na primeira metáfase após a exposição à radiação, pois este é o período no qual é possível discernir as estruturas dos cromossomas (NRC, 1990).

A irradiação de células com raios X produz quebras nos cromossomas. Os diferentes fragmentos resultantes das quebras podem (Holahan Jr., 1987; Rezende, 1995):

- juntar-se na sua configuração original e nenhuma aberração será visível na próxima mitose;
- não se reunir e dar origem a uma aberração, a qual será observada como deleção na próxima mitose, e
- reunir-se misturadamente originando cromossomas que aparecerão grosseiramente distorcidos na mitose seguinte.

Todavia, parece que um fragmento não pode juntar-se a um cromossoma normal, não danificado.

## **2.4.2.1 - Classificação das Aberrações**

### **2.4.2.1.1 - Aberrações Cromossomiais**

São produzidas quando a célula é irradiada antes da duplicação do cromossoma. Neste caso, a quebra ocorre em uma única fita da cromatina (constituída de ADN e proteínas). Na fase seguinte, quando o ADN for sintetizado, esta fita de cromatina é replicada conservando a quebra produzida pela radiação (Lehnert, 1999). O resultado é uma aberração cromossomial visível na próxima mitose, porque haverá uma quebra idêntica nos pontos correspondentes do par de cromatinas. Por exemplo: dicêntrico e fragmento acêntrico, transformação recíproca, deleções intersticial e terminal (Steel, 1997).

### **2.4.2.1.2 - Aberrações de Cromátides**

São formadas quando a célula é irradiada após a replicação do material genético. Como os cromossomas consistem de duas fitas de cromatina, os seus braços podem estar separados nas regiões afastadas do centrômero e é razoável supor que a radiação possa quebrar uma cromátide sem quebrar sua cromátide irmã, ou pelo menos, não no mesmo lugar. Desta forma, as aberrações de cromátide são originadas quando, após a replicação do ADN, ocorre uma quebra em um único braço da cromátide sem, no entanto danificar o braço oposto do mesmo cromossoma. E.g: translocações assimétrica e simétrica, deleção de cromátide e triradial (Bushong, 1998; Lehnert, 1999).

## **2.4.2.2 - Aberrações Cromossomiais Letais e Não Letais**

### **2.4.2.2.1 - Aberrações Cromossomiais Letais**

**Dicêntricos:** envolve troca de fragmentos entre dois cromossomas. Quando uma quebra é produzida em cada cromossoma no início da interfase e os fragmentos estão próximos um do outro, eles juntam-se de forma bizarra (Steel, 1997; Little, 2003). Este conjunto sofre replicação na fase de síntese do ADN, e o

resultado é um cromossoma com dois centrômeros e um fragmento sem centrômero (fragmento acêntrico).

**Anel:** a quebra é induzida em cada um dos braços de uma única cromátide (quebra dos dois braços do mesmo cromossoma) no início do ciclo celular (Bushong, 1998). Os pedaços reúnem-se formando um anel e um fragmento. Na fase de síntese do ADN, o cromossoma se replica. Na metáfase ele aparece como dois anéis sobrepostos ligados pelo centrômero e um fragmento acêntrico que provavelmente será perdido na mitose porque ele não será esticado entre os pólos da célula (Little, 2003).

**Ponte anáfase:** pode ser produzida de vários modos. Pode, por exemplo, resultar de quebras ocorridas após a replicação dos cromossomas. Neste caso, as quebras atingem as duas cromátides do mesmo cromossoma e os fragmentos reúnem-se incorretamente formando uma união irmã. Na anáfase, quando os dois grupos de cromossomas movem-se para os pólos da célula, a seção de cromatina entre os dois centrômeros é esticada entre os pólos impedindo a separação das duas novas células. Como a ponte não tem centrômero ela provavelmente será perdida na primeira mitose (Hall, 1994).

#### 2.4.2.2.2 - Aberrações Cromossomiais Não Letais

**Translocação:** a formação de uma translocação simétrica ocorre quando dois cromossomas em pré-replicação são quebrados e os fragmentos originados trocam de lugar entre os dois cromossomas (Steel, 1997 ).

A translocação (Squire et al., 1998; UNSCEAR, 2000b; Little, 2003) está associada com vários cânceres humanos, permitindo a ativação de um oncogene (Linfoma de Burkitt é um exemplo).

**Deleção intersticial:** resulta de duas quebras no mesmo braço de um cromossoma, ocasionando a perda da informação genética existente entre as duas quebras. As duas quebras isolam uma alça do ADN (um anel acêntrico), a qual será perdida na mitose subsequente. A deleção pode estar envolvida na carcinogênese se a perda do material genético incluir um gene supressor de tumor (NRC, 1990; Squire et al., 1998; Little, 2003).

### 2.4.2.3 - Aberrações Cromossomiais em Linfócitos Humanos

São usadas como biomarcadores da exposição à radiação. A dose recebida é estimada através da frequência de aberrações (dicêntricos e anéis) encontrada na avaliação citogenética de amostras de sangue obtidas após poucos dias ou semanas da irradiação total do corpo (Lloyd et al 1981, 1988, 1992). Os linfócitos da amostra de sangue são estimulados a se dividirem por um agente mitogênico (fitohemaglutinina) e aprisionados na metáfase para que a incidência de anéis e dicêntricos seja obtida. A dose pode ser estimada por comparação com culturas *in vitro* expostas a doses conhecidas. Quando um número suficiente de metáfases é obtido, as avaliações citogenéticas em linfócitos cultivados podem prontamente detectar exposição recente a 1-2 miliSivert (mSv). Estes estudos são úteis para distinguir exposições suspeitas de exposições reais, particularmente em incidentes ou acidentes, quando não se tem certeza se as pessoas que estavam sob risco realmente foram irradiadas (IAEA, 1986).

Os linfócitos T maduros têm uma vida de 1.500 dias e são lentamente eliminados do grupo de linfócitos periféricos. Em consequência, o campo de dicêntricos observados nos linfócitos periféricos declinará em meses ou anos após a exposição à radiação (Hall, 1994).

A exposição à radiação ionizante *in vivo* também induz aberrações cromossômicas em linfócitos progenitores na medula, nódulos ou outros órgãos (Friedberg, 1995).

As células “tronco” que mantêm aberrações assimétricas, tais como dicêntricos, morrerão na tentativa de uma mitose subsequente, mas aquelas que mantêm aberrações simétricas não letais (e.g., translocação) sobreviverão e transmitirão as aberrações para suas progênies. Estas aberrações estáveis e persistentes podem ser detectadas em pessoas que foram expostas à radiação muitas anos antes. A frequência delas se correlaciona com a dose de corpo inteiro, mesmo em pessoas expostas há mais de quarenta anos, como tem sido observado nos japoneses que sobreviveram às bombas atômicas (Hall, 1994; Rezende, 1995).

## **2.5 - Classificação do Dano Radioinduzido**

O dano induzido por radiação nas células de mamíferos pode ser dividido em três categorias (Holahan Jr., 1987):

### **2.5.1 - Dano Letal**

É aquele que é irreversível, irreparável e por definição, conduz a célula irrevogavelmente à morte (Curtis, 1986).

### **2.5.2 - Dano Subletal**

É aquele que sob circunstâncias normais pode ser reparado em horas, a menos que novo dano subletal ocorra (e.g., por uma segunda dose de radiação), de forma que o novo dano possa interagir com o antigo e produzir um dano letal (Lehnert, 1999). O dano subletal é reparado quando se observa um incremento da sobrevivência celular entre as duas frações de uma dada dose de radiação (Bedford, 1991). A quantidade de células que sobrevivem a uma dose fracionada aumenta quando o intervalo de tempo entre as duas frações de dose também aumenta. Em células cujo ciclo celular é longo, ou naquelas que estão fora do ciclo, não existe aumento adicional da sobrevivência pela separação da dose por mais de duas ou três horas. Contudo, em populações de células que possuem ciclo celular curto, existe uma depressão na sobrevivência causada pela progressão das células no ciclo celular (Elkind et al., 1965). As células sobreviventes à primeira dose saem da fase resistente e entram na fase sensível do ciclo no tempo da segunda dose. Se o incremento da radiosensibilidade na passagem da fase resistente para a fase sensível exceder o efeito de reparo do dano subletal, a fração sobrevivente diminuirá. Quando o intervalo de tempo entre as doses ultrapassa o período do ciclo celular, haverá um aumento da sobrevivência devido à ocorrência de proliferação ou repopulação entre as doses (as células podem dobrar em número entre as doses).

Experimentos de fracionamento da dose em sistemas biológicos indicam que a quantidade de reparo do dano subletal varia com o tipo de radiação usada. Para os raios X, a divisão da dose em duas frações iguais, separadas por um intervalo de tempo, resulta em notável aumento da sobrevivência celular devido ao pronto reparo

do dano subletal. Em contraste, quando nêutrons são usados a divisão da dose pouco influencia a sobrevivência, indicando que houve pouco reparo do dano subletal (Belli et al., 1967; Emery et al., 1970; Hall, 1994).

### **2.5.3 - Dano Potencialmente Letal (DPL)**

É o componente do dano que pode ser modificado pelas condições ambientais após a irradiação (Bedford, 1991). A variação das condições ambientais após a exposição a raios X pode influenciar a proporção de células que sobrevivem a uma dada dose devido à expressão ou reparo do DPL. O dano é potencialmente letal porque sob condições ordinárias ele causaria morte celular, mas como a sobrevivência aumenta como resultado da manipulação do ambiente após a irradiação, o DPL é considerado reparado (Belli & Shelton, 1969; Little et al., 1973; Hall et al., 1976; Curtis, 1986).

## **2.6 - Mecanismos de Reparo do ADN**

Quando o ADN é danificado pela radiação, as enzimas do núcleo celular tentam reparar aquele dano (Zhang, Yonei, Kato, 1992). A eficiência e a fidelidade dos processos de reparo determinam qual será o resultado: se a estrutura do ADN for reparada corretamente, as funções celulares retornarão ao normal. Se o reparo não for adequado ou for parcialmente adequado, a célula poderá morrer ou sofrer alteração e perda da informação genética (mutação e aberração cromossomial). Estas alterações na informação originarão os defeitos genéticos hereditários e são consideradas causas importantes para o desenvolvimento do câncer induzido por radiação. Portanto, o reparo do ADN exerce um papel crítico na proteção dos indivíduos normais contra os efeitos da radiação (Friedberg, 1995; Squire et al., 1998).

Os conhecimentos atuais permitem supor que tanto o material genético (um grupo específico de genes) como os processos que controlam as funções celulares são responsáveis pela resposta final ao dano causado pela radiação (ICRP, 1998). Por exemplo, o dano radioinduzido pode causar uma interrupção no ciclo celular; e crê-se que este passo visa limitar o dano, fornecendo tempo para o reparo e reduzindo as conseqüências de uma determinada dose. O modo como a radiação

altera o ciclo celular ainda não está claro, assim como o papel de uma série de atividades enzimáticas que são induzidas ou reprimidas rapidamente após a irradiação (Murray, 1992; Slingerland & Tannock, 1998; Squire et al., 1998; Zanke, 1998).

As seguintes vias de reparo do ADN foram identificadas (UNSCEAR, 1995, 2000a):

### **2.6.1 - Reparo por Excisão de Base**

As lesões em bases individuais do ADN podem ser rapidamente corrigidas, através da simples remoção da base, limpeza do sítio e resíntese. Assim, uma ADN glicosilase (Wallace, 1988) remove a base danificada, uma ADN endonuclease corta o esqueleto do ADN, os resíduos de açúcar-fosfato são removidos por uma fosfodiesterase (exonuclease), uma polimerase (Perrino & Loeb, 1990) completa o espaço usando a base oposta como modelo e uma ligase fecha a fita (Lindahl & Barnes, 1992). A última parte deste processo pode também ser usada para reparar quebras simples. Geralmente, as quebras do ADN causadas por radiação não são reunidas por uma ligação simples porque no sítio da lesão freqüentemente ocorre dano do açúcar e perda de base (Au et al., 1989; Tchou et al., 1991; Lindahl, 1993; Chaudhry & Weinfeld, 1995; Friedberg et al., 1995; Seeberg et al., 1995; Singhal et al., 1995; Chaudhry & Weinfeld 1997; Berdal et al., 1998; Harrison et al., 1998).

### **2.6.2 - Reparo por Excisão de Nucleotídeo**

Esta via de reparo remove uma seção inteira da fita danificada, pois comumente o dano é volumoso e causa distorção da dupla hélice. As enzimas precisam realizar as funções de reconhecer o dano, cortar a fita a uma distância especificada dos dois lados da lesão, desenrolá-la e removê-la (Dianov et al., 1992, Lehmann, 1995a; Squire et al., 1998). Pelo menos onze enzimas participam deste processo, sem incluir a polimerase e a ligase. Estas enzimas são altamente conservadas, dos microrganismos ao homem (Wood, 1997). Nos seres humanos vários genes que codificam as funções desta via aparecem com mutação. Estes indivíduos manifestam várias doenças, incluindo *Xeroderma pigmentosum* e Síndrome de Cocaine (Hoeijmakers, 1993; Bouffler, 1997); são sensíveis à luz solar

e a agentes químicos que causam danos volumosos no ADN, e uns poucos exibem sensibilidade cruzada à radiação ionizante (Arlett et al., 1980; Russell et al., 1995).

Algumas enzimas envolvidas neste mecanismo de reparo também estão envolvidas no processo normal de expressão do gene (transcrição). Assim, quando os genes estão se expressando ativamente, eles requerem algumas das mesmas funções necessárias para o reparo (e.g., desenrolar a hélice de ADN) e parece que as mesmas proteínas são usadas (Lehmann, 1995a).

A freqüência de operação deste mecanismo não é igual em todas as partes do genoma (Hanawalt, 1991). Os genes que estão se expressando ativamente são reparados muito mais rapidamente do que o restante do genoma. Quando um dano ocorre em um gene que está se expressando ativamente, as proteínas envolvidas neste processo param de operar e o complexo parado age como um sinal para as proteínas do reparo por excisão de nucleotídeo irem ao sítio da lesão (Selby & Sancar, 1994; Edwards, 1996). A presença na célula de um processo rápido de reparo acoplado a transcrição também tem conseqüências genéticas: apenas uma das fitas da molécula de ADN é transcrita (a fita senso) e apenas esta fita é reparada rapidamente. Verificou-se que a maioria das mutações induzidas localiza-se na fita que não é transcrita (a fita sem senso), presumivelmente porque a ausência de reparo rápido permite que haja interação do dano com outros processos causando mutações (Mullenders et al., 1991). Em contraste, as linhagens de células defectivas para este reparo apresentam um espectro de mutação completamente alterado, com muitas mutações na fita senso (Hanawalt, 1991; Cooper et al., 1997).

### **2.6.3 - Reparo por Recombinação**

As lesões mais severas requerem ainda mais recursos para que o reparo seja correto; principalmente quando atingem simultaneamente as duas fitas do ADN, pois não há molde (fita íntegra) para o reparo. Estes tipos de lesões podem resultar da ação direta de um agente que produza alterações complexas no ADN, ou podem surgir durante a interação do dano não reparado em uma fita com a replicação do ADN (Bouffler, 1997; ICRP, 1998). Tais lesões devem ser reparadas por enzimas de recombinação, as quais trazem para o sítio danificado outro pedaço similar de ADN duplo não danificado para consertar o dano (Thacker, 1998).

Existem dois tipos principais de mecanismos de reparo por recombinação: homóloga e ilegítima (não homóloga).

### **2.6.3.1 - Recombinação Homóloga**

Este tipo de reparo tira vantagem da identidade existente entre as seqüências de certas regiões do ADN, por exemplo, cópias materna e paterna de cromossomas e em cromossomas duplicados (cromátides irmãs) após a replicação do ADN, para reparar o dano daquele gene (Squire et al., 1998; UNSCEAR, 2000a). A seqüência de ADN com identidade deve ser consideravelmente longa ( $\geq 200$  pares de base), a fim de fornecer a seqüência de informação necessária para reparar a cópia danificada. Na recombinação, o final 3' de uma fita do ADN quebrada invade um homólogo de dupla fita intacto e sintetiza neste molde as reformas da fita quebrada. A separação do produto formado por esta reação requer a atividade de enzimas que cortam e reúnem as novas fitas de ADN sintetizadas. Dependendo de quais fitas são cortadas e reunidas, esta reação pode resultar em "crossing-over" (alteração genética) das fitas de ADN (Game, 1993; Chadwick et al., 2003).

### **2.6.3.2 - Recombinação Ilegítima ou Não Homóloga**

É comumente observada na reunião de seqüências de ADN em células de mamíferos. Quando moléculas estranhas de ADN são integradas no genoma ou quando os pontos de quebra de deleções e rearranjos são analisados, verifica-se que estes sítios genômicos exibem pequena homologia entre as seqüências. Este mecanismo deve ser usado para reunir rapidamente pedaços de ADN quebrados, sem precisar da complexa maquinaria da recombinação homóloga. Este reparo deve causar alteração e perda da seqüência de ADN (Roth & Wilson, 1986, 1988; Chadwick et al., 2003; Little, 2003).

Existem evidências de que as células possuem mecanismos de vigilância para detectar danos no ADN, e de que estes mecanismos relacionam-se com outros aspectos do metabolismo celular, tais como a progressão do ciclo celular (Murray, 1992; Friedberg, 1995; ICRP, 1998; Slingerland & Tannock, 1998; Squire et al., 1998; Zanke, 1998). Assim, crê-se que para defender-se de dano no ADN e talvez em outras partes, a célula programe mecanismos de respostas para maximizar a

chance de reparar os danos (ou em casos extremos entregar a célula para uma morte programada).

Estima-se que milhares de genes sejam necessários para controlar as funções normais de células de mamíferos e organismos. Considerando-se que as lesões no ADN induzidas pela radiação ionizante são muito diversas, muitos destes genes devem participar do reparo destas lesões (Fields et al., 1994).

## **2.7 - Classificação dos Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante**

Os efeitos biológicos da radiação ionizante são divididos em duas classes:

### **2.7.1 - Efeitos Determinísticos**

Resultam da irradiação generalizada ou localizada capaz de causar uma quantidade de morte celular que não pode ser compensada pela proliferação das células viáveis. A perda de células resultante pode causar injúrias clinicamente detectáveis da função de um tecido ou órgão. Portanto, a severidade do dano observado dependerá da dose e existirá um limiar de dose abaixo do qual a perda de células será muito pequena para que haja detecção da disfunção do tecido ou órgão (Lehnert, 1999; UNSCEAR, 2000a).

Os efeitos determinísticos também podem ser ocasionados por alterações funcionais nos tecidos, as quais podem ter importantes conseqüências clínicas, especialmente nos sistemas imunológico e neurológico, determinando juntamente com a morte celular, a severidade dos efeitos determinísticos (ICRP 60, 1991). A radiação pode interferir diretamente com certas funções do tecido, incluindo a regulação dos componentes celulares, a reação inflamatória (modificação da permeabilidade das células e tecidos) e a migração natural das células nos órgãos em desenvolvimento; ou produzir efeitos funcionais indiretos (e.g., a irradiação da glândula pituitária influencia a função endócrina de outros tecidos).

Alguns efeitos determinísticos de natureza funcional (AAPM, 1986) podem ser reversíveis quando a dose não é muito alta (e.g., diminuição da secreção das glândulas salivares e da tireóide, alterações no eletroencefalograma e no retinograma e reações vasculares como eritema e edema subcutâneo).

Além da perda de células funcionais de um tecido ou órgão, também podem ocorrer lesões nos vasos sanguíneos resultando em dano tecidual secundário. Pode haver ainda, substituição de células funcionais por tecido fibroso causando redução na função do órgão. Os efeitos clínicos dependem da função específica do órgão irradiado. Por exemplo: a irradiação do cristalino pode produzir catarata e a das gônadas pode ocasionar esterilidade temporária ou permanente (Martin & Harbison, 1996).

A sensibilidade à radiação varia entre os tecidos. Como o ADN é o alvo subcelular mais importante da radiação ionizante, os tecidos compostos por células que se dividem rapidamente são mais sensíveis do que os formados por células mais quiescentes. As células hematopoiéticas da medula óssea, as células germinativas dos ovários e testículos, o epitélio gastrointestinal, o epitélio escamoso, as células endoteliais, o cristalino e os linfócitos são altamente sensíveis a injúria por radiação; as células dos ossos, músculos, cartilagens e do tecido nervoso adulto são mais resistentes (Holahan Jr., 1987; Kane & Kumar, 1999).

Em tecidos que contêm células “tronco”, que se dividem rapidamente atravessando vários estágios de divisão e maturação antes de tornarem-se funcionais (e.g., tecido hematopoiético), a manifestação do dano ocorrerá em horas ou dias após a exposição e é chamada de efeito agudo. Em tecidos cujas taxas de renovação celular são baixas (e.g., parênquima hepático), o dano se expressará como um efeito tardio, quando ocorrer a divisão celular. O dano por radiação se desenvolve por diferentes vias nos tecidos porque os tecidos são organizados diferentemente (Steel, 1997).

Alguns exemplos de efeitos determinísticos são: síndrome agudo da radiação, catarata, esterilização temporária ou permanente e radiodermite (Gunter-Smith, 1987; Monroy, 1987; Young, 1987; Macvittie et al., 1996; Peter, 1996).

#### **2.7.1.1 - A Morte Celular e as Curvas de Sobrevivência**

A morte celular é o principal processo envolvido na produção dos efeitos determinísticos (Turner, 1995). A menos que a dose seja alta, muitos tipos de células não morrem imediatamente após a exposição e continuam a funcionar até tentarem dividir-se. Quando a tentativa falha, provavelmente por causa de dano severo no cromossoma, a célula morre. Enquanto a morte celular individual em um tecido pode

ser considerada um efeito aleatório (i.e., estocástico), o efeito de matar uma alta proporção de células em um tecido, ou outras formas de danos, é determinístico. Estudos com culturas de células de mamíferos mostraram que a sobrevivência celular varia em função da dose, o que pode ser descrito através das curvas de sobrevivência sendo a dose registrada em escala linear e a fração sobrevivente em escala logarítmica (Tubiana et al., 1990).

Para as radiações densamente ionizantes (alta TLE) a curva de sobrevivência é uma linha reta a partir da origem, ou seja, a sobrevivência é uma função exponencial da dose (Holahan Jr., 1987; ICRP, 1991; Hall, 1994; Steel, 1997). A curva pode ser caracterizada por um único parâmetro, a inclinação da linha, que é representada pela dose ( $D_0$ ) requerida para reduzir a sobrevivência a 37%. A equação desta curva é dada por:

$$S = e^{-D/D_0}, \text{ onde:}$$

S = sobrevivência

D = dose

$D_0$  = dose requerida para reduzir a sobrevivência a 37%.

Para radiações que produzem ionizações esparsas (baixa TLE), a curva semilogarítmica de dose-resposta inicia-se reta e forma um ombro que é seguido por uma porção reta, ou quase reto. No início e no final da curva a fração sobrevivente é uma função exponencial da dose (Holahan Jr., 1987).

Os dois modelos mais usados para descrever as formas das curvas de sobrevivência são:

### **2.7.1.2 - Modelos para as Curvas de Sobrevivência**

#### **2.7.1.2.1 - Modelo de Alvos Múltiplos**

Neste modelo (ICRP, 1991; Hall, 1994; Steel, 1997) a curva é descrita pela inclinação inicial ( $D_1$ ), que se deve a um único evento mortal, pela inclinação final ( $D_0$ ), que se deve a múltiplos eventos mortais e por um parâmetro que representa a largura do ombro,  $n$  ou  $D_q$  (dose quase limiar) que é a intersecção da parte reta da

linha da curva no eixo da dose. A curva de sobrevivência é descrita pela seguinte expressão:

$$S = e^{-D/D1} [1 - (1 - e^{-D/D0})^n], \text{ onde:}$$

S = sobrevivência

D = dose

D1 = dose requerida para reduzir a sobrevivência a 37% na porção reta inicial da curva.

D0 = dose requerida para reduzir a sobrevivência a 37% na parte exponencial da curva.

n = número de extrapolação para dose zero.

Tipicamente, para células de mamíferos e para radiações de baixa TLE, n está na faixa de 2 a 20 Gy e D0 está na faixa de 1 a 5 Gy.

#### 2.7.1.2.2 - Modelo Linear-Quadrático

Assume que existem dois componentes envolvidos na morte celular: um é proporcional à dose ( $\alpha D$ ) e o outro ao quadrado da dose ( $\beta D^2$ ).

A expressão para a curva de sobrevivência é:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}, \text{ onde:}$$

S = fração de células sobreviventes à dose D

D = dose

$\alpha$  = coeficiente linear (pode variar entre  $1 \times 10^{-1}$  e  $5 \times 10^{-1} \text{ Gy}^{-1}$ )

$\beta$  = coeficiente quadrático (varia entre  $1 \times 10^{-1}$  e  $5 \times 10^{-1} \text{ Gy}^{-2}$ )

Os componentes da morte celular que são proporcionais a dose e ao quadrado da dose são iguais quando  $\alpha D = \beta D^2$  ou  $D = \alpha/\beta$  (varia entre 1 e 10 Gy) (ICRP, 1991; Hall, 1994; Steel, 1997).

O aumento da inclinação que ocorre com a elevação da dose na parte inicial da curva de sobrevivência para radiação de baixa TLE demonstra que as células

precisam reunir um certo número de eventos danosos, dentro de um curto espaço de tempo, para que o efeito cumulativo seja letal para aquela célula. Se o intervalo de tempo entre as exposições e por consequência entre os eventos for prolongado, pode haver reparo do dano subletal de forma que para matar o mesmo número de células mais radiação será necessária (Turner, 1995).

A efetividade da radiação é modificada pelo tipo de radiação (TLE), pela taxa de dose e pela presença de agentes que protegem a célula da radiação ou que a sensibilizam (Holahan Jr., 1987; ICRP, 1991).

### **2.7.1.3 - Relações Dose-Freqüência e Dose-Severidade dos Efeitos Determinísticos**

A relação entre a dose e a freqüência dos efeitos determinísticos nos tecidos mais sensíveis será sigmóide na forma, quando plotada em eixos lineares. Os efeitos tornam-se mais freqüentes a medida que a dose aumenta. Acima dos limiares apropriados, a severidade dos efeitos determinísticos também aumenta com a dose, refletindo o número de células danificadas, e com a taxa de dose porque uma dose prolongada causará danos temporalmente dispersos, permitindo reparos mais efetivos ou repopulação (UNSCEAR, 2000a). A freqüência de um determinado efeito determinístico, definido como uma condição patológica clinicamente detectável, aumenta em função da dose em uma população de indivíduos com suscetibilidades variadas. A severidade do efeito aumenta mais acentuadamente nos indivíduos do subgrupo mais sensível e a dose limiar para a detecção do efeito neste grupo é mais baixa do que as doses limiares para a detecção do efeito nos subgrupos menos sensíveis. A freqüência da condição patológica em uma população (isto é, todos os subgrupos) alcança 100%, apenas quando a dose é suficiente para exceder o limiar de severidade de todos os membros da população (ICRP, 1991).

### **2.7.1.4 - Irradiação Generalizada e Morte do Indivíduo**

A exposição aguda à radiação, quando severa, pode resultar na morte do indivíduo. A morte geralmente é resultado de grave depleção celular em um ou mais sistemas de órgãos vitais do corpo. A relação dose-resposta é sigmóide quando a

probabilidade de dano contra a dose é plotada em eixos lineares. Quando a probabilidade é registrada linearmente a forma da relação é aproximadamente linear (Bushong, 1998).

A aplicação da relação dose-resposta e a experiência humana com exposições acidentais e terapêuticas para prever a letalidade em populações humanas expostas verificaram que nenhum indivíduo deve morrer com doses abaixo de 1 Gy; aumentando a dose, mais e mais indivíduos morrerão até que em cerca de mais de 15 Gy todos os indivíduos devem morrer (ICRP, 1991).

#### **2.7.1.5 - Radiações de Alta TLE**

Os efeitos determinísticos resultantes da exposição à radiação de alta TLE são similares àqueles produzidos por exposição à radiação de baixa TLE, mas a frequência e a severidade são maiores por unidade de dose absorvida. Estas diferenças podem ser expressas em termos de efetividade biológica relativa (EBR) para o efeito em consideração (Holahan Jr., 1987). A EBR da radiação de alta contra a de baixa TLE é definida como a taxa de dose absorvida de radiação de baixa TLE necessária para causar o mesmo nível do mesmo efeito biológico que aquela de uma dose de radiação de alta TLE (NRC, 1990).

Os valores das EBRs para os efeitos determinísticos dependem da dose e aumentam com o decréscimo da dose até um valor máximo (designado como  $EBR_m$ ) para uma dada radiação e um dado tecido (UNSCEAR, 2000a).

#### **2.7.2 - Efeitos Estocásticos**

Como a interação da radiação ionizante com a matéria é um processo aleatório, ainda que o tecido seja exposto a doses muito baixas, é possível que em um volume crítico da célula ocorra deposição de energia suficiente para produzir sua modificação ou mesmo sua morte. Na maioria dos casos, a morte de uma célula ou de um pequeno número delas não traz conseqüências para o tecido, mas a alteração genética ou a transformação maligna de uma única célula podem trazer sérias conseqüências. Estes efeitos são chamados estocásticos. Existe uma probabilidade finita de que estes eventos ocorram, mesmo quando as doses são muito pequenas. Portanto, a menos que tais eventos possam ser reparados até um

certo nível de dose, não deve haver um limiar de dose para que sejam produzidos (UNSCEAR, 1995; Lehnert, 1999).

A probabilidade de que um evento ionizante ocorra na população de células de um tecido é proporcional à dose quando as doses são muito baixas. Nesta faixa de dose, a microdosimetria determina que na média deve ocorrer menos de um evento por alvo sensível da célula. A dose em que isto acontece depende do tamanho do alvo sensível e da TLE da radiação. A probabilidade de que a energia seja depositada em um segmento particular de ADN é muito pequena para os dois tipos de radiação (cerca de  $10^{-9}$  ou menos). Contudo, a radiação de alta TLE depositará mais energia por unidade de comprimento de percurso do que a de a baixa TLE. Assim, se a alteração naquele segmento de ADN for vital para o processo carcinogênico subsequente, as alterações biológicas resultantes da deposição de energia naquele segmento devido à radiação de alta TLE será maior. Aumentando a dose dentro da faixa de dezenas de miliGray (mGy), aumenta-se proporcionalmente o número de células que podem ser afetadas por um único evento. Doses ainda maiores provavelmente ocasionarão mais de um evento por alvo sensível e as relações dose-resposta podem ser mais complexas (linear-quadrática ou quadrática). Apesar da frequência dos eventos estocásticos aumentar com a dose de radiação, na ausência de outros fatores modificadores, a severidade dos efeitos resultantes não é dependente da dose (Devine & Chaput, 1987; ICRP, 1991; Chadwick et al., 2003).

Dois tipos de efeitos estocásticos são reconhecidos. O primeiro ocorre nas células somáticas e pode resultar na indução de câncer nas pessoas expostas; o segundo ocorre nas células dos tecidos germinativos e pode resultar em doenças hereditárias na progênie das pessoas irradiadas (AAPM, 1986; UNSCEAR, 2001).

### **2.7.2.1 - Indução de Câncer**

Atualmente, o câncer é reconhecido como uma doença complexa e multifatorial causada em parte pelo desequilíbrio metabólico endógeno ou de outro tipo relacionado com a idade ou com a constituição genética e em parte, por fatores exógenos que incluem dieta, estilo e hábitos de vida, infecções virais e exposição às radiações ionizantes e a produtos químicos de origem natural ou artificial (Harisiadis et al., 1978; Doll & Peto, 1981; Ames, 1983; Hall & Hei, 1985, 1989; IARC, 1986,

1987; Ames et al., 1990; Ames & Gold, 1990; Cox, 1996; Harrison, 1997; Benchimol & Minden, 1998; Goss & Tye, 1998; Hill & Tannock, 1998; McLaughlin & Boyd, 1998; Squire et al., 1998; Zanke, 1998).

A transformação de uma célula somática normal em uma célula neoplásica decorre de alterações moleculares específicas do ADN, as quais podem ser induzidas por vários agentes, incluindo a radiação. Uma característica resultante destas alterações é a capacidade potencial de proliferação celular ilimitada das células transformadas. A transformação maligna (habilidade das células para se multiplicarem e formarem tumor quando injetadas em animais) não é constituída apenas por essa alteração, pois alterações fenotípicas também ocorrem na célula transformada: alteração do comportamento celular nas interações entre as células, invasão de tecidos vizinhos e metástase para sítios distantes em organismos vivos (Hendee & Edwards, 1996; Morris, 1996; Chambers & Hill, 1998; Dedhar et al., 1998; Slingerland & Tannock, 1998).

Correntemente, crê-se que o desenvolvimento do câncer ocorra em alguns estágios seqüenciais. No primeiro estágio, denominado de iniciação, ocorre a mutação de um gen específico que afeta a habilidade de uma célula alvo de um tecido para desenvolver-se em uma célula madura e completamente diferenciada. Na iniciação, três funções celulares são importantes: o metabolismo do carcinógeno, o qual pode ativá-lo ou inativá-lo; o reparo do ADN, que pode corrigir o dano ou introduzir uma base alterada no genoma, e a proliferação celular, pois ela é necessária para produzir alterações herdáveis no genoma. A iniciação é irreversível, mas nem todas as células iniciadas irão transformar-se em um tumor, visto que muitas morrerão através do processo normal de morte celular programada ou apoptose. No segundo estágio (promoção), que usualmente ocorre após um longo período de tempo, a célula iniciada, possivelmente estimulada por uma substância promotora de origem endógena ou exógena, sofre alterações adicionais que seletivamente influenciam sua proliferação, o que resulta na expressão daquele fenótipo mutante como uma colônia de células pré-neoplásicas e a formação de lesões focais benignas (papilomas, nódulos ou pólipos). Muitas destas lesões regredirão, mas poucas células passarão pelo terceiro estágio (conversão) adquirindo mutações adicionais que as transformarão em células malignas. No estágio final da progressão os tumores adquirem habilidade para crescer, invadir o

tecido local e estabelecer metástases distantes: tumores secundários (Trosko, 1994; Edwards, 1996; Okey et al., 1998).

De acordo com Trosko (1992 e 1994), ainda não é conhecido o modo como a radiação influi no processo de múltiplos estágios da carcinogênese. Todavia, parece ser um iniciador fraco, tanto pela sua habilidade de induzir rearranjos cromossômiais (para ativar oncogenes) como pelo seu pequeno potencial de produzir mutação pontual. Em doses altas, a radiação poderia agir como um promotor indireto das células iniciadas preexistentes devido à sua habilidade de causar hiperplasia regenerativa. E, finalmente, devido à sua capacidade de destruir genes e cromossomas, ela poderia desativar os genes supressores de tumores e assim agir como um progressor nos estágios tardios da carcinogênese.

Experimentos com células humanas primárias (Wazer et al., 1994) e de animais (Little, 1994; Kamiya et al., 1995; Luebeck et al., 1996) indicam que pelo menos dois passos estão envolvidos na transformação celular induzida pela radiação: um evento inicial que ocorre em uma grande fração de células e que devido a sua alta frequência pode envolver um número de diferentes genes ou ser epigenético na natureza; e um evento raro que atinge apenas poucos descendentes das células irradiadas. Como o principal efeito da radiação (Morgan et al., 1996; Murnane, 1996) parece ser a indução de instabilidade genética persistente (provavelmente em decorrência de promover mutações em genes envolvidos na síntese ou no reparo de lesões do ADN, induzir instabilidade cromossômial e produzir persistentemente radicais de oxigênio que podem danificar o ADN), esta aumentaria a probabilidade de ocorrer mutações “raras” as quais representariam o segundo passo, responsável pela transformação maligna (Borek et al., 1978; Caron et al., 1997; Hampson, 1997; Kaplan et al., 1997; Suzuki, 1997; Wrigth, 1997; Little, 2003). O último mecanismo provável pelo qual a radiação pode induzir transformação maligna é a ativação de oncogenes ou a inativação de genes supressores de tumores. Contudo, não se sabe se tais mutações constituem o evento inicial da carcinogênese por radiação ou se surgem como resultado da indução inicial de instabilidade genética (Cox, 1994; ICRP, 1998; Little, 2003).

### **2.7.2.2 - Relação Dose-Resposta na Indução de Câncer por Radiação de Baixa TLE**

A exposição generalizada à radiação natural diminui a importância da relação dose-resposta a doses perto de zero.

A faixa de dose mais importante para a indução de câncer por radiação em termos de proteção radiológica varia entre poucos mGy a poucas dezenas de mGy. Entretanto, os dados disponíveis sobre as populações humanas estão em uma faixa de dose mais alta (0,1 - 0,2 Gy e acima) e poucos dados com doses mais baixas forneceram resultados significativos. Assim, os problemas relacionados com a indução de câncer devido à exposição a doses e taxas de doses baixas permanecem (ICRP, 1991).

As considerações teóricas, os experimentos e os dados epidemiológicos disponíveis não fornecem bases adequadas para assumir que haja um limiar de dose para a indução de câncer por radiação de baixa TLE (Preston, 2003). Apesar disso, nos campos estatísticos, um limiar para certos tipos de tumores não pode ser excluído com certeza, tanto de dados humanos como de sistemas experimentais. Contudo, se limiares existem eles devem ser menores do que 0,2 Gy para a maioria dos cânceres humanos (ICRP, 1991; UNSCEAR, 2000a).

Para exposições a doses e taxas de doses altas de radiação de baixa TLE, a forma linear-quadrática é a relação mais provável entre a dose em um órgão e a probabilidade de um câncer ser induzido. No início da forma linear-quadrática (quando é improvável que ocorra mais do que um evento ionizante por alvo crítico da célula e durante o tempo no qual os mecanismos de defesa na célula podem operar),  $E = \alpha D + \beta D^2$ , o efeito aumenta linearmente com a dose i. é., o efeito por unidade de dose  $E/D = \alpha$  é constante. A doses e taxas de doses maiores (quando dois ou mais eventos podem combinar-se), o efeito aumenta mais rapidamente, ou seja, o efeito por unidade de dose aumenta linearmente, quando o termo quadrático torna-se operativo ( $E/D = \beta/D$ ). Aumentando a dose, a efetividade declina devido ao efeito da morte celular que reduz o número de células em risco (NCRP, 1980).

Para exposições a baixas taxas de dose a curva de dose-resposta é uma extrapolação da parte inicial da curva linear-quadrática sendo mais baixa do que a curva característica das exposições a altas taxas de doses (ICRP, 1991).

### **2.7.2.3 - Indução de Câncer Após Exposição à Radiação de Baixa e Alta TLE**

Para os tecidos, as radiações de alta TLE são geralmente mais danosas por unidade de dose absorvida do que as radiações de baixa TLE. Para os efeitos estocásticos a EBR também é uma função do nível de dose determinado pela forma da relação dose-resposta. Estas curvas de resposta plotadas em eixos lineares são côncavas ascendentes para doses únicas de radiação de baixa TLE e freqüentemente côncavas descendentes para doses únicas de radiação de alta TLE (Sinclair, 1982). Em contraste, doses fracionadas (ou baixas taxas de dose) que são menos efetivas do que as doses únicas para as radiações de baixa TLE são tão ou mais efetivas do que as doses únicas para as radiações de alta TLE (Okey et al., 1998). A EBR aumenta com a diminuição da dose, mas atinge um valor constante ( $EBR_M$ ) em baixas doses onde as duas curvas de dose-resposta (de alta e de baixa TLE) tornam-se lineares (ICRP, 1991).

Em alguns casos, a radiação de alta TLE (especialmente nêutrons de fissão) mostrou uma efetividade aumentada devido à baixa taxa de dose e fracionamento (Hill et al., 1984; Ullrich, 1984; Sinclair, 1987). Este fenômeno, denominado de efeito reverso da taxa de dose, não é sempre observado e não é compreendido. Para as propostas da proteção radiológica a EBR máxima ( $EBR_M$ ) é, em qualquer evento, aquela dada pela inclinação mais alta obtida para a resposta à baixa taxa de dose da radiação de alta TLE *versus* a inclinação mais baixa observada para a resposta à baixa taxa de dose da radiação de baixa TLE (ICRP 60, 1991).

### **2.7.2.4 - Estimativa Quantitativa do Risco de Câncer Radioinduzido**

Anualmente, a radiação natural induz inúmeras transformações nas células de um indivíduo. No entanto, a maioria delas não progride para o câncer em virtude de uma combinação de circunstâncias (NRC, 1990; Okey et al., 1998; Slingerland & Tannock, 1998):

- virtualmente nenhuma célula danificada permanece viável por mais do que algumas divisões;

- as células capazes de várias divisões são freqüentemente programadas para se diferenciar em células funcionais que não se dividem;
- a seqüência de promoção e progressão não ocorre no ambiente celular e
- os mecanismos de defesa do hospedeiro (vigilância imunológica competente, atividade das células matadoras naturais) previnem a seleção de clones.

Todavia, os mecanismos de defesa podem não ser totalmente eficazes, mesmo quando as doses são baixas. Em conseqüência, não deve existir um limiar de dose para a indução do câncer (Vetter, 1996; Preston, 2003). A probabilidade de um câncer resultar de exposição à radiação deve depender, em parte, do número de clones de células modificadas inicialmente criado, já que este número influenciará a probabilidade de pelo menos um clone sobreviver. Assim, a probabilidade de desenvolver câncer está relacionada com a dose, enquanto que a severidade de um câncer particular é influenciada apenas pelo tipo e pela localização da condição maligna (ICRP, 1991).

O risco de um câncer específico ser induzido por uma dada dose de radiação é difícil de ser calculado porque a etiologia do câncer é complexa e não é completamente entendida. Os riscos dependem do tipo de câncer, da idade, do sexo da pessoa exposta, da magnitude da dose em um órgão particular, da qualidade da radiação, da natureza da exposição, se breve ou crônica, de fatores endógenos (hormônios) e exógenos, tais como exposição a outros carcinógenos e promotores que podem interagir com a radiação; das características genéticas e das condições fisiológicas do indivíduo que podem ajudar a explicar porque certas pessoas expostas desenvolvem câncer e outras igualmente expostas não (AAPM, 1986; IAEA, 1988; Bishop, 1987; Devine & Chaput, 1987; Tubiana et al., 1990; Benchimol & Minden, 1998; Okey et al., 1998; Slingerland & Tannock, 1998; Squire et al., 1998; Zanke, 1998).

Um aumento do risco de câncer tem sido observado como seqüela tardia de exposições ocupacionais a doses maiores que 1 Gy (de Villiers & Windish, 1964; Axelson & Sundell, 1978; Matonoski et al., 1984).

O processo carcinogênico pode demorar anos nos seres humanos. O intervalo entre a exposição e a detecção de um câncer radioinduzido é chamado de período de latência, o qual varia com o tipo de câncer e com a idade na época da exposição (Devine & Chaput, 1987). O período médio de latência para a leucemia é de cerca de 8 anos e para os tumores sólidos varia entre 20 a 50 anos. O período de

latência mínimo é o período mais curto no qual um tumor induzido pela radiação ocorre após a exposição. Este período é de dois anos para a leucemia mielóide aguda e os osteossarcomas induzidos pelo rádio-224 e de 5 a 10 anos para os outros cânceres (ICRP, 1991).

O câncer radioinduzido, com ou sem a contribuição de outros agentes, não possui características especiais que o diferencie do câncer produzido por outras causas (Okey et al., 1998). Contudo, sabe-se que apenas cerca de 1% dos cânceres da população pode ser atribuído etiologicamente à exposição à radiação (Doll & Peto, 1981).

Informações sobre o risco de câncer radioinduzido podem ser obtidas através de observações diretas das populações e de estudos experimentais com animais. Contudo, devido às diferenças dos efeitos da radiação nas diferentes espécies de animais, as informações obtidas destes não podem ser diretamente aplicadas ao homem (AAPM, 1986; Preston, 2003).

Os estudos das populações humanas são conduzidos pela comparação entre a incidência ou mortalidade por câncer em uma população exposta e a incidência ou mortalidade em uma população comparável não exposta (população controle). Como os efeitos biológicos consequentes a baixas doses e a baixas taxas de doses são difíceis de demonstrar e de quantificar, são realizados muitos estudos epidemiológicos que tentam demonstrar possíveis diferenças entre populações irradiadas e não irradiadas equivalentes (Doll & Peto, 1981; Preston, 2003). Os resultados são sugestivos, mas freqüentemente não são conclusivos, devido a problemas metodológicos inerentes: ausência de dosimetria acurada; dificuldade para obter populações controles exatamente equivalentes; impossibilidade de isolar os efeitos da radiação dos efeitos similares causados por outros agentes físicos e químicos; dificuldade para estabelecer a relação causa-efeito quando existe um longo período de latência entre o tempo de exposição e o tempo em que o efeito pode ser observado; existência de reparo dos efeitos subletais causados pela radiação, tempo em que a radiação é acumulada e a idade das pessoas em risco; existência de efeitos sinérgicos na presença de fatores como hormônios ou outros agentes químicos; pequena magnitude do efeito devido à pequena grandeza da amostra estudada e impossibilidade de repetir a observação para verificação científica (AAPM, 1986; UNSCEAR, 1994).

Ainda não existe total compreensão, nem quaisquer teorias aceitas universalmente sobre o impacto causado por baixas doses ou baixas taxas de doses sobre os organismos vivos (Burlakova et al., 1995). Apesar da radiobiologia experimental ter realizado progressos nessa área, para as populações humanas é habitual apenas usar modelos e prever os efeitos das baixas doses e das baixas taxas de dose por extrapolação dos dados relativos às altas doses e às altas taxas de dose. Na extrapolação dos riscos para doses abaixo da faixa dos efeitos mensuráveis as seguintes afirmativas, que teoricamente superestimam os prováveis efeitos, são consideradas (ICRP, 1991; Preston, 2003):

- inexistência de uma dose limiar, abaixo da qual a exposição à radiação seja inofensiva;
- todo efeito biológico da radiação que não é reparado é aditivo; e
- os efeitos biológicos ocasionados por baixas doses são proporcionais aos produzidos por altas doses (efeito linear).

A maioria dos dados sobre a carcinogênese humana envolve um número relativamente pequeno de pessoas que foram expostas a doses consideravelmente altas de radiação (Bushong, 1998). Para a utilização destes dados na estimativa dos riscos em função da dose é necessário que os mesmos sejam ajustados por um modelo em virtude de (Hall, 1994):

- os dados obtidos com doses relativamente altas devem ser extrapolados para doses baixas, que são as de interesse para a saúde pública;
- nenhuma grande população humana exposta à radiação foi ainda estudada durante todo seu período de vida, logo as estimativas devem ser projetadas para o futuro; e
- os melhores dados são os relativos aos japoneses irradiados pelas bombas, e as estimativas baseadas nestes devem ser transferidas para outras populações que possuem características diferentes, incluindo sua incidência natural de câncer.

Dois modelos têm sido usados:

#### **2.7.2.4.1 - Modelos para Projeção do Risco de Câncer em Pessoas Expostas à Radiação**

##### **2.7.2.4.1.1 - Modelo de Risco Absoluto ou Modelo de Projeção Aditivo**

Assume que a radiação induz um excesso constante de câncer que não está relacionado com a incidência espontânea de câncer (UNSCEAR, 2000a).

##### **2.7.2.4.1.2 - Modelo de Risco Relativo ou Modelo de Projeção Multiplicativo**

Assume que o excesso de cânceres induzidos aumentará com o tempo como uma constante múltipla da taxa natural ou espontânea de câncer e conseqüentemente aumentará com a idade naquela população (UNSCEAR, 2000a).

Ambas as formas de resposta ocorrem após um período mínimo de latência.

#### **2.8 - Estudos Epidemiológicos Sobre a Carcinogênese Radioinduzida**

##### **2.8.1 - Estudos de Acompanhamento dos Japoneses Sobreviventes aos Ataques das Bombas Atômicas em Hiroshima e Nagasaki - “Life Span Study”**

Este grupo tem fornecido as mais importantes informações sobre os efeitos biológicos de baixas doses nos seres humanos por ser constituído de um grande número de indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos, os quais foram expostos a uma ampla faixa de dose de radiação. Milhares de pessoas residentes em Hiroshima e Nagasaki vêm sendo acompanhadas desde 1950 (Preston et al., 1987, 1988; Roesch, 1987; Shimizu et al., 1987, 1988; Preston & Pierce, 1988; Ron et al., 1994).

A análise da mortalidade de cerca de 50.000 pessoas expostas indicou que de 1950 a 1990 cerca de 500 mortes por câncer (7% de todas as mortes por câncer e 1% de todos os óbitos) estão relacionadas à radiação recebida das bombas atômicas (Pierce et al., 1996) e que uma dose de 0,05 Sivert (Sv) produziu risco de

câncer estatisticamente significativo (Pierce et al., 1996). Outrossim, revelou que houve uma aparente redução do risco acima de 3 Sv, provavelmente devido à morte celular e à imprecisão das estimativas feitas para doses altas.

Os dados de incidência, do período entre 1958 e 1987, de aproximadamente 38.000 indivíduos expostos (Preston et al., 1994; Thompson et al., 1994) apontaram que cerca de 500 dos 8.600 tumores sólidos primários diagnosticados estão associados com a exposição à radiação e mostraram clara evidência de excesso de risco de tumores sólidos em pessoas expostas a doses na faixa de 0,2 - 0,5 Sv (Preston et al., 1994).

A análise mais recente da incidência de tumores sólidos, relativa ao período de 1958 a 1994, envolvendo 7.000 casos de câncer entre 50.000 sobreviventes que receberam doses menores que 0,5 Sv e que estavam a 3.000 metros dos epicentros das bombas, indicou que o risco de câncer foi estatisticamente significativo na faixa de 0 – 0,1 Sv (Pierce & Preston, 2000).

Os resultados desses estudos evidenciaram que os efeitos da radiação foram estatisticamente significativos na indução de todos os tumores como um grupo e de leucemia, assim como de cânceres de estômago, bexiga, cólon, pulmão, fígado, mama feminina e ovário (Preston et al., 1994; Thompson et al., 1994; Pierce et al., 1996). Os dados sobre a incidência também apontaram excesso de risco para câncer de pele do tipo não melanoma, tireóide, vesícula, glândulas salivares, tumores benignos do sistema nervoso central (neurilemonas e meningiomas) e linfomas não-Hodgkin (Preston et al., 1994, 2000; Ron et al., 1994, 1998; Shibata et al., 1994; Thompson et al., 1994; Sadamore et al., 1996; Little & Charles, 1997; Shintani et al., 1997). O câncer de esôfago e o mieloma múltiplo que ocorreram em excessos estatisticamente significativos nos estudos de mortalidade (Preston et al., 1987; Shimizu et al., 1990; Pierce et al., 1996) e de incidência (Thompson et al., 1994) não apresentaram riscos elevados na avaliação da incidência feita por Preston et al. (1994), nem na de mortalidade realizada por Ron et al. (1994). Um estudo (Yamada et al., 1996) sobre a prevalência de tumores de pele em um subgrupo de sobreviventes japoneses encontrou relação dose-resposta positiva nos casos de carcinoma de célula basal e de lesões pré-cancerosas.

A exposição à radiação não produziu excesso de risco significativo de tumores do reto, colo e corpo do útero, pâncreas, laringe, rim ou pélvis renal, próstata e testículos (UNSCEAR, 2000a).

De um modo geral, os estudos sobre a mortalidade e a incidência indicaram que para os tumores sólidos como um grupo e para os cânceres na maioria dos sítios (esôfago, estômago, pulmão, bexiga), o excesso de risco relativo foi maior para as mulheres do que para os homens. Contudo, como as taxas naturais de câncer, específicas por idade, são menores nas mulheres do que nos homens japoneses, o excesso de risco absoluto foi quase igual entre os sexos. Os excessos de risco relativo de leucemias, de câncer de tireóide e de pele do tipo não melanoma (carcinoma de célula basal) foram similares entre os sexos. Para o câncer de cólon, tanto o excesso de risco relativo como o absoluto, foram maiores para os homens. Nos dados de mortalidade, o excesso de risco relativo de câncer de fígado foi maior para os homens, mas na análise dos dados de incidência foi igual entre os sexos (Thompson et al., 1994; Pierce et al., 1996; Ron et al., 1998; Cologne et al., 1999).

Para os tumores sólidos, após um determinado tempo da exposição, as pessoas que eram mais jovens na época da exposição apresentaram excessos de risco relativos médios maiores e excessos de risco absolutos menores do que aqueles que foram expostos com mais idade (Thompson et al., 1994; Pierce et al., 1996).

A tendência temporal do excesso de risco para os tumores sólidos mostrou que o excesso de risco absoluto vem aumentando gradualmente após a exposição, possivelmente durante toda a vida. Para uma dada idade e sexo na época da exposição este aumento é notadamente proporcional ao aumento da taxa natural de câncer que ocorre com a idade (Shimizu et al., 1991). O excesso de risco relativo diminuiu com o tempo após a exposição para os que foram expostos quando tinham menos de 20 anos de idade e tem sido constante ou aumentado suavemente para os que tinham mais idade na época da exposição (Preston et al., 1994; Thompson et al. 1994; Pierce et al., 1996).

Para os tumores sólidos como um grupo, assim como para um número de tumores tomados individualmente (estômago, pulmão, mama feminina, fígado), a relação dose-resposta foi linear (Thompson et al. 1994; Pierce et al., 1996; Cologne et al., 1999; Little & Boice, 1999). Já para os cânceres do tipo não melanoma combinados (Little & Charles, 1997;) e para o carcinoma de célula basal (Thompson et al., 1994; Ron et al., 1998) as relações dose-resposta não foram lineares.

O excesso de mortes por câncer de esôfago ocorreu entre 5 e 12 anos após a exposição (Pierce et al., 1996).

O excesso de risco de câncer de fígado atingiu um pico para os que foram expostos na década dos 20 anos de idade e não existiu para os que foram expostos antes dos 10 ou depois dos 45 anos de idade (Cologne et al., 1999).

Os excessos de risco relativo de carcinoma de célula basal (câncer de pele do tipo não melanoma), câncer estômago e de mama feminina diminuíram com o aumento da idade na época da exposição (Thompson et al. 1994; Pierce et al., 1996; Ron et al., 1998).

Os dados relativos ao carcinoma de célula basal não ofereceram suporte para a hipótese de que a exposição à luz ultravioleta aumenta o risco de câncer de pele do tipo não melanoma, pois o excesso de risco relativo não foi menor para as partes expostas a luz e extremamente elevado para os indivíduos com pele moderadamente pigmentada e com taxas naturais de câncer de pele do tipo não melanoma extremamente baixas (Ron et al., 1998).

A exposição à radiação aumentou os riscos de leucemias mielocítica crônica, linfocítica aguda e mielogênica aguda, mas não de linfocítica crônica. Os dados de incidência mostraram riscos elevados com doses menores do que 0.5 Gy (Preston et al., 1994). Entretanto, os riscos relativo e absoluto por unidade de dose para os indivíduos expostos a doses altas (maior do que 3 ou 4 Gy) foram menores do que os verificados para os que foram expostos a doses mais baixas, provavelmente devido ao efeito da morte celular. A relação dose-resposta foi linear-quadrática na faixa de 0 a 3 Gy, principalmente para a leucemia mielóide aguda (Preston et al., 1994; Little et al., 1999).

Para as leucemias, a tendência temporal dos excessos de risco (absoluto e relativo) depende do sexo e da idade na exposição, bem como do tipo de leucemia induzida (Ichimaru & Ishimaru, 1991; Tomonaga et al., 1993).

O excesso de risco absoluto para leucemias geralmente aumentou até um máximo entre 3 a 10 anos após a exposição e então declinou. Os excessos de risco relativo e absoluto diminuíram rapidamente para os indivíduos que foram expostos na infância e menos pronunciadamente para os que foram expostos na vida adulta (Shimizu et al., 1990; Tomonaga et al., 1993; Pierce et al., 1996). O excesso de risco relativo de leucemia mielóide aguda diminuiu com o aumento do tempo após a exposição, mas em menor proporção que o de leucemia mielocítica crônica (Preston et al., 1994; Little et al., 1999).

## **2.8.2 - Estudos de Acompanhamento de Pacientes com Espondilite Anquilosante**

No Reino Unido, entre 1935 e 1955, cerca de 14.000 pacientes com espondilite anquilosante foram tratados com a aplicação de radioterapia em várias regiões da coluna com o objetivo de aliviar a dor (NRC, 1990).

Neste grupo, as associações entre os excessos de óbitos por leucemia, câncer de pulmão e de esôfago e a exposição à radiação foram estatisticamente significativas. O risco relativo de câncer de esôfago foi constante a partir de 5 anos após o tratamento e o de câncer de pulmão apresentou uma forte diminuição depois de 25 anos do primeiro tratamento, mas a contribuição do fumo para o risco não foi avaliada (Weiss et al., 1994).

Embora não tenha havido excesso, o risco de câncer de estômago foi elevado entre 5 a 24 anos após a primeira exposição. Contudo, não houve evidência de aumento do risco com o aumento do número de tratamentos (Weiss et al., 1994).

Os excessos de óbitos por cânceres de ossos e de tecido conectivo, mieloma múltiplo e linfoma não-Hodgkin foram estatisticamente significativos em relação às taxas nacionais, entretanto os dados não foram analisados em relação às estimativas de doses. Outrossim, o risco elevado de linfoma não-Hodgkin desapareceu depois de 25 anos após a exposição (Weiss et al., 1994).

Nesta população, a dose média na medula óssea foi estimada em 4,38 Sv e o excesso de risco relativo de leucemias diminuiu substancialmente 10 anos após a exposição. A maioria das evidências desta diminuição estava relacionada com a leucemia mielóide crônica, enquanto que o excesso de risco relativo de leucemias agudas, principalmente de leucemia mielóide aguda, permaneceu mais estável com o tempo após a exposição (Weiss et al., 1995). A relação dose-resposta foi curvilínea e com doses acima de 3 a 4 Gy, o risco por unidade de dose diminuiu (Little et al., 1999). O risco relativo não variou significativamente com a idade na época do tratamento e não foi elevado para os pacientes com leucemia linfocítica crônica. Porém, foi maior para o sexo masculino do que para o feminino (mas a diferença não foi estatisticamente significativa) e para os pacientes com leucemia mielóide aguda do que para aqueles com outros tipos de leucemia. (Weiss et. al., 1995). A magnitude do risco por Gray e o intervalo de tempo para o aparecimento do pico de leucemia mielóide aguda constatados no estudo desta população foram

menores do que os verificados na análise dos dados dos sobreviventes japoneses. Estas diferenças podem ser atribuídas à média de idade mais baixa dos sobreviventes na época da exposição e ao fato de que a exposição foi instantânea e generalizada, enquanto que a exposição dos pacientes com espondilite anquilosante foi localizada e fracionada (Tomonaga et al., 1993).

### **2.8.3 - Estudos de Acompanhamento de Pacientes com Câncer Cervical**

Boice et al. (1985) realizaram um estudo internacional sobre a incidência de câncer em cerca de 150.000 mulheres do Reino Unido, Canadá, Finlândia, Noruega, Dinamarca, Suécia e Iugoslávia, as quais foram tratadas de câncer de colo uterino com radioterapia.

Neste estudo, os autores verificaram que o risco relativo de câncer de pulmão foi estatisticamente significativo. Contudo, o risco relativo em função do tempo após a irradiação mostrou um padrão de metástases mal classificadas e influenciadas pelo fumo. Observaram também que houve crescimento do excesso de câncer de reto a partir da segunda década após o tratamento, o qual tornou-se significativo na terceira década. A análise ainda mostrou que nestas pacientes o risco relativo de câncer de ovário aumentou significativamente com o tempo decorrido da exposição tornando-se não significativo naquelas que tinham sido tratadas 30 anos antes. Adicionalmente, encontraram um excesso de risco não significativo de câncer de esôfago, pâncreas e intestino grosso.

Um novo acompanhamento desta população foi realizado por Boice et al. (1988). Neste estudo, verificou-se que houve excesso não significativo de linfoma maligno e que os riscos relativos de leucemia (exceto leucemia linfocítica crônica), câncer de reto, estômago, corpo uterino, vagina e de trato urinário foram significativamente maiores. O risco relativo de câncer de bexiga foi maior nas pacientes com menos de 55 anos na época do tratamento, aumentou com o tempo após a exposição e com a dose usada no tratamento. O risco relativo de câncer de rim foi maior nas mulheres que sobreviveram 15 ou mais anos após o tratamento e naquelas que foram expostas quando tinham menos de 55 anos de idade. Observou-se também que nesta população, a distribuição dos cânceres ósseos estava relacionada com a radiação, pois em relação ao grupo controle (15%), um

percentual maior dos cânceres ósseos do grupo exposto (55%) estava localizado na pélvis.

Boice et al. (1987) verificaram que o tratamento de câncer cervical com doses fracionadas de radiação aumentou o risco de leucemia em cerca de 70%/Gy (exceto leucemia linfocítica crônica). O risco relativo foi máximo, cinco anos após a irradiação, sendo maior em mulheres com menos de 45 anos de idade na época da exposição do que nas que eram mais velhas, atingindo um pico para doses na medula de 2,5 - 5 Gy, e diminuindo quando as doses foram mais altas.

#### **2.8.4 - Estudos de Acompanhamento de Mineradores de Urânio e de Outros Minerais Subterrâneos**

Os estudos epidemiológicos sobre a indução de câncer de pulmão em mineradores que trabalham em minas subterrâneas de urânio e de outros minerais, os quais estão cronicamente expostos (15 a 20 anos) à radiação alfa originária do radônio inalado e de sua progênie radioativa internamente depositada, mostraram que o excesso da freqüência de câncer de pulmão aumentou proporcionalmente com a exposição acumulada ao radônio e sua progênie (Radford & Renard, 1984; Samet et al., 1984, 1989, 1991; Howe et al., 1986; Morrison et al., 1988; Sevc et al., 1988; Chen et al., 1990; Hodgson & Jones, 1990; Kusiak et al., 1991; Woodward et al., 1991; Sevc et al., 1993; Tomásek et al., 1993; Xuan et al., 1993; Lubin et al., 1994; Darby et al., 1995; Lubin et al., 1995a).

As análises de vários estudos concluíram que o excesso de risco concentrou-se no período entre 5 e 14 anos após a exposição e que o efeito combinado do tabaco e da exposição ao radônio não foi multiplicativo, mas foi mais do que aditivo, superestimando os riscos para fumantes e subestimando para os não fumantes. Verificaram também que o excesso de risco relativo por unidade de dose diminuiu com o aumento da idade associada, com o tempo após a exposição e com o tempo após a interrupção da exposição, mas não com a idade na primeira exposição. Embora o efeito modificador da exposição a outros agentes encontrados nas minas não tenha sido claramente determinado, o excesso de risco por unidade de exposição foi menor após os dados terem sido ajustados para a exposição ao arsênico (Axelson & Sundell, 1978; Hornung & Meinhardt, 1987; Howe et al., 1987;

NRC, 1990; Moolgavkar et al., 1993; Tomásek et al., 1994; Lubin et al., 1995a; Morrison et al., 1998; Tomásek & Placek, 1999; UNSCEAR, 2000a).

Vários estudos indicaram que o risco parece aumentar linearmente com a exposição acumulada de radônio (NRC, 1998). Contudo, em exposições acumuladas relativamente altas, o excesso de risco relativo aumentou com a diminuição da taxa de exposição, sugerindo que para uma dada exposição, o risco é maior quando a exposição ocorre em um período de tempo mais prolongado (Lubin et al., 1995b). Entretanto, tanto as evidências epidemiológicas (Tomásek et al., 1994; Lubin et al., 1995a) como as experimentais (Chameaud et al., 1984; Moolgavkar et al., 1990; Morlier et al., 1994; Heidenreich et al., 1999) indicaram que este fenômeno não ocorre nas exposições a doses baixas (Timarche et al., 1993; Howe & Stager, 1996).

Darby et al. (1995) analisaram os dados de onze coortes de mineiros expostos ao radônio. Os autores verificaram que a mortalidade por câncer de estômago do grupo de 64.000 homens foi significativamente maior do que as taxas nacional e local. Contudo, não houve associação entre a exposição acumulada ao radônio e a mortalidade por câncer de estômago. Como excesso de câncer de estômago também já foi encontrado em estudos de mineiros expostos a outros minérios, tais como ouro (Kusiak et al., 1993) e carvão (Stocks, 1962) e como as doses no estômago devidas a exposição ao radônio são baixas, os autores sugeriram que a exposição a outros agentes no ambiente da mina ou a outros fatores como o fumo deva ser responsável pelo excesso. Ainda detectaram elevação não significativa da mortalidade por mieloma múltiplo em relação às taxas nacional e regional, mas sem avaliar a relação exposição-resposta.

Tomásek et al. (1993) encontraram relação positiva estatisticamente significativa entre risco de mieloma múltiplo e exposição acumulada ao radônio em mineradores de urânio na Alemanha. Contudo, o risco foi calculado com base em um pequeno número de óbitos.

Na Tchecoslováquia, Sevcova et al. (1978) detectaram risco significativo de câncer de pele do tipo não melanoma entre os mineradores de urânio.

### **2.8.5 - Estudos de Acompanhamento de Pintoras de Mostradores de Relógio nos Estados Unidos e no Reino Unido**

Até pouco mais da metade do século XX, os mostradores de relógios eram pintados com um preparado contendo rádio radioativo e as trabalhadoras afinavam os pincéis passando-os pela língua, o que resultou em ingestão do material.

No grupo de pintoras americanas verificou-se que a intensa irradiação alfa decorrente do rádio depositado nos ossos produziu tumores ósseos, principalmente osteossarcomas e que devido ao radônio-222 (e sua progênie) originado do rádio-226, surgiram carcinomas de células epiteliais dos seios paranasais e da nasofaringe. A maioria dos sarcomas ocorreu após doses maiores que 5 Gy e começaram a aparecer 5 anos após a exposição, porém foram detectados casos até 63 anos da irradiação. Os carcinomas dos seios paranasais começaram a ocorrer 20 anos após a exposição e os casos persistiram até 60 anos depois da mesma. O risco elevado de câncer ósseo foi particularmente evidente nas pintoras que começaram a trabalhar antes de 1930, cujas exposições foram maiores do que as exposições das que começaram a trabalhar depois deste período (Baverstock et al., 1981; Rowland et al., 1983; Vaughn, 1986; Baverstock & Papworth, 1989; Rowland, 1994, 1995; Fry, 1998).

Ainda no grupo americano, Polednak (1986) observou um risco significativamente elevado de câncer de tireóide nas pintoras que trabalharam antes de 1940, mas com base em poucos casos. Stebbings et al. (1984) registraram um aumento da mortalidade por câncer de mama em relação às taxas nacionais, porém o excesso não foi estatisticamente significativo quando comparado com as taxas locais. Verificaram também que houve um excesso de risco de mieloma múltiplo, o qual estava mais correlacionado com a duração do emprego do que com a carga corpórea de rádio, além de ter sido calculado com base em apenas seis mortes. Sugeriram ainda que houve relação entre o aumento da mortalidade por câncer de pulmão e o aumento da ingestão de rádio-226 e rádio-228, mas com base em poucos óbitos. Finalmente, os autores detectaram um aumento significativo da mortalidade por câncer de estômago, entre as pintoras que começaram a trabalhar a partir de 1930, em relação às taxas regionais. A ausência de risco elevado entre as que começaram a trabalhar antes deste período, quando as exposições ao rádio foram maiores, sugere que o achado não decorreu da ingestão de rádio.

Carnes et al. (1997) calcularam os riscos de câncer ósseo a partir dos dados de 820 mulheres que começaram a trabalhar antes de 1930 e cuja mortalidade foi acompanhada até 1990. Os autores concluíram que o excesso de risco relativo foi maior para a exposição em idade associada ao crescimento ósseo do que para as exposições que ocorreram em idades que o esqueleto já estava completamente desenvolvido, embora o excesso de risco absoluto não tenha variado com a idade na época da exposição.

No Reino Unido, foram analisados os dados de mortalidade de 1.200 mulheres que trabalharam no período de 1936 a 1961. Neste grupo, a média do nível de contaminação e as doses recebidas foram menores do que as do grupo de pintoras americanas (Baverstock et al., 1981; Baverstock & Papworth, 1989). Neste grupo, até 1985, ocorreu somente um caso fatal de sarcoma ósseo (contra 0,14 esperado).

Não houve excesso de óbitos por tumores do sistema nervoso central nas pintoras americanas (Stebbing & Semkiw, 1989), nem aumento dos casos de leucemias nos dois grupos (Spiers et al., 1983; Baverstock & Papworth, 1989; Stebbings, 1998).

Os resultados dos estudos do Reino Unido e os modelos dos dados americanos (Marshall & Groer, 1977; Marshall et al., 1978; Rowland et al., 1983, 1995), que são no mínimo quadráticos em doses baixas, assim como os experimentos realizados com animais (Raabe et al., 1980) sugerem que existe um “limiar prático” de cerca de 10 Gy para a indução de osteossarcomas. Contudo, surgiram casos de osteossarcomas e de carcinomas de seios da face em pessoas expostas a doses abaixo de 1Gy. Logo se um “limiar prático” existe ele deve ser menor do que 1 Gy (Mays, 1988; UNSCEAR, 2000a).

Os estudos que excluíram as mulheres que morreram de câncer devido ao rádio depositado nos ossos não encontraram correlação entre câncer e exposição à radiação gama do rádio (Baverstock & Papworth, 1989; Rowland et al., 1989).

#### **2.8.6 - Estudos de Acompanhamento de Crianças Irradiadas com Raios X para Depilação do Couro Cabeludo – Israel**

Nos anos 50, em Israel, cerca de dez mil crianças entre 0-15 anos de idade sofreram depilação radioinduzida para serem tratadas de *Tinea capitis*. Neste grupo,

muitos eram imigrantes da Ásia e da África do Norte. Posteriormente, verificou-se que ocorreram leucemias, câncer de osso, tecidos conectivos e pele do tipo não melanoma e lesões benignas e malignas do sistema nervoso central, tireóide e glândulas salivares (Ron & Modan, 1984; Ron et al., 1988a, 1988b, 1989, 1991, 1995).

Nas crianças com idade entre 1 e 15 anos o excesso de risco relativo de câncer de pele do tipo não melanoma diminuiu significativamente com o aumento da idade na exposição (Ron et al., 1991) e a relação dose-resposta foi linear.

O aumento da incidência de tumores do sistema nervoso central no pescoço e na cabeça foi associado com uma dose média de 1,5 Gy no couro cabeludo (Ron et al., 1988b).

A incidência de câncer de tireóide foi maior nas crianças que foram expostas quando tinham idade menor do que cinco anos do que nas que foram irradiadas com mais idade. Não houve diferença significativa no excesso de risco relativo entre os sexos, mas o excesso de risco absoluto foi três vezes maior no sexo feminino do que no masculino (a incidência nas crianças não irradiadas também foi três vezes maior no sexo feminino do que no masculino). O excesso de risco aumentou com o tempo da exposição e foi maior nas crianças imigrantes do que nas nascidas em Israel. Como as nascidas em Israel eram filhas dos imigrantes, concluiu-se que as diferenças no risco originaram-se mais de fatores ambientais do que de bases genéticas (Ron & Modan, 1984; Ron et al., 1989, 1995).

### **2.8.7 - Estudos de Acompanhamento de Crianças Irradiadas com Raios X para Depilação do Couro Cabeludo – Nova Iorque**

Em Nova Iorque, um grupo constituído de 2.226 crianças entre 1 e 19 anos de idade também foi irradiado com raios X para depilar o couro cabeludo antes do tratamento de *Tinea capitis*. Nestas crianças foram registrados casos de tumores benignos de tireóide e pequeno excesso de casos de câncer. Como no estudo de Israel, o excesso de risco absoluto foi maior no sexo feminino do que no masculino (Shore et al., 1976; Albert et al., 1986; Shore, 1992). Adicionalmente, foram detectados casos de carcinomas de células basais da pele, cerca de 20 anos após a exposição. Os casos não se limitaram as partes mais irradiadas do couro cabeludo, mas ocorreram mais comumente nas áreas vizinhas da pele que não estavam

cobertas por cabelos ou roupas. Os cânceres de pele só apareceram nas crianças brancas e a distribuição dos tumores em relação à dose sugeriu que os efeitos carcinogênicos da irradiação X foram potencializados pela exposição à luz ultravioleta (Shore et al., 1976, 1984; Albert et al., 1986; Shore, 1990). Embora elevados, os riscos relativo e absoluto de tumores do sistema nervoso central não foram estatisticamente significativos (Shore et al., 1976; Albert et al., 1986).

### **2.8.8 - Estudos de Acompanhamento de Pacientes Submetidas a Fluoroscopias para Tratamento de Tuberculose Pulmonar e de Mulheres com Mastite Aguda Pós-Parto Tratadas com Radioterapia**

Entre 1930 e 1956, mulheres americanas e canadenses foram submetidas a múltiplas fluoroscopias, muitas delas em conjunção com pneumotórax artificial, para o tratamento de tuberculose pulmonar.

As análises da mortalidade do grupo canadense de 1950 a 1987 e da mortalidade e da incidência do grupo americano mostraram que os riscos de câncer de mama foram significativamente maiores para estes grupos do que para as populações comparadas não expostas. Revelaram ainda que não houve risco de câncer pulmonar radioinduzido, a despeito das doses terem sido da ordem de vários gray. Apesar do fracionamento da dose pouco ter reduzido o risco de câncer de mama nestas pacientes, parece que diminuiu dramaticamente o risco de câncer de pulmão (Davis et al., 1989; Hrubec, et al., 1989; Boice et al., 1991; Howe, 1995; Howe & McLaughlin, 1996; Little & Boice, 1999).

Nos dois grupos, existiu uma relação linear entre a dose e a indução de câncer de mama e o excesso de risco relativo por unidade de dose foi maior para as mulheres expostas quando eram jovens do que para as mulheres que foram irradiadas quando tinham mais de 40 anos. Outrossim, para uma dada idade na época da exposição o excesso de risco relativo por Sv permaneceu constante após a exposição (Boice et al., 1991; Howe & McLaughlin, 1996).

Em Nova Iorque, entre 1940 e 1950, 571 mulheres foram tratadas de mastite aguda pós-parto com radioterapia. Neste grupo, verificou-se que, em relação à população feminina geral do estado de Nova Iorque, o grupo apresentou um excesso de incidência de câncer de mama (Shore, et al., 1986).

### **2.8.9 - Estudos de Acompanhamento de Populações Residentes em Áreas de Alta Radioatividade Natural**

Os principais estudos sobre os efeitos biológicos da radiação em pessoas residentes em áreas de alta radioatividade natural vêm sendo desenvolvidos, desde 1972, em dois distritos de Yangjiang, no sul da China, onde a radiação natural tem nível três vezes superior à média mundial.

Wei et al. (1990) e Wang et al. (1993) mostraram que as taxas de mortalidade por câncer nas áreas de alto nível de radiação natural não foram significativamente maiores do que as das áreas comparadas e que a incidência de mortes por leucemia das áreas analisadas estava dentro da faixa de variação de incidência espontânea nos países vizinhos da Ásia.

Wang et al. (1990) verificaram que não houve diferença significativa entre as áreas comparadas quanto à prevalência de qualquer doença da tireóide em mulheres de 50 a 65 anos de idade, indicando que é improvável que a exposição contínua a várias vezes o nível normal de radiação natural durante o período de vida, aumente apreciavelmente o risco de câncer de tireóide.

Chen & Wei (1991) constataram que as aberrações cromossômicas foram significativamente mais freqüentes em mulheres de 50 a 60 anos de idade nas áreas de alto nível de radiação natural do que naquelas da mesma idade nas áreas de controle.

Tao et al. (1997, 1999a, 1999b) estenderam a análise sobre os dados de mortalidade por câncer, por localização do câncer (leucemia, estômago, fígado, pulmões e nasofaringe) e por todas as causas, exceto câncer, para o período de 1979 a 1995 e também não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as pessoas expostas a baixo, médio e alto níveis de radiação natural e as pessoas não expostas.

Em um outro estudo que analisou um subgrupo no período de 1979 a 1986 (Akiba et al., 1997), verificou-se que os riscos de leucemia em crianças menores de um ano e de todos os cânceres, exceto leucemia, em crianças menores de 15 anos foram elevados. Contudo, os próprios autores questionaram os dados utilizados na comparação entre os números de óbitos observados e esperados.

Embora este estudo incluía uma população relativamente grande, um programa de dosimetria ambiental cuidadoso, uma população de comparação, baixa

taxa de migração e homogeneidade genética, ele possui limitações, tais como as incertezas nas estimativas das doses realmente recebidas pelos indivíduos, a baixa e estreita faixa de doses acumuladas e a possibilidade de que importantes fatores demográficos e de estilo de vida (fumo, acesso a cuidados médicos, taxas de infecções virais, etc) possam diferir entre as populações expostas e não expostas. Esta análise, como outras restritas somente a baixas doses, é complicada pelas limitações da precisão estatística (Boice, 2002).

#### **2.8.10 - Estudos dos Efeitos da Exposição ao Radônio Natural**

Os resultados dos estudos relativos à exposição ao radônio doméstico são controversos. Muitos não confiáveis por sofrerem dificuldades metodológicas, enquanto outros não têm força estatística para detectar baixos níveis de risco de câncer de pulmão, o que dificulta a quantificação do mesmo. Nestes estudos os resultados são compatíveis com os obtidos de mineiros, mas os limites de confiança das estimativas de risco são amplos (Stidley & Samet, 1993; Lubin et al., 1990, 1995a, 1995c, 1997; Muirhead & Kendall, 1996; Doll, 1997; Smith et al., 1998; Alavanja et al., 1999).

Na Suécia (Edling et al., 1984) e em Nova Jersey nos Estados Unidos (Schoenberg et al., 1990) verificou-se que o número de casos de câncer de pulmão aumentou significativamente com o aumento da exposição ao radônio, após os dados terem sido ajustados em relação ao hábito de fumar. Dois outros estudos realizados, um no Canadá (Lees et al., 1987) e outro nos Estados Unidos (Klotz et al., 1989) também encontraram a mesma associação, mas sem significância estatística.

Haynes (1988) encontrou associação negativa entre a concentração média de radônio nas casas e as taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão, quando as variáveis regionais dos dados da Inglaterra e Wales (hábito de fumar, dieta, classe social e densidade demográfica) foram controladas.

Cohen (1990, 1994, 1995) encontrou correlação negativa entre as taxas de câncer de pulmão e os níveis de radônio doméstico quando realizou testes epidemiológicos com a hipótese de extrapolação linear sem limiar de dose, nos dados de vários estados americanos.

Na China, Blot et al. (1990) realizaram um estudo do tipo caso-controle de pacientes com câncer de pulmão, ajustando os dados por idade, hábito de fumar, escolaridade e níveis de radônio nos domicílios. Os autores também não encontraram aumento proporcional do risco de câncer de pulmão com os níveis de radônio nos domicílios.

Mifune et al. (1992) verificaram que a mortalidade por câncer dos japoneses de Misasa, uma área urbana onde existem spas de radônio, foi significativamente mais baixa do que a dos residentes dos subúrbios desta localidade.

O estudo do tipo caso-controle realizado na Suécia por Pershagen (1994) encontrou associação estatisticamente significativa entre o aumento do risco de câncer de pulmão e o aumento da exposição ao radônio doméstico, sendo que as estimativas de risco foram compatíveis com as originadas dos estudos de mineiros.

Auvinen et al. (1996) não detectaram excesso de risco de câncer de pulmão estatisticamente significativo nos moradores expostos a níveis relativamente altos de radônio em suas residências na Finlândia.

O estudo de Lubin & Boice (1997) combinou os dados de oito estudos epidemiológicos e mostrou que a exposição a  $150 \text{ Bq m}^{-3}$  (atividade do radônio em um metro cúbico de ar) aumentou em 14% o risco de câncer de pulmão. Os autores concluíram que os resultados foram coerentes com os obtidos a partir dos dados de mineiros, e que com base nos conhecimentos atuais, não há razão para rejeitar a validade das estimativas de risco realizadas a partir dos estudos realizados com mineiros (Lubin et al., 1997).

Darby et al. (1998a, 1998b) realizaram um estudo do tipo caso-controle no sudeste da Inglaterra, onde as residências possuem as maiores concentrações de radônio-222 do país. Os autores verificaram que as taxas de câncer de pulmão das pessoas que vivem, por um longo período, em casas onde a concentração de radônio atinge  $200 \text{ Bq m}^{-3}$  (nível recomendado pelo governo para tomar medidas intervencionistas) são 20% maiores do que as taxas das pessoas cujas casas têm concentração igual a  $20 \text{ Bq m}^{-3}$  (média das casas do país). O excesso de risco relativo de câncer de pulmão a  $100 \text{ Bq m}^{-3}$  não foi estatisticamente significativo, após os dados serem ajustados para idade, sexo, hábito de fumar, local da residência e classe social. Contudo, os pesquisadores concluíram que as evidências combinadas sugerem que o tamanho do risco calculado é compatível com o estimado com base nos estudos de mineiros.

Com base nos riscos calculados a partir dos dados de trabalhadores ocupacionalmente expostos ao radônio, estima-se que cerca de 5% dos cânceres de pulmão no Reino Unido e de 10% nos Estados Unidos e Suécia (Doll, 1992; ICRP, 1994; Lubin et al., 1997; Birchall, 1998; NRC, 1998; Darby et al., 1998a, 1998b) sejam causados pela inalação do radônio presente nas residências. Tendo em vista o grande número de residências que possuem concentrações de radônio iguais ou maiores do que as encontradas em minas, a exposição ao radônio natural é considerada problema de saúde pública em países da Europa, no Canadá e nos Estados Unidos (NRPB, 1990, 1998; Guimond & Page, 1992; Olast & Sinnaeve, 1992; Snihs, 1992; Colgan, 1995,1996; Crocker, 1996; Green & Lomas, 1996; Scivyer, 1996; Naismith, 1997; Kendall, 2004).

### **2.8.11 - Estudos de Acompanhamento de Populações Vizinhas de Instalações Nucleares**

Os estudos de populações que residem nas proximidades de usinas nucleares têm fornecido resultados variados (Forman et al., 1987; Dosset, 1989). Hill & Laplanche (1990) não detectaram nenhuma elevação significativa das taxas padronizadas de mortalidade por câncer ou por leucemias ao redor de cinco instalações nucleares na França. Ainda na França, Viel & Richardson (1990) não observaram qualquer elevação da taxa padronizada de mortalidade por leucemias em jovens (do nascimento até 24 anos) ao redor da instalação de La Hague. Dos estudos epidemiológicos que avaliaram o risco de leucemia na região onde está localizada La Hague (Nord-Cotentin) publicados entre 1989 e 1995 (Laurier & Bard, 1999), o trabalho de Viel et al. (1995) não evidenciou excesso de casos de leucemia entre pessoas de 0 a 24 anos de idade residentes em um raio de 35 quilômetros (Km) da usina de reprocessamento nuclear, mas sugeriu que houve um excesso na área de 10 Km ao redor da instalação (entre 1978 a 1992, 4 casos foram observados, contra 1,4 esperado). Mais tarde, o estudo da incidência de leucemia foi estendido e nenhum novo caso ocorreu no período de 1993 e 1996 na zona de 10 Km (Guizard et al., 1997). Em 1997, Pobel & Viel verificaram que o aumento do risco de leucemia entre estes jovens estava significativamente associado a vários fatores: uso das praias locais para recreação pelas crianças ou pelas mães durante a gravidez e a freqüência do consumo de peixe e mariscos locais pelas crianças. Os

autores concluíram que estes resultados ofereciam alguma evidência convincente de que a leucemia em jovens poderia decorrer da exposição à radiação ambiental relativa a realização de atividades recreativas na praia. Os debates decorrentes da publicação destes dois trabalhos (Viel et al., 1995 e Pobel & Viel, 1997) levaram o governo francês a realizar o “Estudo Radioecológico de Nord-Cotentin”, a fim de estimar a exposição da população local a todas as fontes de radiação ionizante e deduzir os riscos esperados de leucemia associados com estas exposições (via ingestão, exposição externa e inalação) no período de 1978 a 1996. Verificou-se que 74% da dose coletiva total deveu-se à exposição à radiação natural (241 Homem-Sv); 24% à exposição médica (76 Homem-Sv); 2% à exposição às precipitações radioativas de testes nucleares e do acidente de Chernobyl (5 Homem-Sv) e 0,2% à exposição às descargas de rotina das plantas (0,5 Homem-Sv). O número de casos de leucemia radioinduzida atribuível às descargas das instalações nucleares locais, com base no nível de exposição estimado (0,5 Homem-Sv - dose coletiva na medula óssea devida às descargas das 4 plantas nucleares) para o período foi muito inferior (0,002 casos) ao observado (4 casos). Portanto, é muito pouco provável que a exposição atribuída às instalações esteja implicada na maior incidência de leucemia entre os jovens desta região.

Nos Estados Unidos, Patrick (1977) concluiu que não havia diferença na taxa de mortalidade por câncer, bruta e ajustada por idade da população, entre os dados dos residentes próximos das indústrias de armas de Oak Ridge e do Tennessee. Fadeley (1965), encontrou uma correlação significativa (análise de regressão linear) entre o índice de exposição e a mortalidade bruta por câncer da população residente ao longo do rio Colúmbia, dividida por índices de exposição, com base na distância de Hanford, outra indústria de armas. Contudo, Bailar & Young (1966) refutaram seus resultados. No estudo de Goldsmith (1989a, 1989b), que analisou a mortalidade por leucemia na população de 0 a 9 anos de idade, no período de 1950 a 1979, nos dois distritos mais próximos de Handford, ficou evidenciado aumento na taxa de mortalidade de 1950 a 1959 e de 1960 a 1969. Todavia, Milham (1989) concluiu que o aumento da taxa no período de 1950 a 1959 deveu-se ao tamanho da população ter sido subestimado. Johnson (1981) e Crump et al. (1987) encontraram aumento da incidência de diferentes cânceres na população vizinha à indústria de armas Rocky Flats exposta ao plutônio do solo. Contudo, no segundo estudo, não houve nenhuma relação estatística entre o total de cânceres e a

proximidade com a instalação, quando os dados foram ajustados. Lambert & Cornell (1980), não encontraram nenhum modelo não usual de câncer na população vizinha à usina nuclear de Big Rock Point. Ewings e colaboradores (1989), encontraram um aumento na incidência de leucemia e de linfoma em pessoas jovens residentes nas proximidades da usina de Hickley Point. Clapp e colegas (1987) relataram excesso de incidência de leucemia em cinco cidades junto à usina nuclear de Pilgrim, Massachusetts, no período de 1982 a 1984, mas Poole et al. (1988) não confirmaram este aumento nos anos seguintes (1985 a 1986). Enstrom (1983) não constatou aumento da incidência de leucemia e de outros cânceres, próximo à usina de San Onofre, Califórnia. No Canadá, (Clarke, et al., 1989, 1991; McLaughlin, et al., 1992, 1993) não houve aumento significativo de leucemia perto de quaisquer instalações, nem mesmo das usinas de reprocessamento de plutônio. Inclusive, em Chalk River uma instalação de pesquisa nuclear, o número de crianças com leucemia foi menor que o esperado pelas análises de residência na morte e no nascimento.

Em 1990, Gardner e seus colegas levantaram a hipótese de que a exposição ocupacional dos pais à radiação aumentaria o risco de leucemia e de linfoma não-Hodgkin em seus filhos. Eles estudaram a incidência de casos destas doenças entre pessoas jovens do distrito de Cumbria (Seascale), onde está situada a usina de reprocessamento de combustível nuclear de Sellafield. Os achados sugeriram que a exposição ocupacional masculina a doses relativamente altas de radiação ionizante poderia causar mutações no esperma, as quais aumentariam substancialmente o risco de leucemia e de linfoma não-Hodgkin infantil. Posteriormente, Kinlen, et al. (1993) comparou os casos dos jovens nascidos em Seascale com os casos de jovens nascidos em outras regiões, mostrando que os casos não estavam limitados aos filhos de pais que receberam doses substanciais de radiação no trabalho. Eles concluíram que os casos em Seascale não poderiam estar relacionados com a exposição dos pais antes da concepção. Um relevante estudo sobre a influência da exposição dos pais não encontrou associação entre incidência de leucemia ou de todos os cânceres e a exposição externa dos pais (Sorahan & Roberts, 1993), mas apontou para uma possível associação com os pais que foram expostos internamente a fontes não seladas.

Outros estudos evidenciaram casos de cânceres próximos de instalações nucleares na Alemanha (Martignoni, 2003) e no Reino Unido (Cook-Mozaffari et al.,

1987, 1989; Heasman et al., 1986; Forman et al., 1987; Roman et al., 1987; Stather et al., 1988; COMARE, 1989; Urquhart et al., 1991; Black et al., 1992; Craft et al., 1993; Roman et al., 1993; Fry, 1995; Draper et al., 1997), porém os resultados não permitiram associar a exposição à deposição das instalações ou à exposição ocupacional dos pais antes da concepção. Adicionalmente, verificou-se que também houve aumento de casos de cânceres infantis nas áreas onde as instalações teriam hipoteticamente sido construídas (Cook-Mozaffari et al., 1989; Michaelis et al., 1992).

Alguns pesquisadores britânicos (Darby & Doll, 1987; Cook-Mozaffari et al., 1989) consideraram que o aumento da incidência de cânceres em pessoas que vivem nas proximidades de instalações nucleares, não deve ter resultado de emissões radioativas provenientes destas usinas, visto que tais emissões estão muito abaixo da dose de radiação natural. Além disso, existe pouca consistência entre as várias informações quanto à distância da instalação, ao tempo após o início de sua operação ou mesmo à idade e aos grupos de doenças.

Simmonds et al. (1995) verificaram que o número estimado de casos de leucemia, induzida por radiação oriunda de instalações nucleares, nos jovens residentes próximos às plantas de Seascale foi pequeno, logo não poderia explicar o excesso observado. Kinlen (1988, 1995) forneceu evidências epidemiológicas de que alguns casos de leucemia infantil seriam causados por uma infecção não identificada. O número de casos aumentaria em situações que promovem o contato entre pessoas susceptíveis e infectadas, tal qual ocorre quando muitas pessoas se mudam para perto de uma indústria nuclear, usualmente localizada em área rural ou isolada. Outros estudos realizados na França (Boutou em outros países sustentam esta evidência, Como nenhum fator sozinho poderia ser responsável pelo excesso de incidência de leucemia e de linfomas não-Hodgkin nas crianças de Seascale, o COMARE (1996) considera que deve haver interações entre os diversos fatores que já foram avaliados: exposição à radiação ambiental decorrente das descargas das plantas, exposição ocupacional dos pais, exposição ambiental a agentes químicos descartados pelas indústrias e infecção (Hamlet, 1996).

Nos Estados Unidos foram analisados os casos de leucemias, tumores do sistema nervoso central, linfomas não-Hodgkin e de todos os tipos de câncer combinados, diagnosticados no período de 1957-1991, em crianças menores de 15 anos de idade, residentes em locais selecionados ao redor de Hanford, Idaho National Engineering and Environmental Laboratory e Oak Ridge. Ao contrário do

que foi constatado por Gardner et al. (1990), o estudo não encontrou associação estatisticamente significativa entre as doses ocupacionais (externas ou internas) recebidas pelos pais antes da concepção e risco aumentado desses tipos de câncer nas crianças ao redor de qualquer das instalações ou de todas as quatro combinadas (Wakeford, 2000).

Ao pesquisar a questão do câncer em populações que viviam próximas a instalações nucleares, Jablon e outros pesquisadores (1991) do “United States National Cancer Institute” desenvolveram o mais completo estudo sobre o assunto, a partir de dados sobre a mortalidade por câncer perto de 52 usinas nucleares e dez indústrias de armas nos Estados Unidos. Eles investigaram quinze tipos de câncer neste estudo ecológico: leucemia, neoplasmas malignos excluindo leucemia e doença de Hodgkin; outros linfomas; mieloma múltiplo; câncer de estômago; do cólon e reto; primário de fígado; de qualquer órgão digestivo; de traquéia, brônquios e pulmão; de mama feminino, de tireóide, de ossos e articulações; de bexiga; e do cérebro e de outras partes do sistema nervoso central. De acordo com seus resultados, não houve aumento na mortalidade por câncer nas regiões analisadas, que continham ou estavam próximas de instalações nucleares. Também não foram observados, aumentos estatisticamente significativos de mortes causadas por leucemia na infância. Além disso, não se notou excesso de incidência de leucemia em crianças que viviam nas proximidades de usinas de reprocessamento e de armas nucleares. A pesquisa não demonstrou que a operação de qualquer das 62 instalações nucleares tenha causado um excesso de leucemia infantil em sua vizinhança. De fato, esse estudo não detectou qualquer associação entre se residir em uma região na qual exista uma instalação nuclear e a morte atribuída por leucemia ou a qualquer outra forma de câncer analisada. Assim, esse trabalho concluiu que se as instalações nucleares impõem um risco às populações vizinhas, esse risco é muito pequeno para ser detectado por uma pesquisa como a que realizaram.

## **2.9 - Estudos Epidemiológicos Sobre os Efeitos Genéticos da Radiação**

Existem poucas evidências diretas de que efeitos genéticos sejam induzidos pela radiação ionizante no homem. Contudo, verifica-se que a radiação é mutagênica em todos organismos já estudados, não existindo razão para supor que

o homem seja exceção. E como as novas mutações que produzem efeitos detectáveis são nocivas para a maioria dos organismos testados, assume-se que o homem seja similarmente afetado. Em decorrência, as estimativas dos riscos para o ser humano são baseadas, primariamente, em dados obtidos com animais de laboratório (NRC, 1990).

Os estudos mais importantes sobre os efeitos genéticos em indivíduos irradiados vêm sendo realizados desde 1946 com os filhos dos sobreviventes das bombas atômicas. Os indicadores analisados (anomalias congênitas, número de natimortos, morte entre crianças nascidas vivas no ano de 1985, taxa de sexo, aneuploidia cromossomial e translocações recíprocas de cromossomas por sexo, ocorrência de câncer antes da idade de 20 anos e mutações que afetam as características dos eritrócitos e das proteínas do soro) não mostraram diferença estatisticamente significativa entre as crianças filhas de pais expostos e de não expostos (Neel et al., 1988, 1990; Awa et. al., 1989; 1990; Otake et al., 1990; Yoshimoto et al, 1991). Estes resultados não estão em conflito com os dados obtidos de animais, tendo em vista que a dose média de exposição foi inferior (<0,5 Gy) à dose de risco estimada por extrapolação do rato para o homem (1Gy) e que o tamanho da amostra é limitado (NRC, 1990; UNSCEAR, 2001).

O estudo de Byrne et al. (1998) não encontrou excesso de doença genética em 2.198 filhos de 1.062 pessoas que sobreviveram ao câncer, das quais 27% receberam terapia que podia afetar as gravidezes futuras (radiação abaixo do diafragma e acima dos joelhos e quimioterapia com um agente alquilante).

Em 1999, Parker et al. encontraram uma associação positiva entre as doses acumuladas de radiação ionizante recebidas por trabalhadores da planta de Sellafield, Cumbria (Reino Unido), antes da concepção de seus filhos e a taxa de natimortos nos mesmos. Os autores sugeriram que a associação com a dose de radiação paternal antes da concepção poderia ser causal, mas notaram que um excesso de risco mensurável pelas estimativas correntes de risco para efeitos hereditários não seria esperado. Abrahamson & Tawn (2001) empregaram modelos baseados em estudos com animais e com seres humanos para calcular a proporção esperada de natimortos nos filhos dos trabalhadores de Sellafield analisados por Parker et al. (1999). Os resultados mostraram que o número de natimortos que poderiam ser consequência das doses recebidas ocupacionalmente pelos

trabalhadores de Sellafield não seria discernível entre a taxa natural de natimortos daquela população.

## **2.10 - Estudos Epidemiológicos Sobre os Efeitos da Irradiação Intra-uterina**

Os resultados dos estudos realizados com animais e com crianças expostas *in utero* revelaram que os efeitos teratogênicos da radiação ionizante dependem da idade gestacional, da dose e da taxa de dose da radiação (Russell & Russell, 1954; Nomura, 1974, 1984; NRC, 1990).

Os efeitos observados nas crianças expostas *in utero* à radiação oriunda das bombas foram: microcefalia, retardamento mental, diminuição do coeficiente de inteligência e do desempenho escolar. Estes efeitos ocorreram nas crianças irradiadas entre a 8 e 17 semanas de gestação e foram associados com limiares de doses, sendo o mínimo de 10 cGy (Miller & Blot, 1972; Blot, 1975, Otake et al., 1987, 1988; Schull et al., 1988).

As análises sobre os riscos de câncer para as crianças expostas no útero têm fornecido estimativas variáveis. Diversos estudos do tipo caso-controle detectaram aumento significativo de câncer em crianças que foram irradiadas com raios X no útero materno (MacMahon, 1962; Monson & MacMahon, 1984; Harvey et al., 1985; Knox et al., 1987; Bithell, 1989; Muirhead & Kneale, 1989; Miller, 1990; Mole, 1990; Rodvall et al., 1990). Por outro lado, nenhum estudo do tipo coorte detectou aumento significativo de câncer na infância após irradiação pré-natal. (Diamond et al., 1973; Oppenheim et al., 1974; Rodvall et al., 1990, 1992; Inskip et al., 1991). Mesmo os estudos dos japoneses sobreviventes às bombas atômicas (Jablon & Kato, 1970; Yoshimoto et al., 1988, 1990, 1991, 1994; DeLongchamp et al., 1997) não evidenciaram aumento de câncer nas crianças que foram expostos *in útero*. Entretanto, estes estudos são criticados por serem pequenos em tamanho e não possuírem força estatística para detectar excesso de câncer.

Doll & Wakeford (1997) revisaram estudos epidemiológicos visando avaliar o risco de câncer em crianças devido à exposição do feto em desenvolvimento na radiologia diagnóstica. Eles concluíram que a exposição *in útero* a uma dose média de aproximadamente 10 a 20 mGy (baixa TLE) aumenta o risco de câncer em crianças abaixo de 16 anos, em cerca de 40%, sendo que o aumento do risco para leucemias e para tumores sólidos é igual. Esta conclusão foi baseada principalmente no "Oxford Survey of Childhood Cancers". Este estudo do tipo caso-controle analisou

a mortalidade por câncer em crianças com menos de 16 anos de idade no Reino Unido até 1981 (Bradley et al., 1997).

Além destes estudos, numerosos outros já foram e continuam a ser realizados com o objetivo de esclarecer o papel radiações ionizantes na indução de doenças, principalmente em pessoas expostas a baixas doses e a baixas taxas de radiação.

### **3 - MATERIAIS E MÉTODOS**

No município de Angra dos Reis, Estado do Rio de Janeiro, foi instalada, na praia de Itaorna, a Central Nuclear Almirante Álvaro Alberto. A Central Nuclear é atualmente constituída de duas instalações que utilizam reatores do tipo PWR (“Pressurized Water Reactor” - reator a água leve pressurizada e urânio enriquecido). A mais antiga, chamada de Angra 1, tem potência nominal de aproximadamente 657 Megawatts (MW) elétricos, atingiu sua primeira criticalidade em 13 de março de 1982 e iniciou sua operação comercial em 1º de janeiro de 1985. A mais recente, denominada de Angra 2, tem capacidade para produzir 1.309 MW elétricos, atingiu sua primeira criticalidade em 1º de maio de 2000 e entrou em operação comercial em 31 de julho do mesmo ano.

O problema básico deste estudo consiste em verificar se o padrão de mortalidade por câncer da população de Angra dos Reis, a qual está exposta à radiação oriunda das liberações de rotina da citada Central Nuclear, apresenta qualquer diferença em relação aos padrões de mortalidade por câncer das populações que não estão expostas ao mesmo risco.

A fim de cumprir o objetivo deste trabalho decidiu-se comparar os padrões de mortalidade da população de Angra dos Reis com os das populações do Estado do Rio de Janeiro e de Cabo Frio, esta considerada controle por apresentar aspectos relevantes semelhantes, com exceção de não estar exposta às liberações de rotina de uma usina nuclear.

Na execução deste trabalho foram utilizados dados populacionais e de mortalidade referentes ao período de 1979 a 2000, visando analisar a mortalidade da população de Angra dos Reis antes e após o início do funcionamento da usina.

A coleta dos dados foi realizada a partir de fontes governamentais oficiais, portanto as de maior credibilidade e as mais atualizadas disponíveis.

#### **3.1 - Origem dos Dados**

##### **3.1.1 - Para a Escolha do Município Controle**

Para identificar a população controle foram analisados dados oriundos das seguintes fontes:

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE:

- Censos Demográficos de 1980, 1991 e 2000

Centro de Informações e Dados do Estado do Rio de Janeiro – CIDE:

- Anuários Estatísticos do Estado do Rio de Janeiro 1987, 1989, 1990/91, 1993/94, 1995/96, 1997, 1998 e 2002.

### **3.1.2 - Populações Residentes**

Os dados populacionais dos municípios e do Estado do Rio de Janeiro foram obtidos das seguintes fontes:

- Página do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde ([www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)) na Internet: populações residentes estimadas ou recenseadas de 1980 a 2000, distribuídas por sexo e faixa etária.
- Os dados relativos ao ano de 1979 foram estimados por extrapolação da curva de crescimento populacional obtida a partir dos dados disponíveis (de 1980 a 2000).

### **3.1.3 - Mortalidade**

Os dados de mortalidade foram obtidos do CD-Rom: Sistema de Informação sobre Mortalidade 1979-1995 - Dados de Declaração de Óbito da Fundação Nacional de Saúde/Datasus/Ministério da Saúde e da página do DATASUS do Ministério da Saúde na Internet (1996 a 2000).

Foram utilizados os seguintes dados de mortalidade:

- Número de óbitos não fetais por residência, faixa etária, sexo e causa, segundo os capítulos da 9ª Revisão do Capítulo Internacional de Doenças (CID 9) do período de 1979 a 1995;
- Número de óbitos não fetais por residência, faixa etária, sexo e causa, segundo os capítulos da 10ª Revisão do Capítulo Internacional de Doenças (CID 10) do período de 1996 a 2000;
- Número de óbitos não fetais por residência, faixa etária e sexo decorrentes de neoplasias (Capítulo II do CID 9) do período de 1979 a 1995;

- Número de óbitos não fetais decorrentes de neoplasias por residência, faixa etária e sexo (CID 10 Lista de Tabulação - Capítulo II do CID-BR) do período de 1996 a 2000.

### **3.2 - Parâmetros Analisados**

#### **3.2.1 - Mortalidade por Grupos de Causas**

Foram selecionadas as seis primeiras causas de morte em Angra dos Reis na avaliação da mortalidade bruta, por sexo e específica por sexo segundo a faixa etária de 0-19; 20-59 e 60+ anos). As demais causas foram reunidas em um grupo que excluiu as causas mal definidas, e que foi denominado de "outras causas". Os seguintes grupos de causas foram formados:

- Doenças do aparelho circulatório.
- Doenças do aparelho respiratório.
- Doenças do aparelho digestivo.
- Afecções originadas no período perinatal (Afec.Orig.Per.Perinatal)
- Doenças infecciosas e parasitárias (DIP).
- Neoplasias.
- Causas externas.
- Anomalias congênitas.
- Outras causas (Doenças endócrinas, nutricionais, metabólicas, do sangue, dos órgãos hematopoiéticos, do sistema nervoso, dos órgãos do sentido, da pele; do tecido celular subcutâneo, do sistema osteomuscular, do tecido conjuntivo e do aparelho geniturinário; transtornos imunitários, mentais e comportamentais e complicações da gravidez, parto e puerpério).
- Causas mal definidas.

#### **3.2.2 - Mortalidade por Tipos de Neoplasias**

Na avaliação da mortalidade bruta, por sexo e específica por sexo segundo a faixa etária de 0-19; 20-59 e 60+ anos), as neoplasias foram reunidas segundo a localização, nos seguintes grupos:

- Boca: neoplasias malignas do lábio, cavidade oral e faringe.

- Esôfago: neoplasias malignas do esôfago.
- Estômago: neoplasias malignas do estômago.
- Cólon: neoplasias malignas do cólon, reto e ânus.
- Fígado: neoplasias malignas do fígado e vias biliares intra-hepáticas.
- Pâncreas: neoplasias malignas do pâncreas.
- Laringe: neoplasias malignas da laringe.
- Pulmão: neoplasias malignas da traquéia, brônquios e pulmões.
- Pele: neoplasias malignas da pele e melanoma maligno da pele.
- Osso: neoplasias malignas de ossos e cartilagens articulares.
- Mama feminina: neoplasias malignas da mama feminina.
- Colo uterino: neoplasias malignas do colo de útero.
- Outras partes do útero: neoplasias malignas do corpo e de partes não especificadas do útero.
- Ovário: neoplasias malignas do ovário.
- Próstata: neoplasias malignas da próstata.
- Bexiga: neoplasias malignas da bexiga.
- Sistema nervoso central (SNC): neoplasias malignas das meninges, encéfalo e de outras partes do sistema nervoso central.
- Tireóide: neoplasias malignas da tireóide.
- Linfomas não-Hodgkin.
- Mieloma múltiplo: mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos.
- Leucemias.
- Restante das neoplasias: neoplasias malignas de outras localizações ou de localizações não especificadas, neoplasias benignas, de comportamento incerto ou desconhecido.

Os dados relativos às neoplasias malignas de ossos e cartilagens articulares e de tireóide referem-se ao período de 1979 a 1995, pois a classificação utilizada a partir de 1996 não individualizou estas localizações.

### 3.3 - Metodologia

Os dados populacionais e de mortalidade dos municípios e do Estado do Rio de Janeiro foram divididos em dois períodos, de acordo com o início do funcionamento da Usina Nuclear de Angra dos Reis:

- 1979 a 1984: anterior e
- 1985 a 2000: posterior.

A fim de comparar os padrões e as tendências da mortalidade dos municípios, e do Estado do Rio de Janeiro foram calculadas as distribuições proporcionais dos óbitos decorrentes dos grupos de causas e dos tipos de neoplasias, para cada período, da população total; por sexo e específica por sexo segundo a faixa etária (0-19 anos, 20-59 anos e 60+ anos), dos municípios e do Estado do Rio de Janeiro.

As Razões Padronizadas de Mortalidade (RPMs) foram utilizadas para comparar os números de óbitos por grupos de causa e por tipos de neoplasias dos municípios em cada período, com os respectivos números esperados com base nos dados de mortalidade da população do Estado do Rio de Janeiro, referentes a população total; por sexo e específica por sexo segundo a faixa etária (0-19 anos, 20-59 anos e 60+ anos). Os números de óbitos esperados foram calculados usando o método de padronização indireta, tomando a população do Estado do Rio de Janeiro como população de referência. As RPMs foram calculadas dividindo-se os números de óbitos observados pelos correspondentes valores estimados para cada grupo avaliado (total, por sexo e por sexo e faixa etária), sendo o resultado multiplicado por 100. A significância estatística da diferença entre cada valor observado e seu correspondente esperado foi testada pelo teste Z (número de óbitos observados subtraído do número de óbitos esperados e dividido pela raiz quadrada do número de óbitos esperados), com uma distribuição aproximadamente normal. Se o valor absoluto de Z (isto é, seu valor numérico, desconsiderando o sinal positivo ou negativo) foi maior do que 2, então a diferença entre o valor observado e seu estimado correspondente foi estatisticamente significativa com 95% ( $p < 0,05$ ) de probabilidade (Selvin, 1996).

Foram ainda determinados os riscos relativos para comparar as taxas de mortalidade (total, por sexo e específica por sexo segundo a faixa etária) de Angra dos Reis com as de Cabo Frio, relativas aos dois períodos. A significância estatística do risco de morrer por algum grupo de causa e por algum tipo de neoplasia em

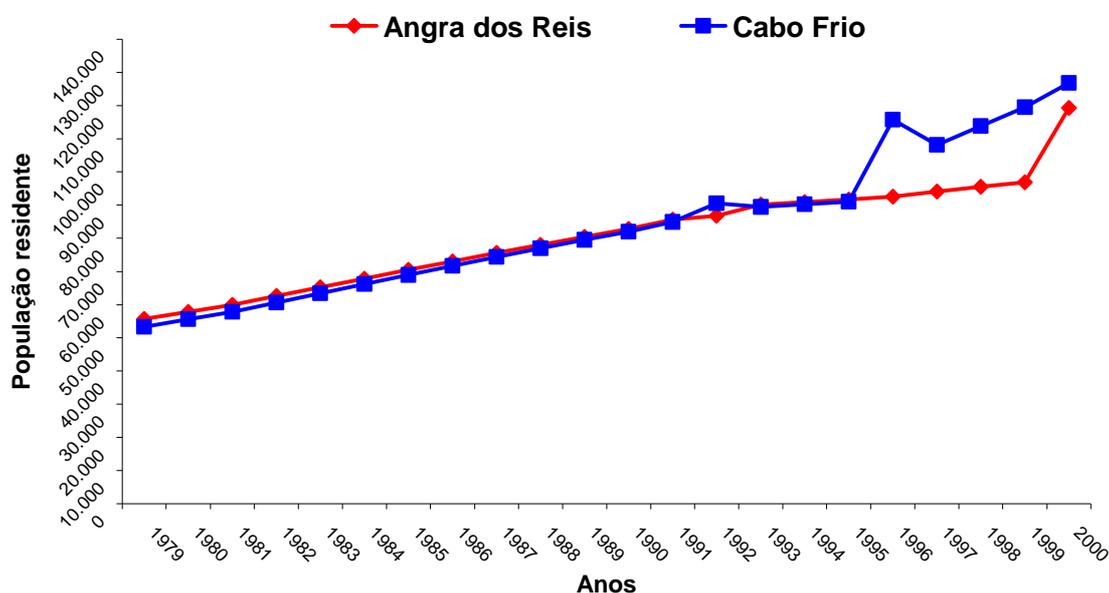
Angra dos Reis foi determinada através do teste Chi Quadrado com 95% ( $p < 0,05$ ) e 99% ( $p < 0,01$ ) de probabilidade (Remington & Schork, 1985; Selvin, 1996).

### 3.4 - Dados que Justificaram a Escolha de Cabo Frio Como Município Controle

A população do município de Cabo Frio, situada no Estado do Rio de Janeiro, foi escolhida como controle, principalmente devido às semelhanças entre os dois municípios, no que se refere aos indicadores sócio-econômicos e demográficos do Censo Demográfico de 1991.

Os principais resultados do estudo comparativo entre os dois municípios estão descritos a seguir.

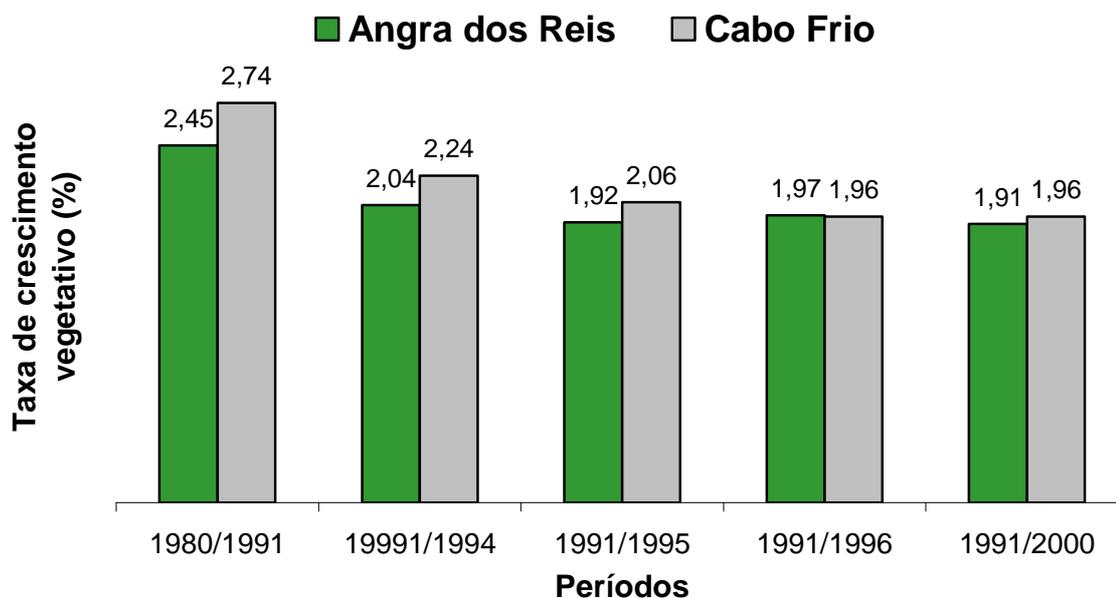
A Figura 1 mostra a semelhança numérica das populações residentes nos dois municípios no período de 1979 a 2000.



**Figura 1 - População residente estimada e recenseada, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1979 a 2000.**

Fonte: IBGE - Censos Demográficos de 1980, 1991 e 2000, Contagem Populacional de 1996 e MS/SE/Datasus: estimativas para os anos intercensitários a partir de totais populacionais fornecidos pelo IBGE.

Na Figura 2 observa-se que as taxas de crescimento vegetativo dos municípios, relativas aos períodos 1980/1991, 1991/1994, 1991/1995, 1991/1996 e 1991/2000 foram similares.



**Figura 2 - Taxa de crescimento vegetativo\*, nos municípios de Angra dos Reis e de Cabo Frio – 1980/1991, 1991/1994, 1991/1995 e 1991/1996 e 1991/2000.**

Fonte: CIDE: Anuários Estatísticos do Estado do Rio de Janeiro – 1995/96, 1997, 1998 e 2002.

\* É a diferença entre as taxas brutas de natalidade e de mortalidade que expressa, em forma de porcentagem, o crescimento da população devido a esses fatos vitais.

Nas Figuras 3, 4 e 5 verifica-se que as populações residentes dos municípios apresentaram semelhante distribuição por sexo e faixa etária nos anos de 1980, 1991 e 2000.

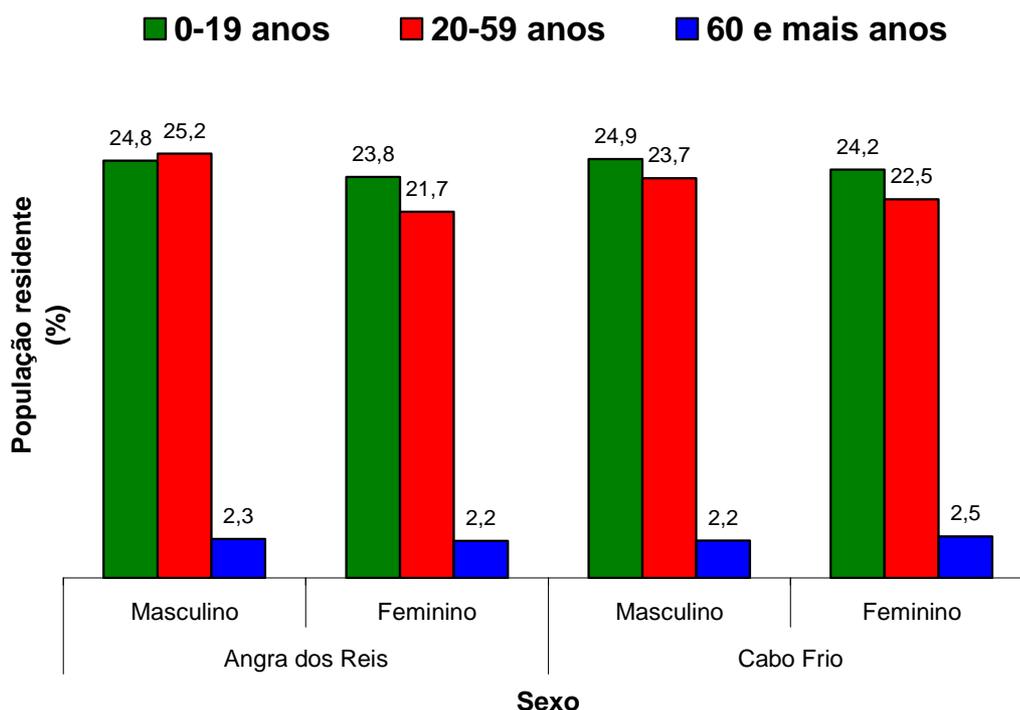
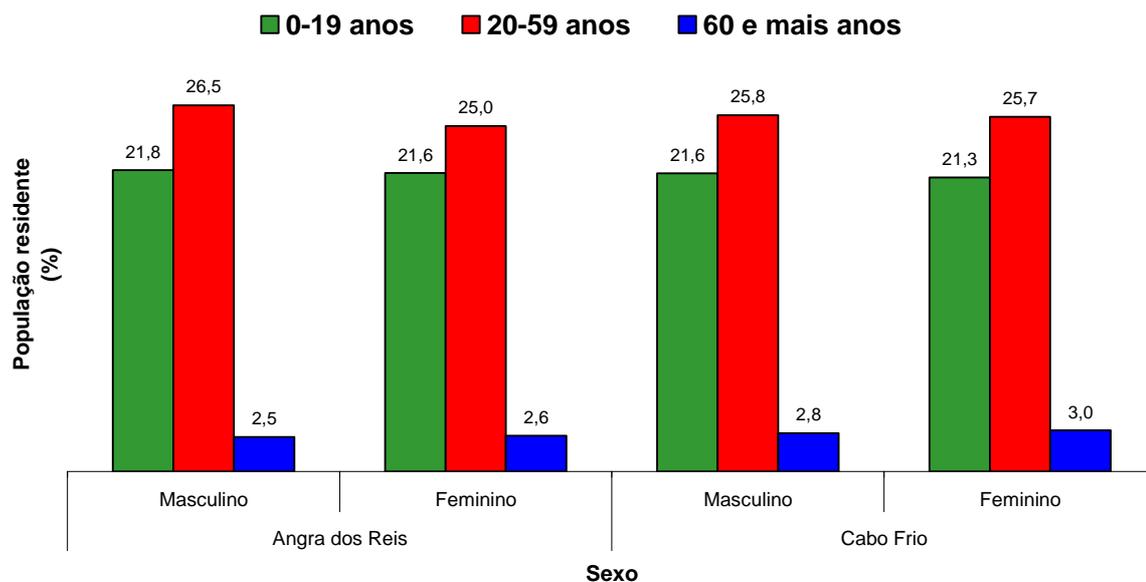


Figura 3 - Percentual da população residente por faixa etária, segundo o sexo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980.

Fonte: IBGE – Censo Demográfico de 1980.

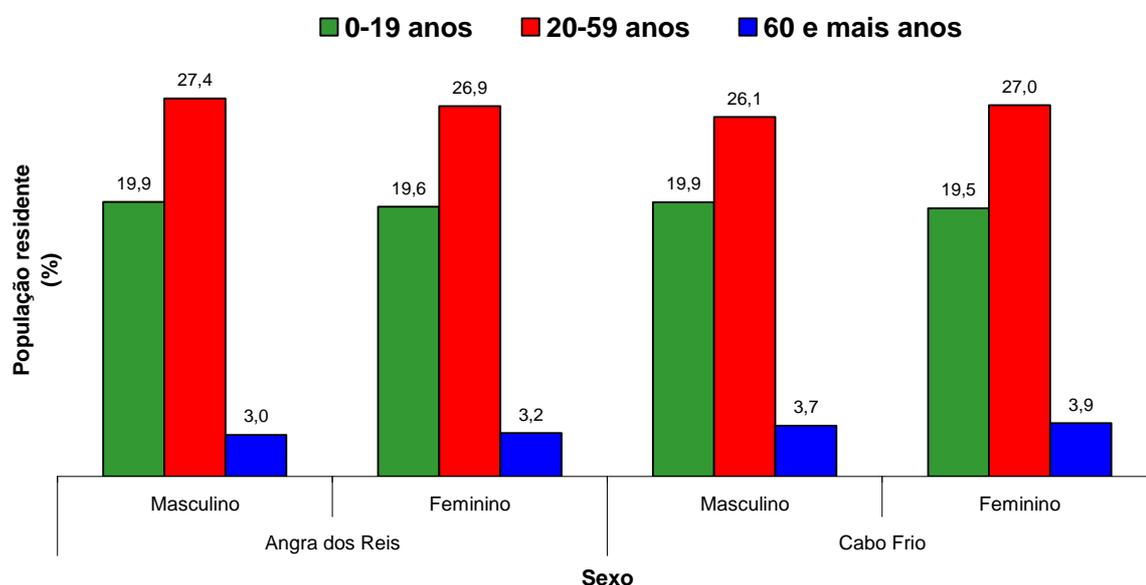
Nos três anos comparados, as populações residentes nos municípios distribuíram-se proporcionalmente entre os sexos.

Em relação à composição etária, as distribuições percentuais das duas populações sofreram modificação de 1980 para 2000. Nas duas cidades, a população de 0-19 anos declinou cerca de 9,5%, enquanto que a de 20-59 anos aumentou aproximadamente 7%. A queda da população de 0-19 anos ocorreu em ambos os sexos (cerca de 5%) nos dois municípios. As populações masculinas de 20-59 anos cresceram 2,4% enquanto que as femininas apresentaram elevação de 5,1% em Angra dos Reis e de 4,5% em Cabo Frio. A população de pessoas com 60 anos ou mais cresceu 2,9% no município controle, sendo que o incremento foi menor no sexo no feminino (1,4%) do que no masculino (1,5%). Na urbe de estudo, o aumento foi de 1,7%, entretanto, foi maior no sexo feminino (1,0%) do que no masculino (0,7%).



**Figura 4 - Percentual da população residente por faixa etária, segundo o sexo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.**

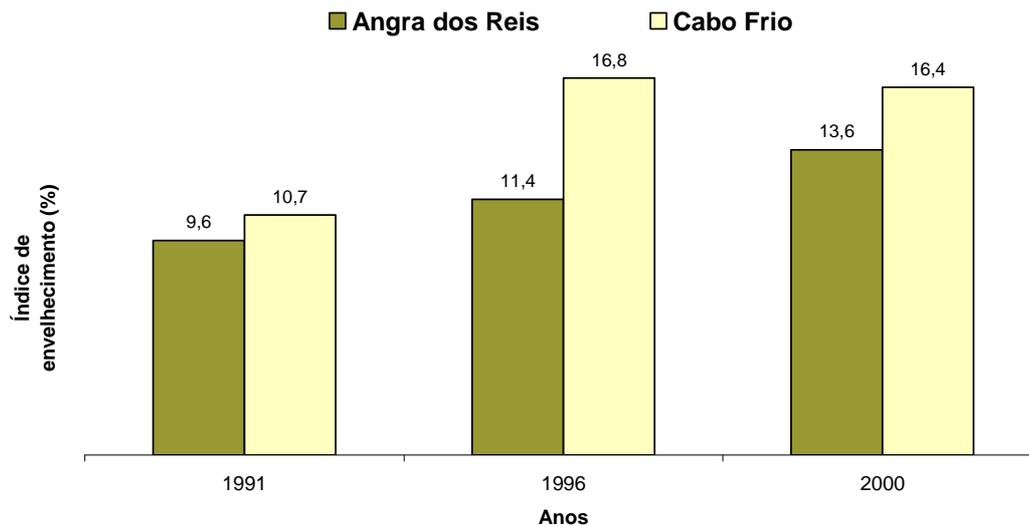
Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1991.



**Figura 5 - Percentual da população residente por faixa etária, segundo o sexo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 2000.**

Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 2000.

Em 1991, o índice de envelhecimento observado nas duas municipalidades foi de cerca de 10%. Em 1996, o índice foi aproximadamente 5% maior em Cabo Frio (Figura 6), mas a diferença caiu para 2,8% em 2000.

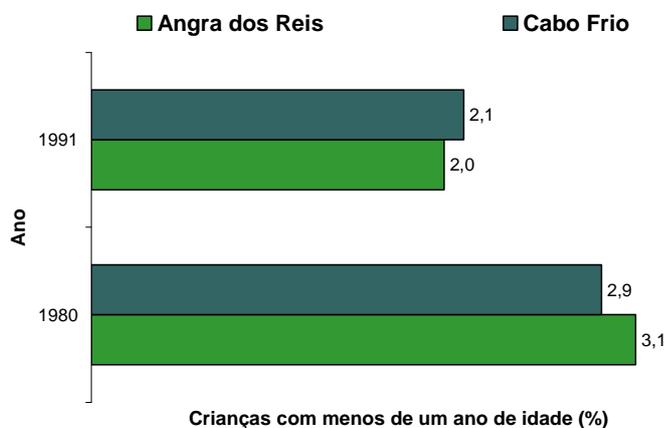


**Figura 6 - Índice de envelhecimento\*, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991, 1996 e 2000.**

Fonte: CIDE: Anuários Estatísticos do Estado do Rio de Janeiro - 1995/96, 1997, 1998 e 2002.

\*É a relação entre o número de pessoas com 65 anos ou mais e o número de pessoas com menos de 15 anos, expressa em porcentagem.

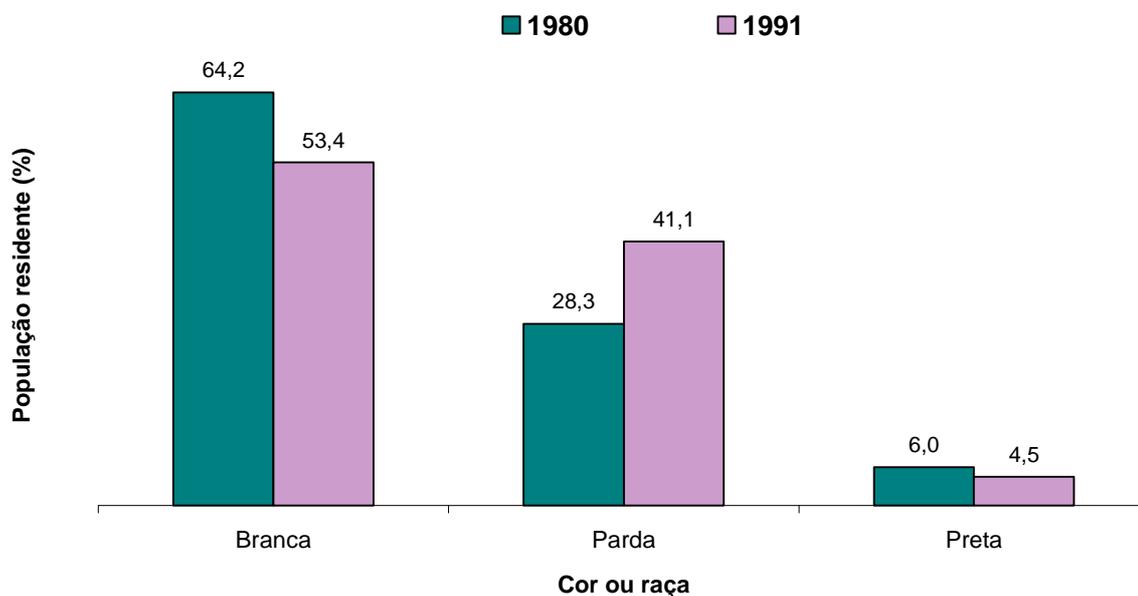
Nas duas cidades, os percentuais de crianças com menos de um ano de idade caíram de 3% em 1980 para 2% em 1991 (Figura 7).



**Figura 7 - Percentual de pessoas com menos de um ano de idade, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980 e 1991.**

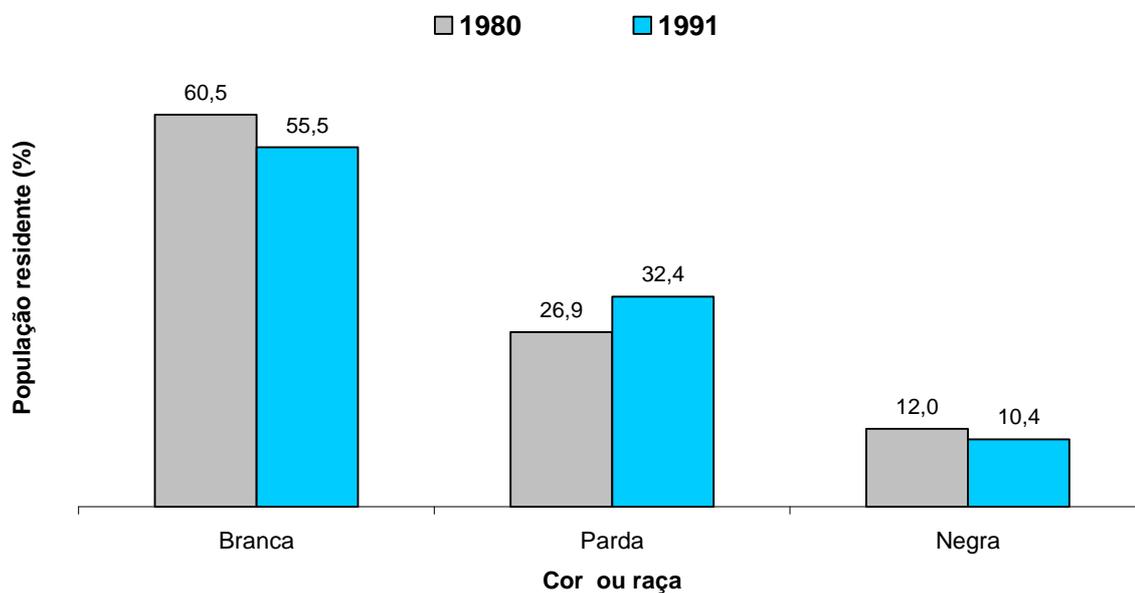
Fonte: IBGE - Censos Demográficos de 1980 e 1991.

Em relação à cor ou raça, observa-se uma distribuição semelhante entre as populações residentes nos municípios (Figuras 8 e 9).



**Figura 8 - Percentual da população residente por cor ou raça, no município de Angra dos Reis - 1980 e 1991.**

Fonte: IBGE - Censos Demográficos de 1980 e 1991.



**Figura 9 - Percentual da população residente por cor ou raça, no município de Cabo Frio - 1980 e 1991.**

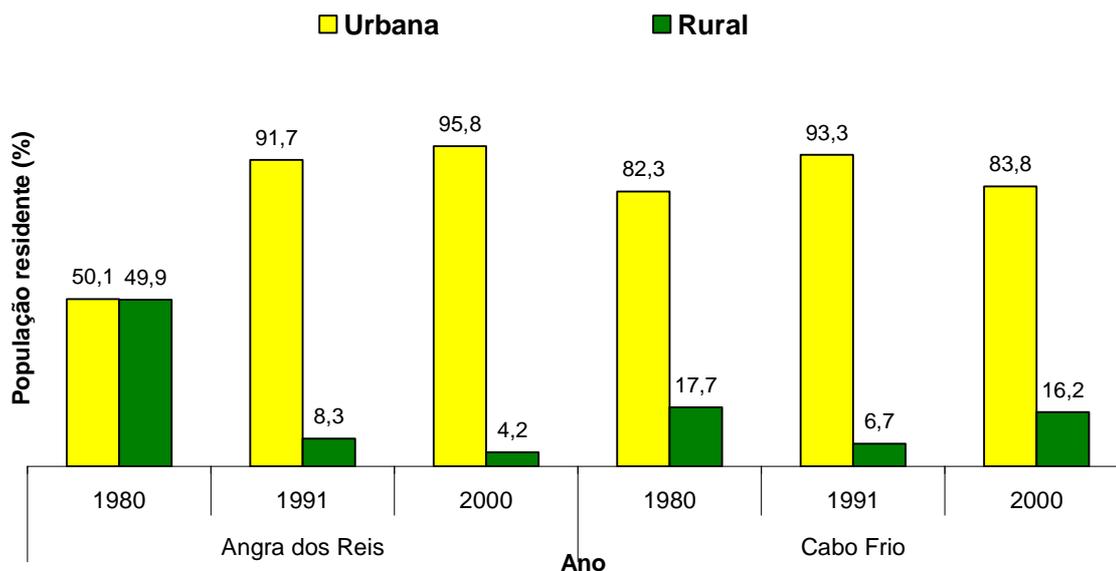
Fonte: IBGE - Censos Demográficos de 1980 e 1991.

Em Angra dos Reis, apesar da população branca ter diminuído 10,8%, esta representou a maior proporção da população residente em 1980 e em 1991. Em Cabo Frio, a redução verificada foi menor (5,0%) e os brancos também constituíram a maioria. Em contrapartida, mesmo permanecendo como a segunda população mais freqüente nas duas cidades, os

percentuais de pessoas pardas expandiram 12,8% em Angra dos Reis e 5,5% em Cabo Frio. A terceira raça mais freqüente das populações residentes nos municípios foi a negra. Todavia, de 1980 para 1991, as populações negras declinaram 1,5% em Angra dos Reis e 1,6% em Cabo Frio. Em 1980 o recenseamento não distinguiu a raça indígena das outras. Em 1991 esta raça representou 0,32% da população de Angra dos Reis e 0,05% da de Cabo Frio. O percentual de habitantes da raça amarela nos municípios também foi muito pequeno. De 1980 para 1991, diminuiu de 0,24% para 0,19% em Angra dos Reis e aumentou de 0,03% para 0,06% em Cabo Frio. Adicionalmente, não declararam cor ou raça, 1,24% (1980) e 0,54% (1991) da população residente em Angra dos Reis e 0,56% (1980) e 1,64% (1991) dos habitantes de Cabo Frio.

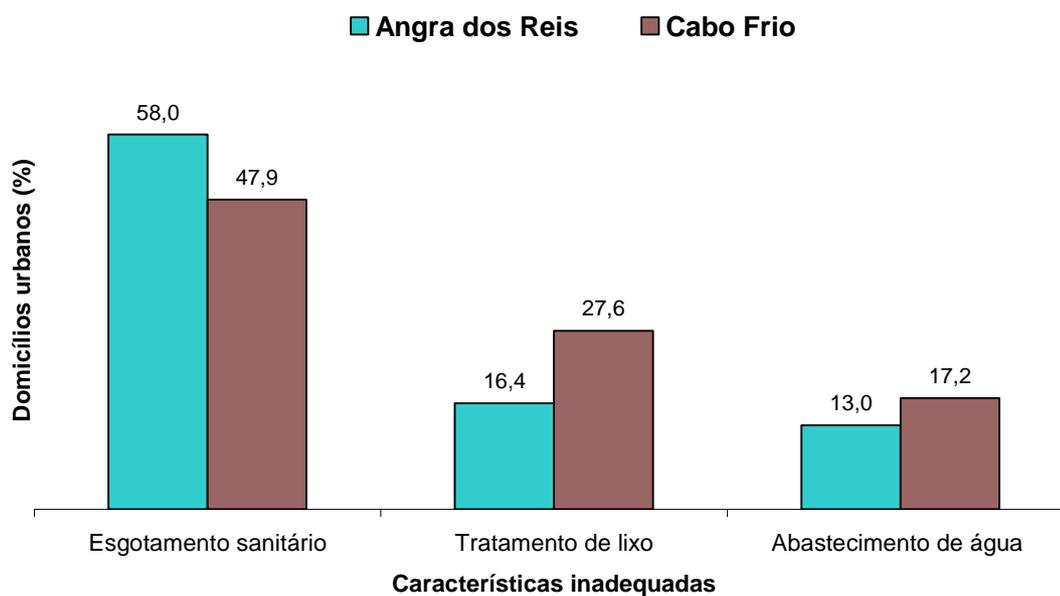
Em 1980, a população residente em Angra dos Reis distribuiu-se proporcionalmente em domicílios de áreas rurais e urbanas enquanto que, em Cabo Frio 82,3% dos habitantes já residiam em domicílios urbanos. Em 1991, a população residente em áreas urbanas passou a ser superior a 90% nas duas cidades (Figura 10), mas em Cabo Frio a população residente em áreas rurais voltou a crescer, chegando a representar no ano 2000, 16,2% dos habitantes no município.

A Figura 11 apresenta as características dos domicílios urbanos no ano de 1991. Nos dois municípios, aproximadamente 15% dos domicílios urbanos careciam de abastecimento de água adequado. O esgotamento sanitário foi considerado impróprio em cerca da metade deles. O tratamento do lixo foi declarado inadequado em 16,4% dos domicílios urbanos em Angra dos Reis e em 27,6% em Cabo Frio.



**Figura 10 - Percentual da população residente, de acordo com a situação do domicílio, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio – 1980, 1991 e 2000.**

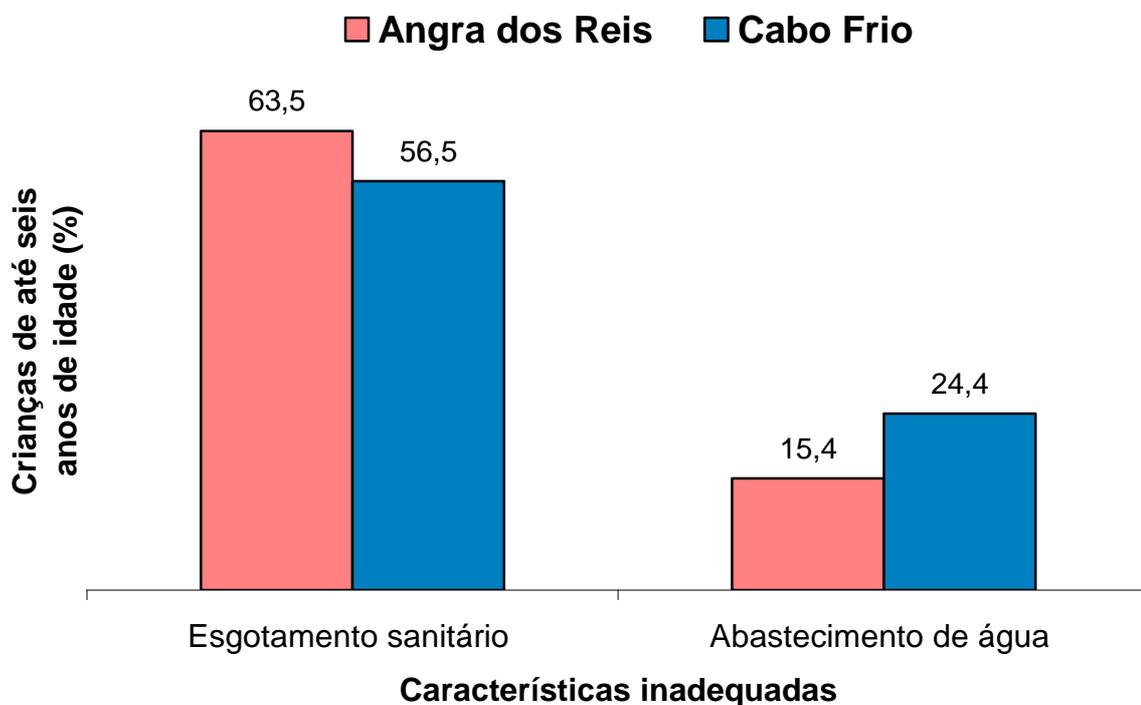
Fonte: IBGE - Censos Demográficos de 1980, 1991 e 2000.



**Figura 11 - Percentual de domicílios urbanos com características inadequadas, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.**

Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1991/Crianças e adolescentes: indicadores sociais.

Os percentuais de crianças de até seis anos de idade que residiam em domicílios urbanos com características inadequados estão mostrados na Figura 12.

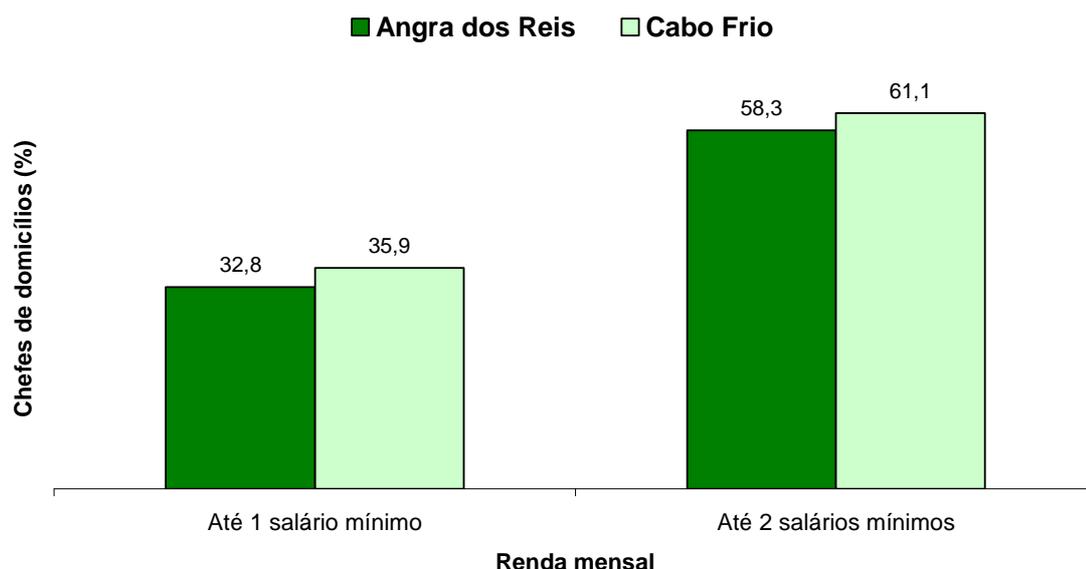


**Figura 12 - Percentual de crianças com até seis anos de idade vivendo em domicílios com características inadequadas, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.**

Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1991/Crianças e adolescentes: indicadores sociais.

Nas duas cidades, mais da metade das crianças vivia em domicílios carentes de esgotamento sanitário adequado. 15,4% dessas crianças em Angra dos Reis e 24,4% em Cabo Frio residiam em casas onde o abastecimento de água foi considerado impróprio (Figura 12).

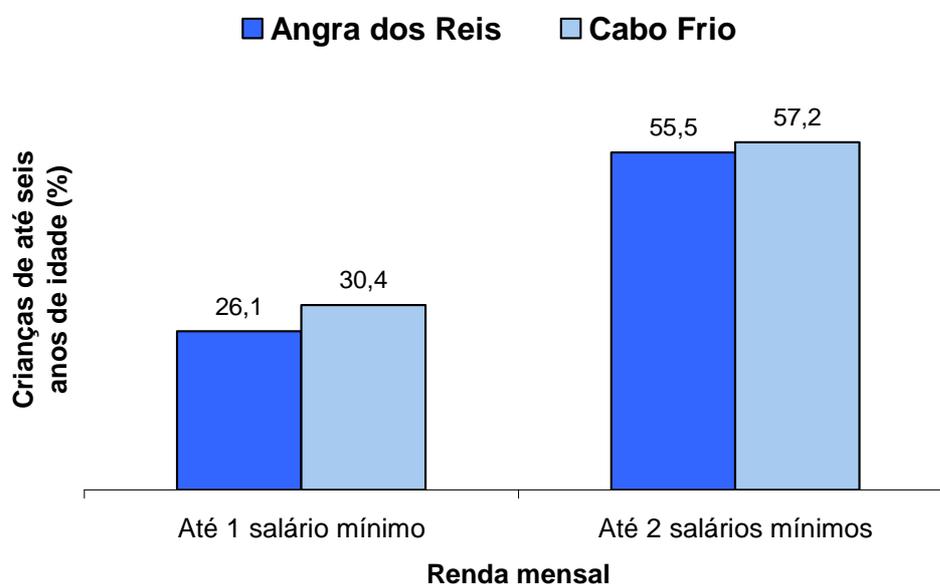
A renda familiar (Figura 13) das populações comparadas também foi similar. Cerca de 33% dos chefes de domicílios recebia até um salário mínimo e de 60% até dois salários mínimos.



**Figura 13 - Percentual de chefes de domicílios conforme a renda mensal, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.**

Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1991/Crianças e adolescentes: indicadores sociais.

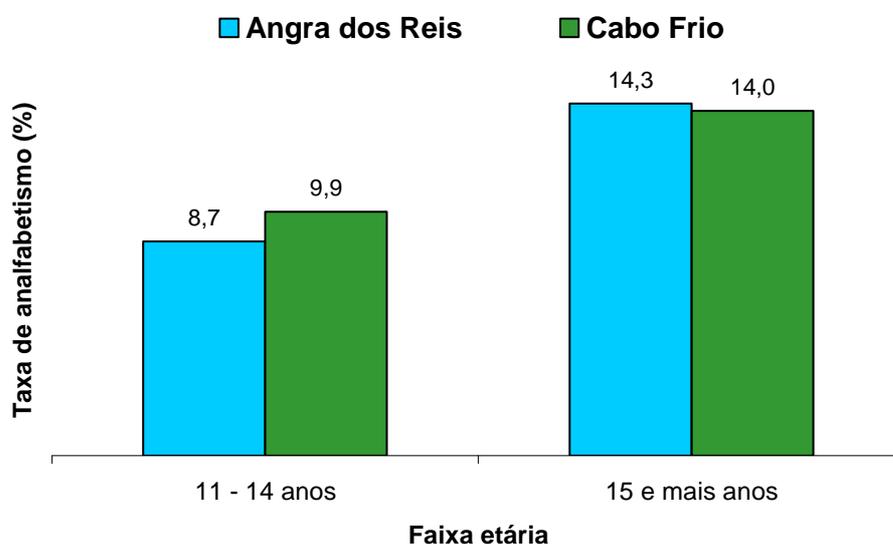
Nas duas localidades, cerca de 55% das crianças de até seis anos de idade vivia em residências cujos chefes tinham renda de até dois salários mínimos (Figura 14), enquanto que aproximadamente 30% habitava em domicílios cujos chefes recebiam até um salário mínimo.



**Figura 14 - Percentual de crianças com até seis anos de idade conforme renda mensal dos chefes de domicílios, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.**

Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1991/Crianças e adolescentes: indicadores sociais.

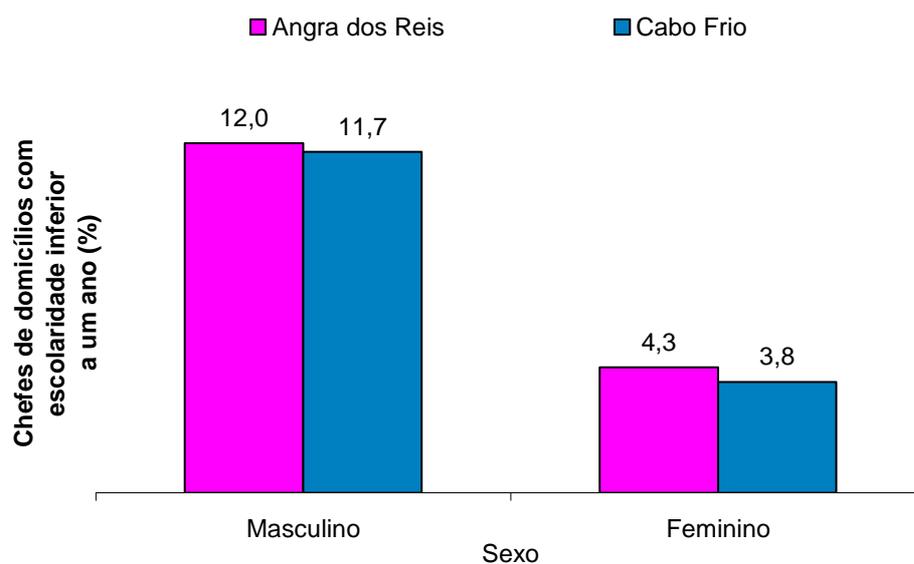
As taxas de analfabetismo por faixa etária, exibidas na Figura 15, foram similares nos dois municípios. Verifica-se que cerca de 9% das populações entre 11 e 14 anos e 14% das pessoas com 15 ou mais anos de idade eram analfabetas.



**Figura 15 - Taxa de analfabetismo, por grupos de idade, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.**

Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1991/Crianças e adolescentes: indicadores sociais.

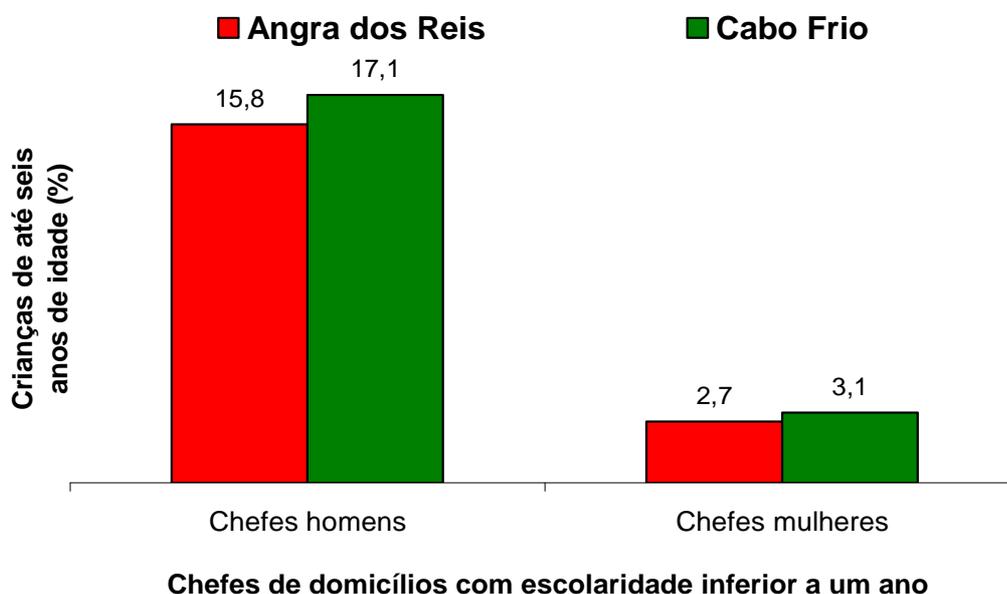
Nas duas municipalidades, os percentuais de chefes de domicílios com escolaridade inferior a um ano, por sexo foram similares (Figura 16).



**Figura 16 - Percentual de chefes de domicílios com escolaridade inferior a um ano, por sexo, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.**

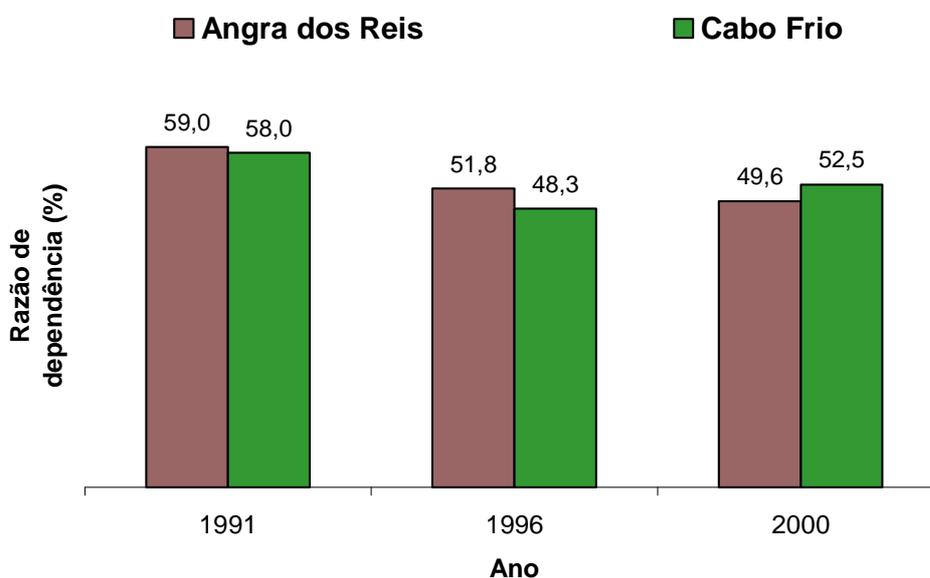
Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1991/Crianças e adolescentes: indicadores sociais.

A Figura 17 mostra que entre as crianças de até seis anos de idade, cerca de 20% vivia em domicílios cujos chefes possuíam escolaridade inferior a um ano.



**Figura 17 - Percentual de crianças com até seis anos de idade residindo em domicílios de chefes com escolaridade inferior a um ano, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991.**

Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1991/Crianças e adolescentes: indicadores sociais.

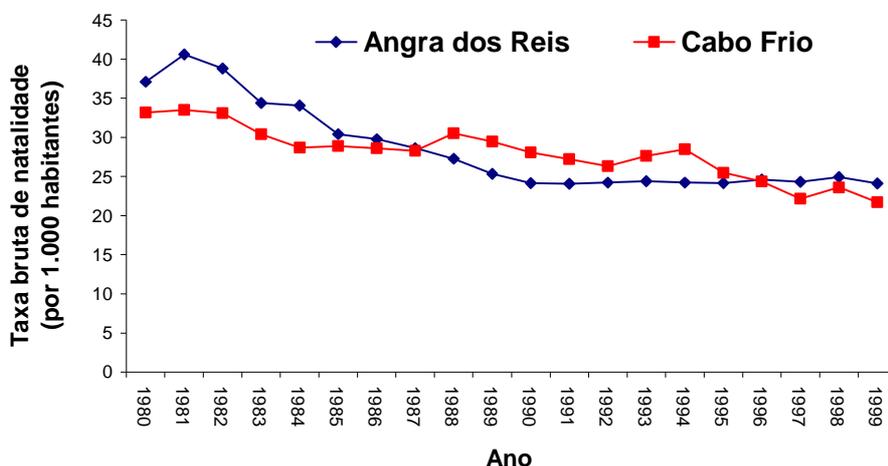


**Figura 18 - Razão de dependência\*, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1991, 1996 e 2000.**

Fonte: CIDE: Anuários Estatísticos do Estado do Rio de Janeiro de 1995/96, 1997 e 2002.

\*É a relação entre o número de pessoas consideradas dependentes (menores de 15 anos e 60 anos ou mais) e a população de 15 a 65 anos, expressa em percentagem.

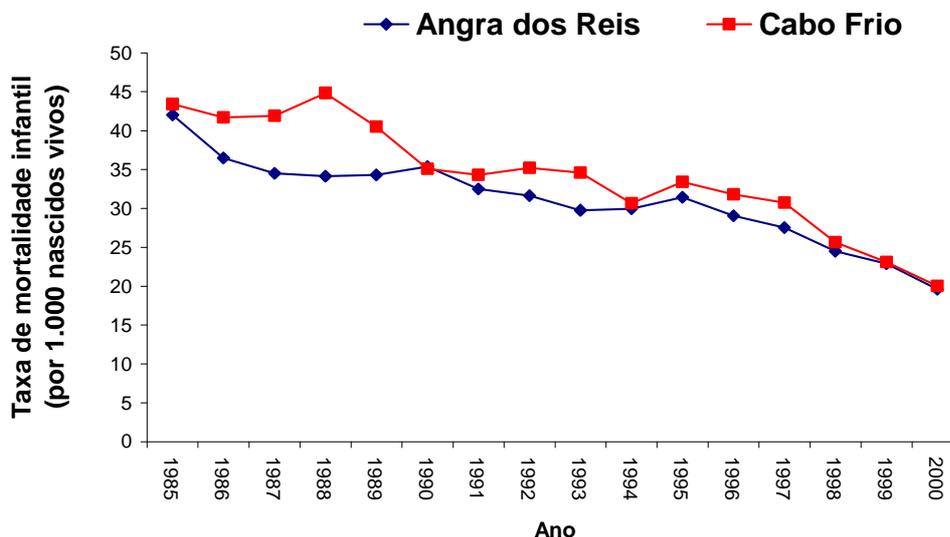
Como pode ser observado na Figura 18, em 1991, a razão de dependência nas duas cidades foi de aproximadamente 60%. Em 1996, esta relação foi cerca de 10% menor nas duas municipalidades, indicando que houve crescimento das populações economicamente ativas. Todavia, em Cabo Frio o índice foi quase 4% maior no ano 2000.



**Figura 19 - Taxa bruta de natalidade\* por 1.000 habitantes, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980 a 1999.**

Fonte: CIDE: Anuários Estatísticos do Estado do Rio de Janeiro - 1989, 1990/91, 1993/94, 1995/96, 1997, 1998 e 2002.

\*É o quociente entre o número estimado de nascidos vivos no ano e o número de habitantes em 1º de julho. Expressa o número de nascidos vivos para cada mil habitantes.



**Figura 20 - Taxa de mortalidade infantil\* por 1.000 habitantes, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1985 a 2000.**

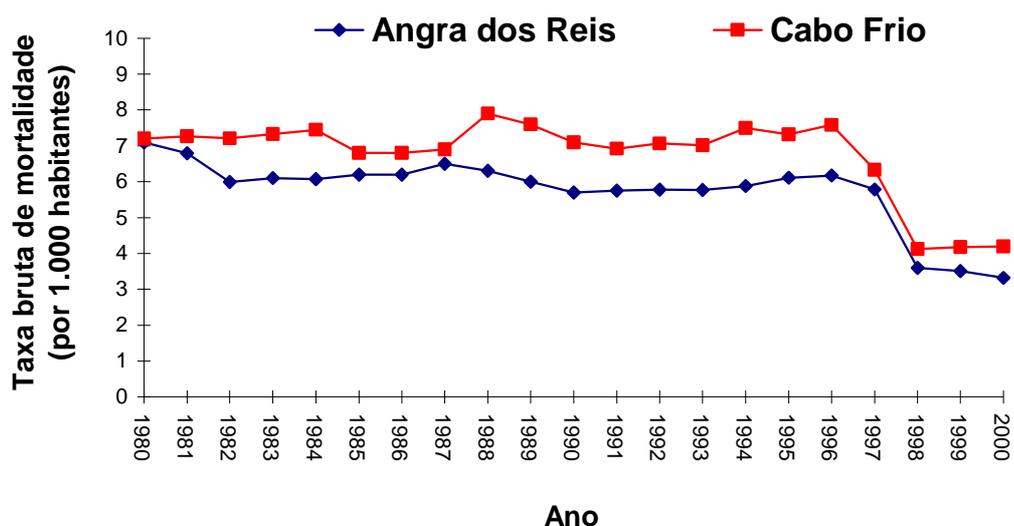
Fonte: CIDE: Anuários Estatísticos do Estado do Rio de Janeiro - 1995/96, 1997, 1998 e 2002.

\* É o quociente entre o número de óbitos anuais de menores de um ano e o número de nascidos vivos no ano.

Nos dois municípios, as taxas brutas de natalidade por 1.000 habitantes apresentaram padrões semelhantes de 1980 a 1999 (Figura 19). Observa-se que nas duas cidades, houve declínio da natalidade, porém este foi maior no município de estudo (35,0%) do que no de controle (27,3%).

A taxa de mortalidade infantil por 1.000 habitantes (Figura 20), igualmente sofreu redução de 1985 para 2000. A queda superior a 50% em 15 anos indica que houve significativa melhoria da assistência materno-infantil nos dois municípios.

A Figura 21 mostra que as taxas brutas de mortalidade das duas cidades foram semelhantes e que de 1980 para 2000 a diminuição das taxas de mortalidade correspondeu a uma variação percentual relativa de 53,8% em Angra dos Reis e de 41,8% em Cabo Frio.

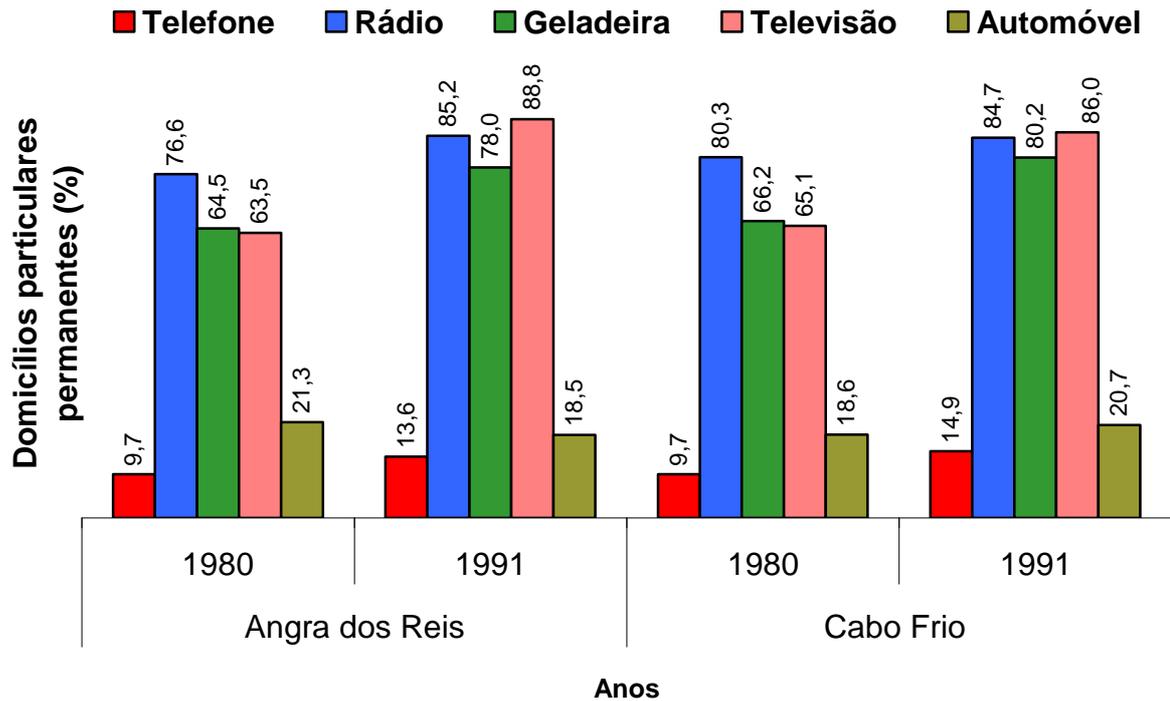


**Figura 21 - Taxa bruta de mortalidade\* por 1.000 habitantes, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio - 1980 a 2000.**

Fonte: CIDE: Anuários Estatísticos do Estado do Rio de Janeiro – 1989, 1990/91, 1993/94, 1995/96, 1997, 1998 e 2002.

\*É o quociente entre o número de óbitos ocorridos no ano e o número de habitantes em 1º de julho. Expressa o número de óbitos para cada mil habitantes.

A Figura 22 mostra que nas duas cidades, as distribuições percentuais dos domicílios particulares permanentes, segundo as utilidades existentes nos anos de 1980 e de 1991 foram semelhantes.



**Figura 22 - Percentual de domicílios particulares permanentes, de acordo com as utilidades existentes, nos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio – 1980 e 1991.**

Fonte: IBGE - Censos Demográficos de 1980 e 1991.

Os dados citados acima corroboram as semelhanças entre as comunas, justificando a escolha de Cabo Frio como município controle.

## **4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados relativos à mortalidade por grupos de causas e por tipos de neoplasias dos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000 das populações de estudo (Angra dos Reis) e de controle (Cabo Frio) estão apresentados nas Tabelas 4.1 a 4.29. As Tabelas mostram as Distribuições Proporcionais dos Óbitos dos municípios e do Estado do Rio de Janeiro, as Razões Padronizadas de Mortalidade (RPMs) derivadas dos óbitos esperados em relação à mortalidade do Estado do Rio de Janeiro e os Riscos Relativos (RRs) comparando as taxas de mortalidade dos municípios de Angra dos Reis e de Cabo Frio.

### **4.1 - Mortalidade Por Grupos de Causas**

Embora constantes nas Tabelas, os grupos “causas mal definidas” e “outras causas” não foram considerados na classificação por frequência dos grupos de causas.

Em relação aos dados utilizados neste trabalho, o Ministério da Saúde estimou que em 1992 existiu uma cobertura de 80% dos óbitos ocorridos no país (Ministério da Saúde, 1996), em virtude do número de óbitos não notificados e da cobertura incompleta do sub-sistema de informações de óbitos nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Considerando que os dados de mortalidade presentemente analisados são oriundos de municípios e de um Estado localizados na região sudeste, onde o Ministério da Saúde avalia que a cobertura global de informações documentadas esteja próxima de 100% (Younes, 1999), a quantidade de dados deve ser verdadeiramente representativa da realidade, pois está próxima da totalidade.

#### **4.1.1 - Mortalidade Bruta**

Na Tabela 4.1 verifica-se que, nos dois períodos, os padrões de mortalidade de Angra dos Reis e de Cabo Frio foram semelhantes.

A principal diferença entre os municípios foi observada na mortalidade por causas mal definidas. Embora a mortalidade proporcional da população de Cabo Frio tenha diminuído, as taxas de mortalidade por óbitos enquadrados neste grupo

foram significativamente menores (1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ) em Angra dos Reis (Tabela 4.2). Mesmo em relação aos dados do Estado do Rio de Janeiro, a mortalidade observada em Cabo Frio foi significativamente maior do que a esperada nas duas etapas ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ), evidenciando a menor qualidade das informações declaradas nos atestados de óbitos desta localidade, principalmente na primeira fase desta avaliação. Em Angra dos Reis, apesar da proporção de mortes por causas mal definidas ter aumentado (Tabela 4.1), o número de mortes notificadas no segundo período foi significativamente menor ( $p < 0,01$ ) do que o estipulado com base nos registros fluminenses (Tabela 4.2).

**Tabela 4.1 - Distribuição proporcional da mortalidade por grupos de causas dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis		Cabo Frio		Estado do RJ	
	1979/84	1985/00	1979/84	1985/00	1979/84	1985/00
Doenças do aparelho circulatório	30,4	29,7	23,4	26,9	36,0	33,0
Causas externas	14,1	17,0	13,4	17,5	12,0	14,6
Afec. origin. per. perinatal	10,9	7,5	7,3	5,7	5,8	3,7
DIP	9,9	5,3	8,5	5,5	6,4	4,3
Neoplasias	8,7	11,0	7,3	9,8	11,2	11,9
Doenças do aparelho respiratório	7,9	9,6	6,7	9,2	10,5	10,4
Outras causas	13,3	14,5	10,3	14,7	13,7	14,4
Causas mal definidas	4,9	5,3	23,1	10,6	4,5	7,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

A qualidade dos dados de mortalidade depende da exatidão das informações contidas nos atestados de óbitos, a qual depende da cobertura e da qualidade dos serviços de diagnóstico. Tendo em vista que no Brasil as necrópsias restringem-se praticamente às mortes suspeitas, verifica-se que a mortalidade por causas mal definidas é elevada no país e os resultados desta investigação confirmaram estes dados (Ministério da Saúde, 1996).

**Tabela 4.2 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Doenças do aparelho circulatório	709	1.070,9	2.558	3.939,4	66,2*	64,9*	711	1.034,7	2.919	4.005,8	68,7*	72,9*	0,96	0,93**
Causas externas	328	356,8	1.464	1.740,6	91,9	84,1*	406	344,7	1.898	1.769,9	117,8*	107,2*	0,78**	0,82**
Afec. origin. per. perinatal	255	171,9	645	440,4	148,3*	146,5*	221	166,1	623	447,8	133,1*	139,1*	1,12	1,09
DIP	230	188,9	460	509,6	121,8*	90,3*	259	182,5	598	518,2	141,9*	115,4*	0,86	0,81**
Neoplasias	204	333,1	944	1.419,4	61,2*	66,5*	221	321,9	1.069	1.443,3	68,7*	74,1*	0,89	0,93
Doenças do aparelho respiratório	184	312,7	830	1.238,0	58,8*	67,0*	202	302,2	997	1.258,8	66,8*	79,2*	0,88	0,88**
Outras causas	310	406,0	1.250	1.724,3	76,4*	72,5*	314	392,3	1.600	1.753,3	80,0*	91,3*	0,95	0,83**
Causas mal definidas	114	132,8	453	935,4	85,8	48,4*	700	128,3	1.153	951,2	545,6*	121,2*	0,16**	0,42**
Todas as causas	2.334	2.972,9	8.604	11.947,0	78,5*	72,0*	3.034	2.872,7	10.860	12.148,2	105,6*	89,4*	0,74**	0,84**

\*p<0,05 e \*\*p<0,01



Neste estudo, as doenças do aparelho circulatório e as causas externas foram as principais causas de morte das populações comparadas, em concordância com os dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro (Tabela 4.1). Entretanto, nas duas etapas, os números de óbitos por doenças do aparelho circulatório (Tabela 4.2) dos municípios foram significativamente menores do que os estimados ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). O estilo de vida dos grandes centros urbanos é responsável pelos principais fatores de risco associados a este grupo de doenças: falta de exercícios físicos, dieta rica em gordura e pobre em fibras, consumo de cigarros e álcool e estresse gerado pelas atribuições (engarrafamentos, violência urbana etc.) do cotidiano urbano (Kane & Kumar, 1999). Esta diferença entre a mortalidade esperada e a observada nas urbes avaliadas, onde os indivíduos estão submetidos a um número menor de riscos e em menor intensidade, sugere que os dados estaduais tendem a refletir mais as condições de saúde dos grandes centros urbanos do que a dos pequenos municípios, em virtude da maior parte da população do Estado estar concentrada capital e nas grandes cidades localizadas ao redor da mesma.

A mortalidade proporcional por doenças do aparelho circulatório sofreu pequena redução em Angra dos Reis, acompanhando a tendência estadual (Tabela 4.1). Em Cabo Frio, ao contrário, houve crescimento, em parte provavelmente devido ao aprimoramento dos diagnósticos das causas de morte nos atestados de óbito. Em consequência, o risco relativo no período de 1985 a 2000 foi significativamente menor ( $p < 0,01$ ) em Angra dos Reis do que em Cabo Frio, fato que pode ter sido determinado por uma maior exposição aos fatores de risco associados às doenças cardiovasculares e/ou por uma menor disponibilidade de recursos para o diagnóstico e o tratamento destas enfermidades na cidade controle (Tabela 4.2).

A freqüência de óbitos por causas externas exibiu incremento nos municípios e no Estado (Tabela 4.1), porém em Angra dos Reis a mortalidade foi significativamente menor do que a calculada ( $p < 0,05$ ) com base nos dados do Estado, na segunda fase do estudo (Tabela 4.2). Em Cabo Frio, os excessos de óbitos por causas externas foram significativos nas duas etapas desta avaliação ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Entre as duas municipalidades (Tabela 4.2) observa-se que as taxas de mortalidade foram significativamente menores em Angra dos Reis (1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ). No Brasil, ocorreu um acelerado crescimento da mortalidade por este grupo de causa no final da década de 80 do século passado e os números deste trabalho confirmaram esta tendência, mesmo em uma pequena

cidade como Cabo Frio (Ministério da Saúde, 1998). Segundo dados do CIDE (2002), o Rio de Janeiro é o segundo Estado brasileiro com maior número de assassinatos por 100.000 habitantes (42,3), perdendo apenas para o Espírito Santo. Outrossim, a Região dos Lagos, onde está localizado o município de Cabo Frio, é considerada uma das áreas mais violentas do Estado do Rio de Janeiro, em virtude do grande número de homicídios registrados nas cidades desta região (CIDE, 2002).

Seguindo a tendência observada no Estado, os grupos “afecções originadas no período perinatal” e doenças infecciosas e parasitárias (DIP) diminuíram suas participações na mortalidade das populações analisadas e tornaram-se causas de morte menos freqüentes do que as neoplasias e as doenças do aparelho respiratório (Tabela 4.1). A mortalidade por neoplasias cresceu em maior proporção nos dois municípios do que no Estado e o grupo passou a ser a terceira causa de óbitos das populações investigadas. A mortalidade por doenças do aparelho respiratório, a qual manteve-se estável no Estado permanecendo como quarta causa de morte mais importante, também registrou aumento em Angra dos Reis e em Cabo Frio, de forma que o grupo tornou-se a quarta *causa mortis* nas urbes. Na mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, ao contrário, no período de 1979-1984, as neoplasias já constituíam a terceira causa de morte e as doenças do aparelho respiratório já eram mais importantes do que as “afecções originadas no período perinatal” e as “DIP”. A redução da mortalidade por doenças ligadas à pobreza (“DIP” e “afecções originadas no período perinatal”) e o crescimento da mortalidade por doenças características de populações mais desenvolvidas (doenças crônico-degenerativas) apontam para uma melhoria da qualidade de vida nos municípios comparados, de forma que no segundo período a mortalidade destas cidades alcançou os padrões estaduais.

A análise das quatro causas de morte relacionadas no parágrafo anterior, igualmente sugere que os dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro indicam as tendências, mas não espelham os índices de mortalidade dos pequenos municípios (Tabela 4.2). Os excessos de mortes decorrentes de “afecções originadas no período perinatal” registrados em Angra dos Reis (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e em Cabo Frio (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) foram significativos, assim como os devidos as “DIP”, em Angra dos Reis, no primeiro período ( $p < 0,05$ ) e em Cabo Frio, nas duas etapas ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Por outro lado, a mortalidade por neoplasias e a decorrente de doenças do aparelho respiratório dos municípios foram significativamente menores do que as esperadas

com base nos dados estaduais, nos dois períodos (Angra dos Reis: neoplasias -  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; doenças do aparelho respiratório -  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$  e Cabo Frio: neoplasias -  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; doenças do aparelho respiratório -  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Já no período de 1985-2000 a mortalidade por DIP em Angra dos Reis foi significativamente menor do que a esperada ( $p < 0,05$ ) em relação ao Estado.

Entre as populações residentes nas duas cidades investigadas verifica-se que, na segunda fase, as taxas de mortalidade por “DIP” ( $p < 0,01$ ) e por doenças do aparelho respiratório ( $p < 0,01$ ) foram significativamente menores em Angra dos Reis (Tabela 4.2). O crescimento da mortalidade por doenças do aparelho respiratório e por neoplasias em Cabo Frio deve ser pelo menos em parte atribuído ao melhoramento da qualidade dos registros de óbitos ocorrido na cidade (Tabela 4.1).

A exposição aos fatores de risco determinantes de neoplasias (urbanização, industrialização e maior expectativa de vida) e de doenças do aparelho respiratório (poluição do ar e fumo) também é maior nos indivíduos residentes nas grandes cidades do que nos que vivem em pequenos municípios, o que pode ser responsável pelo menor número de óbitos por estas causas em Angra dos Reis e em Cabo Frio (Ministério da Saúde, 1996, 1999, 2001; Kane & Kumar, 1999). Outrossim, entre as oito capitais brasileiras, representativas das cinco macrorregiões do país, analisadas no período de 1979 a 1981, a cidade do Rio de Janeiro já possuía a segunda maior taxa de mortalidade por câncer (Ministério da Saúde, 1993).

Os excessos de óbitos decorrentes de “afecções do período perinatal” e “DIP” nas urbes caracterizam o menor grau de desenvolvimento destas localidades, seja pela carência de recursos médicos e de saneamento básico, seja pelo nível cultural que determina a busca de assistência pré e pós-natal e a adoção de atitudes que levam a prevenção e ao tratamento de doenças contagiosas, fatos menos comuns nas grandes cidades.

Em referência ao aumento da mortalidade por neoplasias nos municípios, os dados brasileiros mostram uma ascensão progressiva da proporção de óbitos por câncer, devido provavelmente à queda da mortalidade por doenças infecto-contagiosas. Em 1940, as neoplasias representavam a quinta causa de morte, mas desde 1980 elas representam a segunda causa de morte por doença entre a população adulta. As informações brasileiras revelam ainda que de 1977 a 1984, não houve alteração significativa das taxas de mortalidade por câncer no país, mas que de 1987 a 1995 o número de óbitos cresceu em torno de 28% ao ano (Ministério

da Saúde, 1993, 1998; Younes, 1999). Tendo em vista que as constantes mudanças nas condições de vida, hábitos e costumes que acompanham o processo de industrialização e urbanização no Brasil, somadas ao aumento progressivo da expectativa de vida, são determinantes da exposição das populações analisadas a fatores de risco ambientais que contribuem para o aumento da incidência e conseqüentemente da mortalidade por câncer, o crescimento aqui observado seguiu a tendência nacional (Verhasselt, 1977, Yunes & Primo, 1982; Ministério da Saúde, 1996, 1997, 1999). Adicionalmente, como a disponibilidade de assistência especializada para o diagnóstico e o tratamento do câncer é comumente precária nas pequenas cidades brasileiras, o maior crescimento da mortalidade por neoplasias nos municípios em relação ao Estado, também deve estar refletindo as condições de atendimento existentes nos mesmos.

Nas duas cidades, o número de óbitos por “outras causas” (Tabela 4.2) foi significativamente menor do que o estimado, nas duas etapas da avaliação (Angra dos Reis:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; Cabo Frio:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). A mortalidade proporcional exibiu elevação tanto nos municípios como no Estado (Tabela 4.1), mas no município controle o crescimento foi maior, provavelmente em decorrência da melhoria da qualidade das informações declaradas nos atestados de óbito. Deste modo (Tabela 4.2), no segundo período, o risco relativo foi significativamente menor ( $p < 0,01$ ) em Angra dos Reis.

Os elevados percentuais de mortalidade por causas mal definidas de Cabo Frio indicam que os outros índices apresentam uma defasagem que não pode ser quantificada neste estudo (Tabela 4.1). Contudo, este fato não interferiu no objetivo deste estudo, pois mesmo subestimadas, as taxas de mortalidade de Cabo Frio foram quase sempre maiores do que as de Angra dos Reis.

Nos dois períodos, os números de óbitos por todas as causas registrados em Angra dos Reis foram significativamente menores ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) do que os esperados em relação à mortalidade do Estado do Rio de Janeiro (Tabela 4.2). No município controle, houve na primeira etapa excesso significativo de mortes ( $p < 0,05$ ). Contudo, o número de óbitos declarados no período de 1985 a 2000 foi significativamente menor do que o esperado ( $p < 0,05$ ). Em comparação com Cabo Frio, as taxas de mortalidade por todas as causas também foram significativamente menores na cidade estudada ( $p < 0,01$  e  $p < 0,01$ ), sugerindo que esta população possui melhor qualidade de vida.

#### 4.1.2 - Mortalidade por Sexo

Assim como foi observado na mortalidade bruta, na mortalidade por sexo do Estado do Rio de Janeiro, já na primeira etapa desta análise, as neoplasias e as doenças do aparelho respiratório foram mais freqüentes do que as “DIP” e as “afecções originadas no período perinatal”, o que não ocorreu na mortalidade das duas urbes (Tabela 4.3).

Em conformidade com as informações de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, as principais causas de morte de ambos os sexos foram as doenças do aparelho circulatório (Tabela 4.3). Em Angra dos Reis a mortalidade proporcional sofreu redução no sexo masculino, mas cresceu no feminino. Em Cabo Frio, a mortalidade de ambos os sexos apresentou padrão ascendente, em parte provavelmente devido ao aperfeiçoamento da qualidade dos registros de óbitos. No entanto, nos dois períodos, a mortalidade observada nos municípios (Tabelas 4.4 e 4.5) foi significativamente menor do que a esperada, provavelmente pelos mesmos motivos discutidos na mortalidade bruta (Angra dos Reis - masculina:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; feminina:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$  e Cabo Frio - masculina:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; feminina:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Em comparação com Cabo Frio, o risco relativo foi significativamente menor em Angra dos Reis para o sexo feminino, na primeira fase da investigação ( $p < 0,05$ ) e para o masculino, na segunda ( $p < 0,05$ ).

Nas duas municipalidades e no Estado, as causas externas desempenharam papel menos relevante na mortalidade de mulheres, pois como é amplamente noticiado na mídia os homens estão muito mais freqüentemente envolvidos em acidentes de trânsito graves e em atividades de risco (crimes e esportes radicais). Tanto nas urbes como no Estado, as causas externas representaram a segunda causa de morte do sexo masculino e a sexta do sexo feminino em 1979-1984 (Tabela 4.3). O crescimento da proporção de óbitos ocorreu em ambos os sexos das três localidades. O grupo permaneceu como segunda causa de óbitos de homens e passou a ser a quarta *causa mortis* de mulheres na cidade controle e no Estado e a quinta em Angra dos Reis. A elevação da mortalidade feminina certamente deveu-se a crescente violência urbana (CIDE, 2002), que tem atingido com freqüência cada vez maior as mulheres (“balas perdidas”, latrocínios, estupros e seqüestros seguidos de morte, etc.).

Em Angra dos Reis, a mortalidade masculina por causas externas (Tabela 4.4) foi significativamente menor do que a estimada ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) nas duas etapas e a feminina apenas no segundo período ( $p < 0,05$ ). Em Cabo Frio, o excesso de óbitos masculinos foi significativo somente em 1979-1984 ( $p < 0,05$ ). Entre os homens, o risco relativo foi significativamente menor para os residentes em Angra dos Reis do que para os moradores de Cabo Frio, nas duas fases ( $p < 0,01$  e  $p < 0,01$ ). Estes resultados confirmam que a violência urbana cresceu mais nas grandes cidades (Ministério da Saúde, 1998).

Nos dois municípios, a mortalidade proporcional referente às doenças do aparelho respiratório de ambos os sexos sofreu expansão (Tabela 4.3). No Estado as proporções de mortes de homens e mulheres mantiveram-se quase estáveis. Em 1985/2000, o grupo foi a quarta causa de morte das populações masculinas das duas cidades; a terceira e a segunda das mulheres de Angra dos Reis e de Cabo Frio, respectivamente. No Estado, o grupo foi a terceira causa de morte mais informada no sexo feminino e mudou da terceira para a quarta colocação no sexo masculino. Nos dois períodos (Tabelas 4.4 e 4.5), a mortalidade de ambos os sexos foi significativamente menor do que a esperada em Angra dos Reis (masculino:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; feminino:  $0,05$  e  $p < 0,05$ ) e em Cabo Frio (masculino:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; feminino:  $0,05$  e  $p < 0,05$ ), o que enfatiza a discussão feita na mortalidade bruta. O risco relativo em Angra dos Reis foi significativamente menor do que em Cabo Frio em 1979-1984 para o sexo masculino ( $p < 0,05$ ) e em 1985-2000 para o sexo feminino ( $p < 0,05$ ). O maior crescimento da participação proporcional deste grupo na mortalidade feminina das duas cidades pode estar refletindo a difusão do hábito de fumar entre as mulheres. Contudo, o aumento da mortalidade de ambos os sexos em Cabo Frio deve ser, pelo menos em parte, atribuído ao aperfeiçoamento da notificação de óbitos, tendo em vista a redução do número de mortes por causas mal definidas que ocorreu nessa municipalidade.



**Tabela 4.4 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade masculina por grupos de causas dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Doenças do aparelho circulatório	412	596,1	1.461	2.176,7	69,1*	67,1*	369	561,3	1.655	2.183,5	65,7*	75,8*	1,05	0,92*
Causas externas	271	311,7	1.242	1.566,9	86,9*	79,3*	348	293,5	1.618	1.571,7	118,6*	102,9	0,73**	0,80**
Afec. origin. per. perinatal	144	106,2	365	266,2	135,6*	137,1*	120	100,0	354	267,1	120,0	133,3*	1,13	1,08
DIP	133	120,0	274	335,8	110,8	81,5*	137	113,0	349	336,9	121,2*	103,9	0,92	0,82*
Neoplasias	125	189,6	548	788,8	65,9*	69,5*	127	178,6	616	791,3	71,1*	77,8*	0,93	0,93
Doenças do aparelho respiratório	104	190,0	472	741,3	54,7*	63,7*	135	178,9	537	743,6	75,5*	72,2*	0,73*	0,92
Outras causas	170	232,0	699	1.015,2	73,3*	68,9*	178	218,4	900	1.018,4	81,5*	88,4*	0,90	0,81**
Causas mal definidas	74	79,4	287	548,2	93,2	52,4*	392	74,7	622	549,9	524,8*	113,1*	0,18**	0,48**
Todas as causas	1.433	1.825,0	5.348	7.439,2	78,5*	71,9*	1.806	1.718,5	6.651	7.462,2	105,1*	89,1*	0,75**	0,84**

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

**Tabela 4.5 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade feminina por grupos de causas dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Doenças do aparelho circulatório	293	478,3	1.094	1.812,5	61,3*	60,4*	340	474,9	1.259	1.868,7	71,6*	67,4*	0,86*	0,93
Causas externas	51	59,4	221	255,1	85,9	86,6*	54	59,0	280	263,0	91,5	106,5	0,94	0,85
Afec. origin. per. perinatal	110	67,3	279	180,6	163,4*	154,5*	101	66,8	263	186,2	151,2*	141,2*	1,08	1,14
DIP	97	71,3	186	185,5	136,0*	100,3	122	70,8	248	191,2	172,3*	129,7*	0,79	0,80*
Neoplasias	79	145,3	395	649,7	54,4*	60,8*	94	144,2	448	669,9	65,2*	66,9*	0,83	0,94
Doenças do aparelho respiratório	78	125,6	357	517,7	62,1*	69,0*	65	124,7	458	533,8	52,1*	85,8*	1,19	0,83*
Outras causas	139	176,0	548	736,6	79,0*	74,4*	135	174,7	702	759,5	77,3*	92,4*	1,02	0,84**
Causas mal definidas	37	54,1	165	400,9	68,4*	41,2*	305	53,7	529	413,4	568,0*	128,0*	0,12**	0,33**
Todas as causas	884	1.177,2	3.245	4.738,5	75,1*	68,5*	1.216	1.169,0	4.187	4.885,5	104,0	85,7*	0,72**	0,83**

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

O grupo “afecções originadas no período perinatal” foi mais relevante na mortalidade de Angra dos Reis do que na de Cabo Frio (Tabela 4.3). Tanto no Estado como nas urbes houve diminuição da frequência de mortes femininas e masculinas. Como *causa mortis* em Angra dos Reis, este grupo deslocou-se do terceiro para o quinto lugar no sexo masculino e do segundo para o quarto no feminino. Em Cabo Frio, ele foi a sexta causa de morte de homens na primeira fase e a quinta na segunda. No sexo feminino, sua classificação caiu da terceira para a quinta posição. No Estado, o grupo foi a causa de morte masculina menos freqüente nos dois períodos e mudou da quinta para a sexta colocação no sexo feminino. O excesso de óbitos femininos (Tabela 4.5) foi significativo, em 1979-1984 e 1985-2000, tanto em Angra dos Reis ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) como em Cabo Frio ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). No sexo masculino (Tabela 4.4), a mortalidade observada foi maior do que a esperada, em ambas etapas no município de estudo ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ), mas apenas na segunda fase na urbe controle ( $p < 0,05$ ).

A mortalidade por “DIP” apresentou padrão descendente nas duas cidades (Tabela 4.3), em concordância com o sucedido no Estado. Nas duas municipalidades, o grupo caiu para o sexto lugar como *causa mortis* de ambos os sexos. Todavia, os excessos de óbitos femininos (Tabela 4.5) foram significativos no período de 1979 a 1984 em Angra dos Reis ( $p < 0,05$ ) e nas duas etapas em Cabo Frio ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Na cidade de estudo, a mortalidade masculina (Tabela 4.4) foi menor do que a estimada em 1985-2000 ( $p < 0,05$ ). Em Cabo Frio, ocorreram excessos de óbitos masculinos, porém o excesso só foi significativo em 1979-1984 ( $p < 0,05$ ). No Estado do Rio de Janeiro (Tabela 4.3), as “DIP” permaneceram como a quinta causa de óbitos mais registrados no sexo masculino, mas desceram da quarta para a quinta posição no sexo feminino. Entre as duas populações investigadas, o risco relativo no segundo período foi significativamente menor para as residentes em Angra dos Reis (homens:  $p < 0,05$ ; mulheres:  $p < 0,05$ ), indicando que a expansão dos serviços de saneamento básico e de saúde preventiva foi maior neste município (Tabelas 4.4 e 4.5).

Os resultados relativos aos dois grupos de causa descritos anteriormente mostram que o desenvolvimento ocorrido nos municípios não acompanhou o verificado nas grandes cidades, principalmente em relação à assistência materno-infantil.

Nesta avaliação, os números de óbitos observados devidos ao grupo “outras causas” (Tabelas 4.4 e 4.5) foram significativamente menores do que os calculados com base na mortalidade do Estado, tanto em Cabo Frio (masculinos:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; femininos:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) como em Angra dos Reis (masculinos:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; femininos:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Na urbe controle, o crescimento da mortalidade ocorreu nos dois sexos e foi maior do que ocorrido em Angra dos Reis e no Estado, em virtude talvez da queda da mortalidade por causas mal definidas (Tabela 4.3). Na cidade de estudo (Tabelas 4.4 e 4.5), as taxas de mortalidade foram significativamente menores do que as de Cabo Frio no segundo período (masculina:  $p < 0,01$  e feminina  $p < 0,01$ ).

A proporção de óbitos determinados por causas mal definidas exibiu tendências divergentes nas cidades avaliadas (Tabela 4.3). Em Cabo Frio embora tenha havido grande queda da mortalidade proporcional de ambos os sexos (Tabela 4.3), os excessos de óbitos detectados nos dois períodos (Tabelas 4.4 e 4.5) foram significativos (masculino:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; feminino  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Em Angra dos Reis, a mortalidade de ambos os sexos sofreu incremento (Tabela 4.3), mas os números de óbitos femininos foram significativamente menores do que os esperados nas duas fases ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) desta investigação (Tabela 4.5). No sexo masculino (Tabela 4.4), a RPM só foi significativamente menor do que 100 em 1985-2000 ( $p < 0,05$ ). Entre as duas urbes, tanto as taxas de mortalidade feminina (1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ) com as masculinas (1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ) foram significativamente menores em Angra dos Reis (Tabelas 4.4 e 4.5).

Observa-se na Tabela 4.3 que houve elevação da mortalidade decorrente de neoplasias em ambas municipalidades e que este grupo foi de maior importância na mortalidade feminina do que na masculina, o que também foi verificado no Estado. Nos municípios, assim como no Estado, o incremento da mortalidade foi maior no sexo feminino do que no masculino. Nos municípios, as neoplasias passaram a ser a terceira causa de morte de homens, posição que já ocupavam na mortalidade estadual. Na mortalidade feminina, o grupo permaneceu como segunda causa de morte no Estado, mas ascendeu da quarta para a segunda posição em Angra dos Reis e para a terceira em Cabo Frio. Entretanto, nas duas etapas, os números de óbitos ocorridos em Angra dos Reis (mulheres:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; homens:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) e em Cabo Frio (mulheres:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; homens:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ )

ainda foram significativamente menores do que os estimados com base nos dados da população de referência (Tabelas 4.4 e 4.5).

Os registros nacionais mostram que apesar da incidência de câncer ser maior em mulheres do que em homens, o número de óbitos é menor. Entre 1980 e 1997, o número de mortes decorrentes de tumores no país aumentou 32% entre os homens e 30% entre as mulheres. Esta contradição é atribuída ao fato das mulheres irem ao médico com mais regularidade do que os homens, o que possibilita a detecção de tumores em estágio inicial e facilita o controle da doença (Ministério da Saúde, 2001). Entretanto, esta tendência não foi observada nem no Estado, nem nos municípios, visto que o aumento foi maior na mortalidade feminina. A esse respeito, pode-se especular sobre a influência das causas externas na mortalidade de uma população. Como as neoplasias são doenças de evolução lenta, é certo que muitos indivíduos que deveriam ter morrido por câncer, foram vítimas de causas externas, o que poderia ser responsável pelo menor aumento da mortalidade masculina. Por outro lado, o incremento da mortalidade pode ser consequência da difusão do hábito de fumar entre as mulheres, a partir de 1960, já que o fumo está relacionado a muitos tipos de cânceres. Como o Rio de Janeiro sempre foi um dos Estados mais liberais do Brasil, pode-se concluir que o hábito de fumar cresceu mais rapidamente entre as mulheres deste Estado. O aumento da mortalidade estaria espelhando o período de latência para a maioria das neoplasias, que é de 30 a 40 anos a partir do início do tabagismo (Mould, 1983).

Observa-se nas Tabelas 4.4 e 4.5 que nos dois períodos, os números de óbitos por todas as causas de ambos os sexos, observados em Angra dos Reis foram significativamente inferiores aos esperados em relação ao Estado (masculinos:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; femininos:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Na urbe controle, o excesso de óbitos registrados em 1979-1984 foi significativo no sexo masculino ( $p < 0,05$ ), mas não no feminino. No período de 1985-2000, tanto a mortalidade por todas as causas de homens ( $p < 0,05$ ) como a de mulheres ( $p < 0,05$ ) foram estatisticamente menores do que as esperadas. A comparação das taxas apuradas nas duas municipalidades mostrou que os riscos relativos foram significativamente menores para a população de Angra dos Reis (homens:  $p < 0,01$  e  $p < 0,01$ ; mulheres:  $p < 0,01$  e  $p < 0,01$ ). Estes resultados reafirmam a sugestão de que os padrões de vida da população de Angra dos Reis sejam mais elevados do que os de Cabo Frio.

### **4.1.3 - Mortalidade Específica por Sexo, Segundo a Faixa Etária**

#### **4.1.3.1 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 0 19 Anos de Idade**

Observa-se na Tabela 4.6 que as principais causas de mortalidade das populações masculinas e femininas de até 19 anos de idade dos municípios distribuíram-se proporcionalmente de acordo com os padrões estaduais.

Na mortalidade de ambos os sexos da população de referência, verifica-se que houve diminuição da participação proporcional das “DIP”, das doenças do aparelho respiratório e do grupo “outras causas”. Por outro lado, nota-se que ocorreu aumento da frequência relativa dos óbitos por “afecções originadas no período perinatal”, anomalias congênitas, causas externas e causas mal definidas desta faixa etária.

A redução da mortalidade por DIP neste grupo de idade reflete a ampliação e o aprimoramento da assistência pré e pós-natal, as campanhas de vacinação em massa e o crescimento do fornecimento de água tratada, coleta de lixo e rede de esgoto (IBGE, 1980, 1991, 2000).

Nesta avaliação, o grupo “afecções originadas no período perinatal” foi a principal causa de morte desta faixa etária, nos municípios e no Estado (Tabela 4.6). A participação proporcional deste grupo na mortalidade das duas cidades aumentou, acompanhando a tendência estadual. Em Angra dos Reis, ocorreram excessos de óbitos nas duas etapas (Tabelas 4.7 e 4.8) e todos foram significativos (masculinos:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; femininos:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Na urbe controle, a mortalidade feminina também foi significativamente maior do que a esperada ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) nos dois períodos, porém o excesso de mortes masculinas só foi significativo na segunda etapa ( $p < 0,05$ ). Para este grupo de doenças, os riscos relativos referentes aos dois períodos foram significativamente maiores em Angra dos Reis do que em Cabo Frio (sexo masculino:  $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ ; sexo feminino:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ).



**Tabela 4.7 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população masculina de 0-19 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Afec. origin. per. perinatal	144	83,3	365	290,1	172,9*	125,8*	120	113,0	354	288,7	106,2	122,6*	1,43**	1,19*
DIP	103	58,9	100	91,6	174,9*	109	104	80,0	170	91,2	130,0*	186,4*	1,18	0,68**
Doenças do aparelho respiratório	50	52,7	108	111,9	94,9	96,5	54	71,0	133	111,3	76,1*	119,5*	1,11	0,94
Causas externas	42	40,0	171	266,1	105,0	64,3*	74	54,0	270	264,9	137,0*	101,9	0,68*	0,73**
Anomalias congênicas	27	15,1	58	56,8	178,8*	102	18	20,0	57	56,5	90,0	100,9	1,79	1,17
Neoplasias	2	4,9	19	19,9	40,8	95,5	6	7,0	17	19,8	85,7	85,9	0,40	1,29
Outras causas	52	41,2	69	87,0	126,2	79,3	44	56,0	127	86,6	78,6	146,7*	1,41	0,63**
Causas mal definidas	24	12,3	33	45,6	195,1*	72,4	89	17,0	80	45,4	523,5*	176,2*	0,32**	0,48**
Todas as causas	444	308,3	923	969,1	144,0*	95,2	509	416,0	1.208	964,5	122,4*	125,3*	1,04	0,88**

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

**Tabela 4.8 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população feminina de 0-19 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Afec. origin. per. perinatal	110	58,3	279	221,6	188,7*	125,9*	101	80,1	263	219,2	126,1*	120,0*	1,32*	1,22*
DIP	82	44,5	89	71,4	184,3*	124,6*	101	61,2	138	70,7	165,0*	195,2*	0,98	0,74*
Doenças do aparelho respiratório	39	42,0	85	88,9	92,9	95,6	29	57,7	137	88,0	50,3*	155,7*	1,63*	0,71*
Causas externas	20	12,7	63	60,9	157,5*	103,4	21	17,4	91	60,2	120,7	151,2*	1,15	0,79
Anomalias congênitas	24	12,9	62	49,9	186,0*	124,2	13	17,8	61	49,3	73,0	123,7	2,24*	1,17
Neoplasias	3	3,8	20	15,5	78,9	129,0	9	5,2	19	15,4	173,1	123,4	0,40	1,21
Outras causas	47	32,5	70	73,7	144,6*	95,0	50	44,6	108	72,9	112,1	148,1*	1,14	0,74
Causas mal definidas	14	9,9	29	35,0	141,4	82,9	73	13,6	70	34,6	536,8*	202,3*	0,23**	0,48**
Todas as causas	339	216,6	697	616,8	156,5*	113,0*	397	297,7	887	610,2	133,4*	145,4*	1,04	0,90*

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

Apesar da mortalidade proporcional decorrente de “DIP” nos municípios também ter diminuído (Tabela 4.6), verifica-se que em relação à mortalidade estadual (Tabelas 4.7 e 4.8), foram significativos os excessos de óbitos masculinos (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e femininos (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) ocorridos em Cabo Frio, assim como os femininos (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e os masculinos (1979-1984:  $p < 0,05$ ) registrados em Angra dos Reis. Como causa de morte feminina o grupo permaneceu na segunda colocação nas duas cidades, mas desceu da segunda para a terceira posição no Estado (Tabela 4.6). Na mortalidade masculina, o grupo mudou da segunda para a quarta posição em Angra dos Reis e no Estado e para a terceira em Cabo Frio. Entre as urbes, as taxas de mortalidade feminina ( $p < 0,05$ ) e masculina ( $p < 0,01$ ) foram significativamente menores no município de estudo no período de 1985 a 2000 (Tabelas 4.7 e 4.8).

No Estado, assim como nas duas municipalidades, a mortalidade proporcional por causas externas de ambos os sexos sofreu expansão (Tabela 4.6) que colocou o grupo como segunda causa de morte do sexo masculino e quarta do feminino. O crescimento da importância deste grupo de causa na mortalidade desta faixa etária, principalmente na mortalidade masculina, segue a tendência nacional. Os dados brasileiros mostram que indivíduos cada vez mais jovens estão se envolvendo no mundo do crime, em especial no tráfico de drogas, o que tem resultado no aumento do número de mortes por armas de fogo (CIDE, 2002).

Em Angra dos Reis, a mortalidade masculina por causas externas (Tabela 4.7) do segundo período foi significativamente menor do que a estimada pela população de referência ( $p < 0,05$ ). Na urbe controle, o excesso de óbitos masculinos foi significativo apenas na primeira etapa ( $p < 0,05$ ). A comparação estatística das taxas de mortalidade masculina dos municípios evidenciou que os riscos relativos foram significativamente menores entre os moradores de Angra dos Reis (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ). Na mortalidade feminina (Tabela 4.8) também ocorreram excessos de óbitos, os quais foram significativos nos períodos de 1979-1984 em Angra dos Reis ( $p < 0,05$ ) e de 1985-2000, em Cabo Frio ( $p < 0,05$ ).

**Em oposição ao que foi observado no Estado, a mortalidade masculina e feminina por doenças do aparelho respiratório cresceu nas duas municipalidades (Tabela 4.6). Contudo, o grupo permaneceu como quarta causa de morte masculina em Cabo Frio e como terceira em Angra dos Reis e**

**no Estado. No sexo feminino, o grupo representou a terceira causa de óbitos nos municípios em 1985-2000. Na mortalidade estadual, o grupo que foi a terceira, passou a ser a segunda causa de óbitos de mulheres. Na primeira etapa (Tabelas 4.7 e 4.8), os números observados de óbitos masculinos e femininos em Cabo Frio foram estatisticamente menores do que os esperados ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Todavia, no segundo período ocorreu excesso significativo de mortes nos dois sexos (masculino:  $p < 0,05$ ; feminino:  $p < 0,05$ ). O risco relativo que foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ) para as mulheres de Angra dos Reis na primeira etapa, passou a ser menor ( $p < 0,05$ ) na segunda.**

Ainda que tenham sido responsáveis por um maior percentual de mortes no segundo período, as anomalias congênitas permaneceram como a quinta causa de morte masculina dos municípios e do Estado (Tabela 4.6). Entre as populações femininas, o grupo mudou para a quinta colocação como *causa mortis* desta faixa etária. No período que antecedeu o funcionamento da usina nuclear em Angra dos Reis (Tabelas 4.7 e 4.8), a mortalidade observada nesta urbe foi maior (homens:  $p < 0,05$ ; mulheres:  $p < 0,05$ ) do que a esperada em relação ao Estado, todavia somente para as mulheres, o risco relativo foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ) do que no município controle.

As neoplasias, as quais representam a maior preocupação das populações vizinhas de usinas nucleares, foram as causas de morte menos frequentes desta faixa etária (Tabela 4.6). Do primeiro para o segundo período, a mortalidade proporcional do Estado e dos municípios registrou crescimento, com exceção da mortalidade feminina em Cabo Frio que exibiu pequena redução. Os estudos epidemiológicos sobre o câncer da criança e do adolescente mostram que a sua incidência é rara e que existem grandes variações nas taxas específicas por sexo, ano a ano. Adicionalmente, os padrões demográficos de incidência são diferentes. Contudo, tem-se verificado um crescimento progressivo e linear da incidência de neoplasias nesta faixa de idade. Paralelamente, desde 1970, vem-se observando um aumento, também linear, das taxas mundiais de cura de tumores na infância. (Ministério da Saúde, 1993). Portanto, as pequenas proporções de neoplasias na mortalidade de ambos os sexos em Angra dos Reis, no primeiro período, podem refletir uma variação natural, uma incidência maior de tumores curáveis, o menor grau de urbanização do município ou uma subnotificação de óbitos. Por outro lado, o aumento da mortalidade detectado em ambos os sexos pode ter decorrido da

urbanização e ou do aperfeiçoamento do sistema de notificação de óbitos, motivado justamente pela instalação da usina nuclear na cidade; pois no segundo período as participações proporcionais das neoplasias foram semelhantes às registradas em Cabo Frio e no Estado.

Em referência a mortalidade devida ao grupo “outras causas”, observa-se que somente na urbe controle o percentual de óbitos masculinos foi maior em 1985-2000 (Tabela 4.6). Neste mesmo período, a mortalidade de ambos os sexos (Tabelas 4.7 e 4.8) foi significativamente maior do que a esperada (masculino:  $p < 0,05$ ; feminino:  $p < 0,05$ ). Em Angra dos Reis (Tabela 4.8), o excesso de óbitos femininos foi significativo no período de 1979-1984 ( $p < 0,05$ ). Entre as populações analisadas, o risco relativo foi estatisticamente menor ( $p < 0,01$ ) para a população masculina residente em Angra dos Reis, na segunda fase do estudo.

Em Cabo Frio, apesar de ter havido queda da mortalidade por causas mal definidas (Tabelas 4.6, 4.7 e 4.8), todos os excessos de óbitos masculinos (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e femininos foram significativos (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ). No município de estudo, a mortalidade feminina acompanhou a mesma tendência de crescimento observada no Estado (Tabela 4.6), o que não ocorreu na mortalidade masculina. Nesta cidade (Tabela 4.7), apenas o excesso de óbitos masculinos da primeira etapa foi significativo ( $p < 0,05$ ). Já em comparação com Cabo Frio, os resultados mostraram que os riscos relativos foram significativamente menores para as populações femininas (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e masculinas (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) de Angra dos Reis.

Nesta faixa etária verifica-se ainda que, em relação à mortalidade por todas as causas (Tabelas 4.7 e 4.8), foram significativos os excessos de mortes masculinas (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e femininas (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) observados em Cabo Frio e os excessos de óbitos femininos (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e masculinos (1979-1984:  $p < 0,05$ ) ocorridos em Angra dos Reis. Entretanto, entre as duas populações comparadas, as taxas de mortalidade feminina ( $p < 0,05$ ) e masculina ( $p < 0,01$ ) do período de 1985 a 2000 foram significativamente menores em Angra dos Reis.

#### **4.1.3.2 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 20 a 59 Anos de Idade**

Os dados de mortalidade relativos às populações de 20 a 59 anos de idade (Tabelas 4.9) mostram que mesmo não tendo apresentado disposição convergente em relação a alguns grupos de causas, a classificação por frequência das causas de morte masculina dos municípios e do Estado do Rio de Janeiro não sofreu alteração de um período para outro.

Nesta averiguação, confirma-se o predomínio absoluto das causas externas na mortalidade masculina (Tabela 4.9). Para as mulheres, o grupo representou a terceira causa de morte nas duas etapas. Acompanhando as tendências estadual e nacional (CIDE, 2002), nos dois municípios a variação percentual da mortalidade de ambos os sexos entre os períodos foi positiva. Em relação à mortalidade do Estado (Tabelas 4.10), os excessos de óbitos masculinos observados em Cabo Frio foram significativos (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ). Em Angra dos Reis, apesar do aumento da mortalidade masculina, o número de mortes no segundo período foi significativamente menor do que o esperado ( $p < 0,05$ ). Entre os municípios, o risco relativo não diferiu entre as mulheres, mas nas duas fases foi significativamente menor ( $p < 0,01$  e  $p < 0,01$ ) para os homens residentes em Angra dos Reis (Tabelas 4.10 e 4.11).

Igualmente, nas duas municipalidades e no Estado, as doenças do aparelho circulatório foram a primeira causa de morte do sexo feminino e a segunda do masculino (Tabela 4.9). No período de 1985-2000, a participação percentual deste grupo na mortalidade proporcional do Estado e de Angra dos Reis foi menor. Neste município, as RPMs das populações masculina (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e feminina (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) foram significativamente menores do que 100 (Tabelas 4.10 e 4.11). Em Cabo Frio, também houve queda da mortalidade feminina (Tabela 4.9), mas não da masculina que significativamente menor do que a esperada (Tabela 4.10) na primeira etapa ( $p < 0,05$ ). No segundo período, o risco relativo foi menor tanto para as mulheres ( $p < 0,01$ ) como para os homens ( $p < 0,05$ ) residentes em Angra dos Reis (Tabelas 4.10 e 4.11).



**Tabela 4.10 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população masculina de 20-59 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Causas externas	196	218,6	963	1.054,1	89,7	91,4*	246	200,3	1228	1.042,6	122,8*	117,8*	0,73**	0,80**
Doenças do aparelho circulatório	156	206,7	552	693,0	75,5*	79,7*	143	189,5	633	685,4	75,5*	92,4	1,00	0,89*
Neoplasias	55	71,4	236	256,5	77,0	92,0	53	65,4	220	253,7	81,0	86,7*	0,95	1,10
Doenças do aparelho digestivo	31	45,9	136	191,2	67,5*	71,1*	37	42,1	208	189,1	87,9	110,0	0,77	0,67**
Doenças do aparelho respiratório	23	43,5	125	184,2	52,9*	67,9*	37	39,9	154	182,2	92,7	84,5*	0,57*	0,83
DIP	20	28,5	124	160,5	70,2	77,3*	24	26,1	127	158,8	92,0	80,0*	0,77	1,00
Outras causas	18	37,7	177	252,5	47,7*	70,1*	39	34,5	252	249,8	113,0	100,9	0,42**	0,72**
Causas mal definidas	19	28,4	129	220,3	66,9	58,6*	128	26,0	226	217,9	492,3*	103,7	0,14**	0,58**
Todas as causas	518	680,7	2442	3.012,3	76,1*	81,1*	707	623,8	3.048	2.979,5	113,3*	102,3	0,67**	0,82**

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

**Tabela 4.11 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população feminina de 20-59 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Causas externas	23	27,2	122	116,9	84,6	104,4	21	27,1	143	121,9	77,5	117,3	1,09	0,92
Doenças do aparelho circulatório	74	108,2	309	382,9	68,5*	80,7*	96	108,0	407	399,1	88,9	102,0	0,77	0,82**
Neoplasias	37	53,1	187	225,6	69,7*	82,9*	34	53,0	189	235,1	64,2*	80,4*	1,09	1,06
Doenças do aparelho digestivo	5	12,9	44	47,3	38,8*	93,0	16	12,9	61	49,3	124,0	123,7	0,31*	0,78
Doenças do aparelho respiratório	9	20,3	57	82,8	44,3*	68,8*	7	20,3	74	86,2	34,5*	85,8	1,28	0,83
DIP	8	10,2	55	58,1	78,4	94,7	13	10,1	54	60,6	128,7	89,1	0,61	1,09
Outras causas	30	33,4	140	149,3	89,8	93,8	35	33,3	194	155,6	105,1	124,7*	0,86	0,78*
Causas mal definidas	8	13,3	36	110,5	60,2	32,6*	67	13,2	137	115,1	507,6*	119,0*	0,12**	0,28**
Todas as causas	194	278,5	950	1.173,4	69,7*	81,0*	289	278,1	1259	1.223,0	103,9	102,9	0,67**	0,81**

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

As doenças do aparelho digestivo representaram a quarta causa de morte masculina (Tabela 4.9), apesar de ter havido redução da mortalidade no Estado e em Angra dos Reis e crescimento em Cabo Frio. Na cidade estudada, a mortalidade masculina foi significativamente menor do que a esperada (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) em relação ao Estado (Tabela 4.10), assim como o risco relativo referente ao segundo período ( $p < 0,01$ ). Na mortalidade feminina houve aumento da frequência de mortes no município de estudo e declínio na cidade controle e no Estado (Tabela 4.9). No segundo período, o grupo foi a quinta causa de morte feminina em Cabo Frio e a sexta no Estado e em Angra dos Reis. O risco relativo (Tabela 4.11) foi menor para as mulheres de Angra dos Reis ( $p < 0,05$ ) no primeiro período, quando o número de óbitos observado também foi menor do que o estimado ( $p < 0,05$ ).

Em Angra dos Reis e no Estado, as doenças do aparelho respiratório permaneceram como a quinta causa de morte masculina e a quarta feminina (Tabela 4.9). Apesar da frequência das notificações de óbitos terem aumentado em Angra dos Reis (Tabela 4.9), a mortalidade observada foi menor do que a esperada (Tabelas 4.10 e 4.11), nos dois períodos (masculina: 1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ; feminina: 1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ). Em Cabo Frio, o grupo deixou de ser a quarta para ser a quinta *causa mortis* masculina (Tabela 4.9). A mortalidade deste sexo diminuiu e foi menor do que a esperada ( $p < 0,05$ ) na segunda etapa (Tabela 4.10). Por outro lado, a mortalidade feminina, que foi menor do que a esperada ( $p < 0,05$ ) no primeiro período (Tabela 4.11) cresceu, mudando o grupo da sexta para a quarta colocação como causa de óbitos (Tabela 4.9). Entre os municípios, somente na primeira fase, o risco relativo foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) para os homens de Angra dos Reis (Tabela 4.10).

Em oposição ao que foi verificado na faixa etária mais jovem, a mortalidade por "DIP" deste grupo de idade sofreu expansão em Angra dos Reis e no Estado (Tabela 4.9). Na urbe controle a mortalidade de homens igualmente cresceu, mas a de mulheres registrou pequena queda. Em relação à mortalidade fluminense (Tabela 4.10) verifica-se que nas duas cidades, os números de óbitos masculinos observados na segunda etapa foram menores do que os esperados (Angra dos Reis:  $p < 0,05$ ; Cabo Frio:  $p < 0,05$ ). No município de estudo, as "DIP" foram a quinta causa de morte de mulheres e a sexta de homens (Tabela 4.9). Em Cabo Frio, o grupo mudou da quinta para a sexta posição como causa de óbitos de ambos os

sexos. Para a população masculina do Estado, o grupo foi a sexta causa de morte, mas subiu da sexta para a quinta colocação no sexo feminino.

Segundo os dados do IBGE (2000), 140 milhões de brasileiros (cerca de 81% da população) vivem em centros urbanos, grande parte deles, em péssimas condições devido à urbanização desordenada (favelas). As redes de esgoto precárias, a deposição de lixo em locais inadequados, as más condições de moradia e os sistemas públicos de transporte ineficientes e superlotados, ampliaram as condições para a transmissão de doenças infecciosas e parasitárias, o que acarretou crescimento da mortalidade. O número de óbitos por 10.000 habitantes aumentou de 3,8, entre 1979 e 1981, para 5,3, entre 1996 e 1998. O incremento da mortalidade nos dois municípios indica que os mesmos também estão sofrendo um processo de urbanização desorganizado, semelhante ao que ocorre nas grandes cidades brasileiras. Adicionalmente, o crescimento das “DIP” também é atribuído ao aumento do número de pessoas imunologicamente debilitadas, como é o caso de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, transplantados e com doenças crônico-degenerativas (IBGE, 2000).

Em relação ao grupo “outras causas”, somente a mortalidade feminina de Angra dos Reis não registrou crescimento (Tabela 4.9). Nesta localidade (Tabela 4.10), a mortalidade masculina foi significativamente menor do que a esperada com base nos dados do Estado (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ). Em comparação com Cabo Frio (Tabelas 4.10 e 4.11), o risco relativo em Angra dos Reis foi menor para os homens (1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ) e para as mulheres em 1979-1984 ( $p < 0,05$ ).

Em consideração à mortalidade masculina por causas mal definidas, as disposições observadas nas localidades não foram coincidentes (Tabela 4.9). Na urbe controle a proporção de mortes diminuiu, enquanto que em Angra dos Reis e no Estado aumentou. Quanto à mortalidade feminina, esta sofreu declínio, maior em Cabo Frio do que em Angra dos Reis, em oposição ao que ocorreu no Estado. No segundo período, a mortalidade observada em Angra dos Reis (Tabelas 4.10 e 4.11) foi menor do que a esperada, em ambos os sexos (homens:  $p < 0,05$ ; mulheres:  $p < 0,05$ ). Na mortalidade de Cabo Frio, foram significativos os excessos de óbitos femininos ocorridos nas duas fases ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) e o masculino em 1979/1984 ( $p < 0,05$ ). Em Angra dos Reis, o risco relativo foi menor para ambos os sexos

(masculino - 1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$  e feminino - 1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ).

As neoplasias constituíram a segunda (sexo feminino) e terceira (sexo masculino) causas de óbitos mais comumente informadas nos municípios e no Estado (Tabela 4.9). Nas três localidades a mortalidade proporcional feminina registrou crescimento e a masculina declínio. Nas duas etapas (Tabela 4.11), a mortalidade feminina dos municípios foi significativamente menor que a esperada (Angra dos Reis:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ; Cabo Frio:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). No sexo masculino, a RPM de Cabo Frio foi estatisticamente menor do que 100 no segundo período (Tabela 4.10). Nos municípios, assim como no Estado o crescimento da mortalidade por neoplasias só ocorreu no sexo feminino (Tabela 4.9). De acordo com as informações brasileiras disponíveis o risco de morte por câncer em adultos jovens é maior para as mulheres do que os homens, indicando que câncer aparece mais precocemente no sexo feminino (Ministério da Saúde, 1993).

Nesta faixa etária, verifica-se que em Angra dos Reis a mortalidade por todas as causas relativas tanto ao sexo feminino (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) como ao masculino (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) foram significativamente menores do que as esperadas em relação ao Estado (Tabelas 4.10 e 4.11). Na urbe controle, o excesso de mortes masculinas da primeira fase foi significativo ( $p < 0,05$ ). Entre as populações das duas comunas, as taxas de mortalidade masculinas (1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ) e femininas (1979-1984:  $p < 0,01$  e 1985-2000:  $p < 0,01$ ) também foram significativamente menores na urbe estudada.

#### **4.1.3.3 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 60 e Mais Anos de Idade**

A Tabela 4.12 mostra que nos dois períodos analisados, os padrões de mortalidade masculina e feminina desta faixa etária foram semelhantes nas duas cidades avaliadas.



**Tabela 4.13 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população masculina de 60 e mais anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Doenças do aparelho circulatório	251	255,1	900	894,3	98,4	100,6	221	243,7	1002	995,2	90,7	100,7	1,08	1,07
Neoplasias	68	74,2	293	314,3	91,6	93,2	68	70,9	379	349,8	95,9	108,3	0,95	0,92
Causas externas	33	22,7	108	150,9	145,4*	71,6*	28	21,7	120	167,9	129,0	71,5*	1,12	1,07
Doenças do aparelho respiratório	31	52,8	239	275,6	58,7*	86,7*	44	50,5	250	306,7	87,1	81,5*	0,67	1,14
Doenças do aparelho digestivo	26	20,5	88	93,9	126,8	93,7	19	19,6	100	104,5	96,9	95,7	1,31	1,05
DIP	10	10,4	50	54,8	96,2	91,2	9	9,9	52	61,0	90,9	85,2	1,06	1,14
Outras causas	21	33,4	180	181,2	62,9*	99,3	26	31,9	176	201,7	81,5	87,3	0,77	1,22
Causas mal definidas	31	23,2	125	175,4	133,6	71,3*	175	22,2	316	195,2	788,3*	161,9*	0,17**	0,47**
Todas as causas	471	492,3	1.983	2140,4	95,7	92,6*	590	470,4	2.395	2381,9	125,4*	100,5	0,76**	0,98

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

**Tabela 4.14 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por grupos de causas da população feminina de 60 e mais anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Grupos de causas	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Doenças do aparelho circulatório	211	201,1	769	714,2	104,9	107,7*	232	217,3	835	826,1	106,8	101,1	0,98	1,13**
Neoplasias	39	46,7	188	205,9	83,5	91,3	51	50,4	240	238,2	101,2	100,8	0,82	0,96
Causas externas	8	8,3	36	41,5	96,4	86,7	12	9	46	48	133,3	95,8	0,72	0,96
Doenças do aparelho respiratório	30	31,1	215	182,8	96,5	117,6*	29	33,6	247	211,4	86,3	116,8*	1,11	1,07
Doenças do aparelho digestivo	13	11,3	50	52,5	115,0	95,2	12	12,2	77	60,7	98,4	126,9*	1,16	0,80
DIP	7	4,9	42	33,8	142,9	124,3	8	5,3	56	39,1	150,9	143,2*	0,94	0,92
Outras causas	28	32,7	198	173,0	85,6	114,5	21	35,3	218	200,1	59,5*	108,9	1,43	1,12
Causas mal definidas	15	15,9	100	132,0	94,3	75,8*	165	17,2	322	152,7	959,3*	210,9*	0,10**	0,38**
Todas as causas	351	351,9	1.598	1.535,7	99,7	104,1	530	380,3	2.041	1.776,4	139,4*	114,9*	0,71**	1,0

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

Em referência ao grupo “todas as causas” (Tabela 4.13 e 4.14), nota-se que no segundo período a mortalidade masculina de Angra dos Reis foi menor do que a esperada ( $p < 0,05$ ) em relação ao Estado. Em Cabo Frio, ocorreram excessos significativos de óbitos no sexo feminino (1979-1984:  $p < 0,05$ ; 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e no masculino (1979-1984:  $p < 0,05$ ). A comparação estatística das taxas de mortalidade dos municípios mostrou que em 1979-1984 estas foram significativamente menores em Angra dos Reis (homens:  $p < 0,01$  e mulheres:  $p < 0,01$ ).

As doenças do aparelho circulatório constituíram a primeira causa de morte deste grupo de idade (Tabela 4.12). A mortalidade proporcional de ambos os sexos diminuiu em Angra dos Reis e no Estado. Em comparação com os dados destas populações, a redução da mortalidade feminina em Cabo Frio foi menor e ao contrário, houve aumento da mortalidade masculina provavelmente em virtude da queda da mortalidade por causas mal definidas. No segundo período, a mortalidade feminina de Angra dos Reis (Tabela 4.14) foi significativamente maior do que a da população de referência ( $p < 0,05$ ) e do que a da população controle ( $p < 0,01$ ).

As neoplasias constituíram a segunda causa de mortalidade da população idosa fluminense (Tabela 4.12). A variação da mortalidade entre os períodos foi pequena, sendo positiva no sexo feminino e negativa no sexo masculino. Embora tenha ocorrido crescimento da mortalidade por neoplasias nas urbes, o grupo permaneceu como a segunda causa de morte masculina e desceu da segunda para a terceira colocação como causa de morte feminina.

A mortalidade feminina por doenças do aparelho respiratório apresentou crescimento nos municípios e no Estado (Tabela 4.12). Em Angra dos Reis e em Cabo Frio o grupo subiu da terceira para a segunda posição como causa de morte feminina. No segundo período (Tabela 4.14) houve excesso significativo de óbitos femininos nas duas municipalidades (Angra dos Reis:  $p < 0,05$  e Cabo Frio:  $p < 0,05$ ). No município de estudo, o grupo subiu da quarta para a terceira colocação como *causa mortis* masculina (Tabela 4.12) e a mortalidade observada (Tabela 4.13) foi significativamente menor do que a esperada ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) mesmo tendo registrado aumento. Em Cabo Frio, a frequência de óbitos masculinos igualmente cresceu (Tabela 4.12), mas o grupo permaneceu como terceira causa de morte e o número de óbitos foi menor do que o esperado ( $p < 0,05$ ) em 1985-2000 (Tabela 4.13). No Estado, as doenças do aparelho respiratório constituíram a terceira causa

de morte mais freqüentemente notificada nos atestados de ambos os sexos (Tabela 4.12).

Em Angra dos Reis, a mortalidade masculina por causas externas sofreu queda, em oposição ao que foi verificado no Estado e em Cabo Frio (Tabela 4.12). O grupo desceu da terceira para a quarta colocação como causa de óbitos masculinos e a mortalidade observada (Tabela 4.13) que tinha sido significativamente maior do que a esperada ( $p < 0,05$ ), passou a ser menor ( $p < 0,05$ ). Na urbe controle, assim como no Estado, o grupo permaneceu como quarta causa de morte entre os homens (Tabela 4.12). Todavia, nesta municipalidade, o número de mortes registradas no segundo período (Tabela 4.13) foi significativamente menor do que o esperado ( $p < 0,05$ ). Nas duas urbes, a proporção de óbitos femininos não apresentou alteração entre os períodos, entretanto o grupo tornou-se a *causa mortis* menos importante entre as mulheres desta faixa de idade (Tabela 4.12). A mortalidade feminina do Estado registrou queda, mas as causas externas permaneceram como a quinta declaração mais freqüente nos atestados de óbitos (Tabela 4.12).

Em conformidade com os dados estaduais, nas duas cidades as doenças do aparelho digestivo representaram nos dois períodos, a quarta causa de morte do sexo feminino e a quinta do masculino (Tabela 4.12). A mortalidade de ambos os sexos diminuiu em Angra dos Reis, divergindo da tendência de crescimento identificada no Estado e em Cabo Frio, onde na segunda fase (Tabela 4.14) ocorreu excesso significativo de óbitos femininos ( $p < 0,05$ ).

Para as pessoas com 60 ou mais anos de idade, as “DIP” foram as causas de morte menos informadas no Estado (Tabela 4.12). O mesmo foi observado na mortalidade masculina dos municípios. Nas três localidades a freqüência de mortes de ambos os sexos registrou pequena variação positiva de um período para o outro. Em relação à mortalidade feminina, verifica-se que na segunda etapa, as “DIP” foram mais importantes do que as causas externas. Em Cabo Frio (Tabela 4.14), foi significativo o excesso de mortes femininas ( $p < 0,05$ ) que ocorreu no segundo período.

Acompanhando a tendência estadual, a notificação de óbitos devidos ao grupo “outras causas” sofreu elevação nas urbes (Tabela 4.12). Em relação aos dados fluminenses, os resultados mostram que entre 1979 e 1984, a mortalidade feminina de Cabo Frio ( $p < 0,05$ ) e a masculina de Angra dos Reis ( $p < 0,05$ ) foram significativamente menores do que as esperadas (Tabelas 4.13 e 4.14).

Como ocorreu nos outros grupos de idade, as causas mal definidas foram mais comumente informadas em Cabo Frio (Tabela 4.12). As diferenças entre as taxas de mortalidade de ambos os sexos dos municípios (Tabelas 4.13 e 4.14) foram estatisticamente significativas nas duas etapas (masculino:  $p < 0,01$  e  $p < 0,01$  e feminino:  $p < 0,01$  e  $p < 0,01$ ). Em relação à mortalidade estimada com base nos dados do Estado, os excessos de óbitos em Cabo Frio também foram significativos nos dois períodos (masculino:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$  e feminino:  $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ), apesar de ter havido uma acentuada redução da proporção de óbitos de ambos os sexos. No Estado, o crescimento da mortalidade proporcional ocorreu nos dois sexos (Tabela 4.12). Em Angra dos Reis, a participação percentual do grupo aumentou na mortalidade feminina, mas decresceu na mortalidade masculina. Entretanto, os números de óbitos femininos ( $p < 0,05$ ) e masculinos ( $p < 0,05$ ) registrados no segundo período foram menores do que os esperados (Tabelas 4.13 e 4.14).

**Os resultados desta análise mostraram que a presença da usina nuclear em Angra dos Reis parece não estar influenciando nem as tendências, nem os padrões de mortalidade do município.**

**A mortalidade bruta da cidade foi significativamente menor do que a de uma cidade com características sócio-econômicas e demográficas semelhantes (Cabo Frio) e do que a esperada pelos padrões do Estado onde está situada. Adicionalmente, a mortalidade por neoplasias sofreu modificação compatível com a que foi observada no município controle e foi significativamente menor do que a do Estado (bruta, masculina e feminina), mesmo depois de 15 anos do funcionamento da usina no município.**

## 4.2 - Mortalidade por Tipos de Neoplasias

### 4.2.1 - Mortalidade Bruta

Nos períodos de 1979 a 1984 e de 1985 a 2000, os tumores malignos de estômago e pulmão foram as principais neoplasias responsáveis por óbitos nas duas urbes (Tabela 4.15). Estes dados estão de acordo com as informações brasileiras disponíveis (Ministério da Saúde, 1993, 1997, 1998, 1999, 2002; Younes, 1999) que apontam estas localizações como as mais freqüentes no país, desde 1975.

**Tabela 4.15 - Distribuição proporcional da mortalidade por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis		Cabo Frio		Estado do RJ	
	1979/84	1985/00	1979/84	1985/00	1979/84	1985/00
Boca	4,4	5,2	3,6	3,7	3,7	4,0
Esôfago	6,4	5,1	4,1	3,7	4,1	3,8
Estômago	21,1	14,5	15,4	11,8	12,8	9,7
Cólon	2,9	4,6	6,3	4,9	6,3	6,8
Fígado	4,9	3,9	9,5	6,5	4,1	3,5
Pâncreas	3,4	2,8	2,3	2,9	3,0	3,4
Laringe	3,4	3,0	2,3	2,3	2,5	2,4
Pulmão	10,3	10,7	14,9	14,2	13,1	14,0
Pele	1,5	1,2	0,5	1,0	1,0	0,8
Ossos	2,5	0,5	0,0	1,1	1,0	0,6
Mama	5,9	5,8	3,6	7,1	7,4	8,8
Colo uterino	3,4	2,8	0,9	1,8	2,5	2,6
Outras partes do útero	2,0	3,7	0,9	2,9	2,9	2,8
Ovário	2,0	1,3	0,5	0,6	1,5	1,7
Próstata	3,9	5,0	3,2	7,8	4,1	5,3
Bexiga	2,9	1,7	3,6	2,2	1,9	1,8
SNC	1,5	3,6	3,6	3,2	3,1	2,8
Linfomas não-Hodgkin	1,0	2,4	0,9	1,7	2,2	2,2
Mieloma múltiplo	2,5	0,5	0,5	0,2	0,9	1,0
Tireóide	0,5	0,0	0,5	0,2	0,4	0,2
Leucemias	2,0	4,4	6,8	2,9	3,7	3,3
Restante das neoplasias	11,8	17,4	16,3	17,4	17,8	18,5

**Tabela 4.16 - Números de óbitos observados (O) e estimados com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro (E), razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00	79/84	85/00
Boca	9	12,4	49	57,1	72,6	85,8	8	11,9	40	58,1	67,2	68,8*	1,09	1,29
Esôfago	13	13,7	48	53,6	94,9	89,6	9	13,3	40	54,5	67,7	73,4	1,40	1,27
Estômago	43	42,6	137	138	100,9	99,3	34	41,1	126	140,3	82,7	89,8	1,22	1,15
Cólon	6	21	43	96,6	28,6*	44,5*	14	20,3	52	98,3	69,0	52,9*	0,41	0,87
Fígado	10	13,7	37	50,3	73,0	73,6	21	13,3	69	51,2	157,9*	134,8*	0,46*	0,57**
Pâncreas	7	9,9	26	47,9	70,7	54,3*	5	9,6	31	48,7	52,1	63,7*	1,35	0,89
Laringe	7	8,2	28	33,7	85,4	83,1	5	7,9	25	34,3	63,3	72,9	1,35	1,18
Pulmão	21	43,6	101	199,4	48,2*	50,7*	33	42,1	152	202,7	78,4	75,0*	0,62	0,70**
Pele	3	3,5	11	11,2	85,7	98,2	1	3,4	11	11,4	29,4	96,5	2,90	1,06
Ossos	5	3,3	5	8,5	151,5	58,8	0	3,2	12	8,6		139,5		0,44
Mama	12	24,6	55	124,6	48,8*	44,1*	8	23,8	76	126,7	33,6*	60,0*	1,45	0,76
Colo uterino	7	8,4	26	37,5	83,3	69,3	2	8,1	19	38,1	24,7*	49,9*	3,38	1,45
Outras partes do útero	4	9,8	35	39,9	40,8	87,7	2	9,4	31	40,6	21,3*	76,4	1,93	1,19
Ovário	4	4,9	12	23,7	81,6	50,6*	1	4,7	6	24,1	21,3	24,9*	3,87	2,11
Próstata	8	13,5	47	74,6	59,3	63,0*	7	13	83	75,9	53,8	109,4	1,10	0,60**
Bexiga	6	6,4	16	26,2	93,8	61,1	8	6,2	23	26,6	129,0	86,5	0,72	0,74
Sistema nervoso central	3	10,3	34	39,4	29,1*	86,3	8	10	34	40	80,0	85,0	0,36	1,06
Linfomas não-Hodgkin	2	7,5	23	31,1	26,7*	74,0	2	7,2	18	31,6	27,8	57,0*	0,97	1,35
Mieloma múltiplo	5	2,9	5	14,1	172,4	35,5*	1	2,8	2	14,4	35,7	13,9*	4,83	2,64
Tireóide	1	1,4	0	3	71,4		1	1,3	2	3,1	76,9	64,5	0,97	
Leucemias	4	12,3	42	46,5	32,5*	90,3	15	11,8	31	47,2	127,1	65,7*	0,26**	1,43
Restante das neoplasias	24	59,3	164	262,3	40,5*	62,5*	36	57,3	186	266,7	62,8*	69,7*	0,64	0,93

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

No Estado do Rio de Janeiro, o câncer de estômago foi a segunda causa de morte por neoplasias nas duas etapas desta avaliação (Tabela 4.15). Em Angra dos Reis, ocorreu excesso não significativo de óbitos por câncer de estômago no primeiro período (Tabela 4.16). A mortalidade proporcional (Tabela 4.15) devida a esta enfermidade diminuiu nas duas cidades, acompanhando as tendências estadual e nacional (Ministério da Saúde, 1993, 1997, 1998, 1999, 2002), mas permaneceu como a principal neoplasia informada nos atestados de óbitos do município de estudo. Proporcionalmente, a participação dos tumores de estômago na mortalidade por câncer do Brasil caiu de 14,3% em 1982, para 9,4% em 1999 (Ministério da Saúde, 1990, 1997, 2002). Esta redução provavelmente deveu-se a alterações na dieta, particularmente ao aumento do consumo de vegetais e frutas e a diminuição da ingestão de sal e de alimentos defumados; a redução do uso de cigarros (Kono & Hirohata, 1996; Harrison Jr, 1997) e ao tratamento eficaz da infecção com *Helicobacter pylori* (Correa & Chen, 1994; Sack, Gyr, Leon-Barua, 1997), o que têm sido associado com um menor risco de câncer de estômago (Hirayama, 1990; Ramirez-Ramos et al., 1997; Novaes, 1999).

A freqüência de óbitos por neoplasias malignas de pulmão manteve-se praticamente estável nas duas municipalidades, mas no segundo período superou a de estômago no município controle (Tabela 4.15). No período de 1979-1984, o câncer de pulmão já era a principal causa de morte por neoplasia no Estado do Rio de Janeiro e a mortalidade proporcional exibiu pequeno crescimento da primeira para a segunda fase do estudo. No Brasil, a mortalidade por câncer de pulmão aumentou de 1979 a 1999 de forma que, atualmente é maior do que a por câncer de estômago. Em 1982, 1986 e 1999, o câncer de pulmão foi responsável por respectivamente, 11,4%, 11,9% e 12,4% dos óbitos por neoplasias ocorridos no país (Ministério da Saúde, 1990, 1993, 1997, 2002). Embora o câncer de pulmão tenha se destacado na mortalidade por câncer dos municípios (Tabela 4.16), verifica-se que em Angra dos Reis a mortalidade observada foi significativamente menor do que a esperada com base nos dados do Estado nas duas etapas ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) e que o mesmo ocorreu em Cabo Frio ( $p < 0,05$ ) no segundo período. Os resultados mostraram ainda que, entre os municípios comparados, o risco relativo foi significativamente menor em Angra dos Reis ( $p < 0,01$ ), no período de 1985-2000. O tabagismo constitui a principal causa de câncer de pulmão, com um risco atribuível superior a 90% (Ministério da Saúde, 1993, 1996, 1997, 2002; Fogaroli & Carvalho,

1999; UNSCEAR, 2000a). Todavia, estima-se que a exposição ocupacional aos compostos inorgânicos do arsênio, asbestos, crômio e níquel seja responsável por 5-10% dos cânceres de pulmão das populações de países industrializados (Doll & Peto, 1981; Hei, Hall, Osnak, 1984; Samet & Lerchen, 1984; Fogaroli & Carvalho, 1999), enquanto que a poluição do ar, oriunda da queima de combustíveis e das fontes industriais, responda por apenas uma pequena percentagem de casos (Doll & Peto, 1981). O câncer de pulmão ainda está relacionado à exposição aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, à sílica e às radiações ionizantes, principalmente à exposição ocupacional de mineiros ao radônio e a sua progênie radioativa (Matanoski, 1991; Fogaroli & Carvalho, 1999; Kane & Kumar, 1999; UNSCEAR, 2000a). Considerando que os dados do Estado do Rio de Janeiro refletem o estilo de vida de suas grandes cidades, a menor mortalidade por câncer de pulmão nos municípios pode ser consequência da menor exposição aos fatores de risco relacionados, principalmente ao hábito de fumar que segundo o Ministério da Saúde (2001) é menos difundido e menos intenso nas cidades do interior do país.

Os estudos epidemiológicos brasileiros mostram que de 1979 a 1999 ocorreu um progressivo crescimento da mortalidade decorrente de tumores de mama feminina e de próstata. As proporções de óbitos por câncer de mama feminina e de próstata aumentaram de 6,2% e 4,0% em 1982, para 7,2% e 6,3% em 1999, respectivamente. O câncer de mama continuou representando a terceira causa de morte por neoplasias no país, mas os tumores de próstata subiram da sétima para a quarta colocação (Faria & Leite, 1999; Ministério da Saúde, 1990, 1993, 1997, 1999, 2002; Younes, 1999). No Estado do Rio de Janeiro, a mortalidade proporcional devida aos cânceres de mama feminina e de próstata aumentou de 1979-84 para 1985-2000, porém estas localizações permaneceram respectivamente, como terceira e quinta mais comuns (Tabela 4.15). Em Cabo Frio estas tendências foram confirmadas, mas em Angra dos Reis, apenas a frequência de óbitos por câncer de próstata apresentou incremento. No segundo período, o câncer de mama feminina foi a terceira causa de morte por neoplasias em Angra dos Reis e a quarta em Cabo Frio, enquanto que o de próstata passou a ser a sexta e a terceira sucessivamente. Nas duas fases desta investigação, a mortalidade por câncer de mama feminina foi significativamente menor do que a esperada com base nos dados fluminenses (Tabela 4.16), tanto em Angra dos Reis ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ), como em Cabo Frio ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Outrossim, no período de 1985-2000, a mortalidade por câncer

de próstata em Angra dos Reis também foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) do que a esperada em relação ao Estado, assim como o risco relativo ( $p < 0,01$ ). O crescimento da mortalidade por câncer de mama feminina no Brasil está relacionado com os fatores de risco associados à crescente urbanização da população, ocorrida no intervalo de tempo durante o qual a tendência temporal descrita acima foi avaliada. Estes fatores incluem: idade, nuliparidade, primeira paridade tardia, uso de estrogênio como terapia de substituição após a menopausa, não lactação, obesidade após a menopausa, dieta rica em gorduras de origem animal, consumo de álcool, tabagismo e exposição às radiações ionizantes (Kelsey & Gammon, 1990, Ministério da Saúde, 1996, 1997, 2002; Faria & Leite, 1999; UNSCEAR, 2000a). O uso de anticoncepcional oral está associado a um pequeno aumento do risco, o qual não persiste por mais de 10 anos após a interrupção (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996). Outros fatores de risco da doença, os quais não são passíveis ou são difíceis de serem modificados, incluem: história familiar, menarca precoce, menopausa tardia, período menstrual longo e história de tumor de mama benigno (Kelsey & Gammon, 1990, Ministério da Saúde, 1996, 1997, 2002; Faria & Leite, 1999; UNSCEAR, 2000a). Como a nuliparidade, a primeira paridade tardia e a não lactação são incomuns em pequenas cidades, o risco de câncer de mama deve ser menor para as mulheres nelas residentes e em decorrência também a mortalidade. Já o aumento da mortalidade por câncer de próstata no país reflete, pelo menos parcialmente, o envelhecimento da população brasileira. Este tumor maligno tem etiologia desconhecida e existem evidências de que está relacionado com fatores hormonais (altos níveis de testosterona), idade, história familiar de câncer de próstata antes dos 60 anos, exposição ao cádmio e dieta rica em gorduras saturadas e pobre em fibras (Ministério da Saúde, 1993, 1996, 1997, 2002; Ross & Schottenfeld, 1996; Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998; Hanriot & Salvajoli, 1999). O aumento de sua incidência deveu-se ainda, à maior divulgação pública e à detecção precoce, quando ele ainda não está aparente, através do uso do teste sorológico do antígeno prostático específico (PSA) (Hanriot & Salvajoli, 1999; Ministério da Saúde, 2002). A menor mortalidade por câncer de próstata em Angra dos Reis pode estar refletindo os índices de envelhecimento da população (1991: 9,6% e 2000: 13,6%) desta cidade, menores do que os do Estado (1991: 21,0% e 2000: 29,6%) e do que os de Cabo Frio (1991: 10,7% e 2000: 16,4%).

Outras neoplasias importantes na mortalidade do Estado e das duas municipalidades foram o câncer de fígado, de boca, de cólon e de esôfago (Tabela 4.15). Contudo, evidencia-se que os tumores malignos de fígado e cólon foram mais comuns na mortalidade de Cabo Frio. Por outro lado, os óbitos por cânceres de esôfago e boca ocorreram com maior frequência em Angra dos Reis. Estas diferenças devem refletir os estilos e hábitos de vida das populações comparadas, os quais não foram avaliados neste estudo.

O câncer de fígado está associado à infecção pelos vírus das hepatites B e C (London & McGlynn, 1996), a infestação pelo *Clonorchis sinensis*, a exposição ocupacional ao arsênico e ao gás cloreto de vinil usado na produção de polivinil, ao consumo de álcool (cirrose hepática) e a aflatoxina produzida pelo fungo *Aspergillus flavus* que contamina grãos e cereais armazenados inadequadamente (Ministério da Saúde, 1993, 1996, 1997; Bourguet & Raoul, 1999; Kane & Kumar, 1999; UNSCEAR, 2000a). Os cânceres de boca estão associados a qualquer tipo de fumo, a ingestão de bebidas alcoólicas, ao baixo consumo de frutas e vegetais frescos, a infecção com o vírus do herpes simples tipo I e aos maus hábitos de higiene oral (Pinto, Araújo, Campana, 1999; Salvajoli, Maia, Novaes, 1999). Os tumores malignos de esôfago estão relacionados ao fumo, ao consumo de alimentos em conserva (picles), sopas e bebidas quentes, a exposição a n-nitrosaminas através da dieta (consumo de alimentos salgados e defumados) ou produzidas pelo estômago. A ação das nitrosaminas é aumentada pelo consumo de álcool, por micotoxinas e por deficiências nutricionais de vitaminas A, C e riboflavina causadas pela ingestão deficiente de frutas e vegetais frescos. (Ministério da Saúde, 1993, 1996, 1997). Algumas publicações ainda relacionam o câncer de esôfago a presença do HPV (Baraldi, Soares, Oliveira, 1999). Pacientes portadores de afecções, tais como, esôfago de Barret, megaesôfago, estenose caústica e esofagite de refluxo crônica também têm maior risco de desenvolver câncer de esôfago (Fundação Antonio Prudente, 1996). O câncer de cólon é mais comum em regiões desenvolvidas e está relacionado a uma dieta pobre em fibras e rica em gordura animal (carne), assim como a falta de atividade física e a fatores genéticos, em particular a um gen autossômico recessivo (Utsunomiya & Lynch, 1990; McMichael & Giles, 1994; Ministério da Saúde, 1996; Potter, 1996; Nadalin et al., 1999). O vírus do herpes simples tipo II está associado com o câncer de reto (Ministério da Saúde, 1996, 1997) e doenças como retocolite ulcerativa, linfogranulomatose venérea, retocolite

actínica e granulomas amebianos predispõem aos cânceres de cólon e de reto (Nadalin et al., 1999).

No Estado, bem como nos municípios, houve queda da mortalidade proporcional por neoplasia maligna de fígado (Tabela 4.15). Entretanto, nas duas etapas, o risco relativo foi significativamente menor em Angra dos Reis ( $p < 0,05$  e  $p < 0,01$ ) e a mortalidade em Cabo Frio foi significativamente maior do que a esperada com base nos dados do Estado ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ), provavelmente em consequência da baixa qualidade das informações declaradas nos atestados de óbitos que ficou evidenciada pela elevada mortalidade por causas mal definidas (Tabela 4.16). Como o comprometimento hepático é comum em vários tipos de tumores de outros órgãos (estômago, pâncreas, intestino delgado, vesícula biliar, esôfago, cólon, reto, canal anal, rim, pulmão etc.), talvez a causa da morte em Cabo Frio tenha sido mais comumente atribuída à metástase do que ao câncer primário (Salvajoli, Souhami, Faria, 1999; Younes, 1999). Segundo a UNSCEAR (2000a), 40 a 50% dos cânceres de fígado declarados nos atestados de óbitos, não são primários. No Brasil, o fígado foi a oitava localização (4,1%) mais comumente registrada nos certificados de óbitos por câncer em 1999 (Ministério da Saúde, 2002). Adicionalmente, os tumores primários de fígado foram diagnosticados em apenas 0,56% dos casos de câncer tratados em dois dos Registros Hospitalares de Câncer do Brasil (Fundação Antonio Prudente, 1996; Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998).

Outrossim, o câncer de boca, apesar de ser um dos mais incidentes no Brasil e no Estado do Rio de Janeiro (Ministério da Saúde, 2001, 2002), pode ser facilmente detectado por ter localização acessível ao auto-exame e ao exame físico e o diagnóstico precoce diminui consideravelmente a mortalidade, tendo em vista que os tumores iniciais são altamente curáveis por cirurgia ou radioterapia (Salvajoli et al., 1999). Os tumores malignos de boca foram responsáveis por 3,5% dos óbitos por câncer declarados no ano de 1999, constituindo a décima primeira causa de morte por neoplasia no Brasil. Em Cabo Frio e no Estado (Tabela 4.15), ocorreu pequeno crescimento da frequência de mortes por tumores de boca, porém eles permaneceram respectivamente, como a sétima e a sexta causas de morte por câncer. Na segunda etapa, o número de óbitos registrados no município controle foi significativamente menor do que o esperado ( $p < 0,05$ ) em relação ao Estado (Tabela 4.16). Em Angra dos Reis, o crescimento da mortalidade proporcional foi maior e

esta localização passou a ser a quarta mais notificada nos atestados de óbitos por câncer (Tabela 4.15). Se a mortalidade é elevada, como ocorreu em Angra dos Reis, existe indicação de que o diagnóstico é deficiente, pois é feito tardiamente (Ministério da Saúde, 1997).

O câncer de cólon foi, nos dois períodos, a quarta causa localização mais freqüente na mortalidade por neoplasia do Estado do Rio de Janeiro (Tabela 4.15). De 1979/1984 para 1985/2000 a proporção de óbitos registrou pequeno crescimento e segundo a estimativa do Ministério da Saúde atingiu 7,1% no ano de 2001 (Ministério da Saúde, 2001). Também ocorreu no Brasil, uma progressiva elevação anual da mortalidade nas últimas décadas. Proporcionalmente, a mortalidade cresceu de 5,5% em 1982 para 6,3% em 1999, contudo o câncer de cólon deixou de ser a quarta para ser a quinta causa de morte por neoplasias no país (Ministério da Saúde, 1990, 1993, 1997, 2002). Em Angra dos Reis, a mortalidade proporcional exibiu aumento e este tipo de tumor maligno deixou de ser a nona para ser a sétima causa de morte por neoplasias. Entretanto, nas duas etapas do estudo, os números de óbitos notificados (Tabela 4.16) foram significativamente menores do que os esperados com base nos dados fluminenses ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). No município controle a proporção de mortes diminuiu (Tabela 4.15). No segundo período, o cólon foi a sexta localização mais comum nas declarações de óbitos por câncer e a mortalidade observada (Tabela 4.16) foi significativamente menor do que a esperada em relação ao Estado do Rio de Janeiro ( $p < 0,05$ ). Estes resultados enfatizam as diferenças entre os estilos de vida da população que o Estado representa e das populações dos municípios, pois este tipo de câncer é mais comum em regiões de maior desenvolvimento.

A neoplasia maligna de esôfago é outra importante causa de óbitos no país. Os dados brasileiros de 1986 a 1999 revelaram que está havendo queda gradativa da mortalidade proporcional, em decorrência da melhoria dos métodos de diagnóstico e tratamento. A mortalidade proporcional brasileira diminuiu de 5,1%, em 1982 para 4,5% em 1999, e o câncer de esôfago deixou de ser a quinta para ser a sexta causa de morte por câncer no país (Ministério da Saúde, 1993, 1997, 2002). Nos municípios, bem como no Estado do Rio de Janeiro, a mortalidade proporcional foi menor no segundo período e o câncer de esôfago representou a sétima causa de morte por câncer no Estado e em Cabo Frio e a quinta em Angra dos Reis (Tabela 4.15).

Ao contrário do que aconteceu em Angra dos Reis, a percentagem de mortes por câncer de pâncreas apresentou discreto crescimento em Cabo Frio, o que também foi observado no Estado (Tabela 4.15). A mortalidade proporcional brasileira cresceu de 3,2% em 1982, para 3,7% em 1999, mas os tumores malignos de pâncreas permaneceram como a nona posição causa de morte por câncer (Ministério da Saúde, 1990, 1993, 1997, 2002). No período de 1985 a 2000, os tumores de pâncreas representaram a décima terceira causa de morte por

neoplasias no município de estudo e a nona no Estado e em Cabo Frio. Neste mesmo período (Tabela 4.16), a mortalidade nos municípios foi significativamente menor do que a esperada com base nos dados do Estado do Rio de Janeiro (Angra dos Reis:  $p < 0,05$  e Cabo Frio:  $p < 0,05$ ). O câncer de pâncreas está associado ao fumo, a ingestão de gordura animal e ao diabetes (Mould 1983; WHO, 1993, Ministério da Saúde, 1996, 1997; Weltman & Salvajoli, 1999). A incidência desta enfermidade ainda é maior em pacientes com pancreatite calcificada, a qual está associada com o alcoolismo. Devido à ausência de métodos acurados para realizar diagnósticos precoces, a agressividade da doença e a pouca efetividade dos tratamentos sistêmicos a incidência deste tipo de câncer é semelhante à mortalidade (Weltman & Salvajoli, 1999).

A mortalidade proporcional por câncer de colo uterino e por tumores malignos de outras partes do útero manteve-se praticamente estável no Estado do Rio de Janeiro (Tabela 4.15). As frequências relativas destas localizações entre os óbitos por câncer registrados no Brasil diminuíram de 3,5% (cérvis) e 3,0% (outras partes do útero) em 1986 para 3,4% (cérvis) e 2,5% (outras partes do útero) em 1999. O colo uterino deixou de ser a oitava (1986) para ser a décima segunda (2000) localização mais freqüente na mortalidade por câncer do país, sempre seguido pela “outras partes do útero” (Ministério da Saúde, 1993, 1997, 2002). Em Angra dos Reis, houve declínio da proporção de mortes por câncer de colo uterino, mas aumento da decorrente de neoplasias malignas de outras partes do útero (Tabela 4.15). Em Cabo Frio, a mortalidade proporcional devida a estes tipos de neoplasias apresentou crescimento, mas a mortalidade por câncer de colo uterino, nas duas fases ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) desta investigação e a decorrente de tumores de outras partes do útero ( $p < 0,05$ ), na primeira etapa, foram significativamente menores do que as esperadas com base nos dados estaduais (Tabela 4.16). Ponderando a importância destas neoplasias no quadro nosológico do país e a baixa qualidade dos registros de óbitos em Cabo Frio, principalmente no período de 1979 a 1984, não se pode descartar a possibilidade de erros no preenchimento dos atestados, seja pelo desconhecimento da causa morte (causas mal definidas), seja pela classificação de extensão ou de metástase como câncer primário.

Entre os períodos avaliados, a variação da mortalidade proporcional por câncer de ovário no Estado e nos municípios foi menor do que 1% (Tabela 4.15). Todavia, de 1985 a 2000, os números de óbitos ocorridos em Angra dos Reis

( $p < 0,05$ ) e em Cabo Frio ( $p < 0,05$ ) foram significativamente menores do que os estimados a partir dos registros fluminenses (Tabela 4.16). Os fatores de risco do câncer de ovário estão ligados a fatores endócrinos, ambientais e genéticos. A incidência aumenta com a idade e o risco é maior para nulíparas e para mulheres com história de câncer de mama, porém diminui com o aumento da paridade, com a amamentação e com o uso de anticoncepcionais orais (Thomas, 1999). Portanto, a menor mortalidade nas duas cidades pode estar relacionada ao fato de que no interior, além das mulheres terem maior número de filhos do que as que vivem nas grandes cidades, a amamentação é mais freqüente e prolongada. É importante lembrar ainda que a menor mortalidade por câncer de mama nas duas cidades também deve ter contribuído para a diminuição do risco de câncer de ovário. Em 1999, apenas 1,7% (décima sétima posição) dos óbitos por câncer no Brasil, foram determinados por esta doença (Ministério da Saúde, 2002).

Os registros brasileiros mostram que houve uma queda gradual anual da mortalidade proporcional por leucemias de 1982 (4,6%) para 1999 (3,7%), em virtude do aprimoramento dos métodos de diagnóstico e tratamento da doença. Igualmente, ocorreu queda da mortalidade proporcional no Estado (Tabela 4.15). Em consequência, as leucemias deixaram de ser a sexta para ser a décima causa de morte por câncer no país e no Estado do Rio de Janeiro (Ministério da Saúde, 1990, 1993, 1997, 2002). Em Cabo Frio, as leucemias foram a quarta causa de óbitos por neoplasias (Tabela 4.15) no período de 1979 a 1984 e houve excesso não significativo de óbitos. Contudo, a proporção de óbitos diminuiu e no segundo período, a mortalidade observada (Tabela 4.16) foi significativamente menor do que a esperada em relação ao Estado ( $p < 0,05$ ). No município de estudo, o número de óbitos registrados na primeira etapa desta investigação foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) do que o esperado com base nos dados do Estado (Tabela 4.16). Neste mesmo período, o risco relativo também foi significativamente menor ( $p < 0,01$ ) do que em Cabo Frio. Entretanto, a mortalidade proporcional sofreu incremento (Tabela 4.15) e as leucemias passaram a ser a oitava causa de morte por câncer em Angra dos Reis. As leucemias estão associadas com a exposição a pesticidas usados na agricultura, na pecuária, em campanhas de saúde pública e no ambiente familiar (inseticidas), às radiações ionizantes e ao benzeno usado como solvente em tintas e colas, assim como com a infecção com o vírus HTLV-1 transmitido sexualmente. Tem-se observado ainda, um risco maior de leucemias em pessoas que trabalham

em fábricas de borrachas devido à exposição ao 1,3-butadieno (Evans, 1990; Ministério da Saúde, 1993, 1996, 1997, Kinlen, 1994; Kane & Kumar, 1999; Weltman, Ferrigno, Novaes, 1999; UNSCEAR, 2000a).

A mortalidade por linfomas não-Hodgkin foi significativamente menor do que a esperada em relação ao Estado (Tabela 4.16), no primeiro período ( $p < 0,05$ ) em Angra dos Reis e no segundo ( $p < 0,05$ ) em Cabo Frio. Estes tumores são incomuns, mas em todo o mundo a sua incidência aumentou nas últimas décadas, particularmente em pessoas mais velhas (Fundação Antonio Prudente, 1996; Faria, Cosset, Vassalo, 1999; UNSCEAR, 2000a). Este aumento é atribuído em parte às alterações nas definições da doença e ao aperfeiçoamento do diagnóstico. Estudos epidemiológicos (Hoover & Fraumeni, 1973; Kinlen, 1985; Cantor et al., 1992; Mueller, Mohar, Evans, 1992; Serraino et al., 1992) mostraram associação com imunossupressão crônica (pacientes transplantados e que recebem terapia imunossupressora) e com certas viroses (Epstein-Barr e SIDA) e sugeriram riscos elevados para agricultores, particularmente para os que trabalham com pesticidas.

Embora a exposição aos fatores de risco das leucemias e dos linfomas não-Hodgkin não tenha sido avaliada, deve-se lembrar que o diagnóstico diferencial e o tratamento destas enfermidades dependem de técnicas sofisticadas, freqüentemente indisponíveis nas pequenas cidades brasileiras (Faria et al., 1999, Weltman et al., 1999; Younes, 1999).

No primeiro período, a mortalidade por tumores do sistema nervoso central em Angra dos Reis foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) do que a esperada em relação ao Estado (Tabela 4.16). A incidência destes tumores varia com a raça, sexo e idade. Eles são mais freqüentes em brancos do que em negros, em homens do que em mulheres e na faixa de idade entre 65 e 79 anos. Além da irradiação da cabeça e do pescoço na infância, que é um fator de risco estabelecido, classe social, trauma, dieta e alguns agentes químicos têm sido identificados como potenciais fatores de risco (Preston-Martin & Mack, 1996; Ferrigno & Salvajoli, 1999). Todavia, como os tumores benignos e malignos podem ter sinais e sintomas similares, eles não são facilmente distinguíveis, o que possibilita erros na classificação dos tumores (UNSCEAR, 2000a). Tendo em vista que no Brasil, as necrópsias são restritas às mortes suspeitas, tumores malignos podem ter sido classificados como benignos.

Em Angra dos Reis, ocorreu excesso de mortes por mieloma múltiplo no primeiro período (Tabela 4.16). Na segunda etapa, a mortalidade nos dois municípios foi menor do que a estimada segundo a mortalidade do Estado (Angra dos Reis:  $p < 0,05$  e Cabo Frio:  $p < 0,05$ ). Esta doença, que representa o tumor maligno primário de osso mais comum quando os casos diagnosticados pelos hematologistas por intermédio da aspiração da medula óssea são computados,

costuma acometer indivíduos acima dos 50 anos de idade, é mais freqüente em homens do que em mulheres e alguns estudos indicaram que está associada com o trabalho na agricultura ou na indústria de alimentos (Burmeister et al., 1983; Cuzik & Stavola, 1988; Boffetta, Stellman, Garfinkel, 1989; Jesus-Garcia Filho & Salvajoli, 1999; UNSCEAR, 2000a).

Ainda foram significativamente menores do que os esperados de acordo com a mortalidade estadual (Tabela 4.16), os óbitos decorrentes do grupo “restante das neoplasias” registrados em Angra dos Reis ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) e em Cabo Frio ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ).

A proporção de mortes por câncer de bexiga (Tabela 4.15) declinou nos municípios, acompanhando a tendência estadual e nacional (Duclos & Souhami, 1999). Nos registros brasileiros de mortalidade por câncer, a bexiga foi a décima sexta (1,8%) localização mais informada no ano de 1999 (Ministério da Saúde, 2002). Em Cabo Frio o número de óbitos notificados no primeiro período foi maior do que o esperado (Tabela 4.16), provavelmente em decorrência da *causa mortis* ter sido atribuída à extensão ou metástase, já que o comprometimento da bexiga (McCredie, 1994; Salvajoli et al., 1999) é freqüente em tumores de outros órgãos (colo do útero, endométrio, ovário próstata, uretra, rim, ureter, pelve renal, etc.).

Os tumores malignos de ossos são relativamente raros e os estudos indicaram que estão associados com fatores genéticos e com a exposição às radiações ionizantes e ao crômio (Miller et al., 1996; Jesus-Garcia & Salvajoli, 1999; UNSCEAR, 2000a). Em Angra dos Reis, no primeiro período e em Cabo Frio, no segundo, a mortalidade foi maior do que a esperada em relação ao Estado (Tabela 4.16). A exposição aos fatores de risco relacionados não foi avaliada, mas não se pode descartar a possibilidade de que os excessos de óbitos observados sejam conseqüência de erros no preenchimento dos atestados de óbitos, pois que metástases ósseas ocorrem com relativa freqüência em pacientes portadores de câncer primário de próstata, mama, rim, sistema nervoso central, bexiga, pulmão, cólon, pênis, pulmão, pâncreas, vulva etc. (Salvajoli et al, 1999). Por outro lado, os excessos podem estar refletindo a deficiência dos recursos de diagnóstico e de tratamento dos municípios.

#### **4.2.2 - Mortalidade por Sexo**

##### **4.2.2.1 - Mortalidade Masculina**

Entre os óbitos masculinos por câncer registrados no Brasil no ano de 1986, as principais localizações anatômicas foram respectivamente, em ordem decrescente de importância: pulmão, estômago, próstata, esôfago, cólon/reto, leucemias, laringe e pâncreas (Ministério da Saúde, 1993). Nas estimativas de óbitos por câncer dos anos de 1998 e 1999, que foram baseadas nos dados de mortalidade de 1980 a 1996, as cinco primeiras localizações foram as mesmas citadas anteriormente (Ministério da Saúde, 1998, 1999).

O câncer de estômago foi, nas duas fases deste estudo, a principal causa de morte por neoplasias do sexo masculino em Angra dos Reis e a segunda no Estado e em Cabo Frio (Tabela 4.17). A mortalidade proporcional diminuiu nos dois municípios, seguindo as tendências estadual e nacional (Ministério da Saúde, 1997, 2002). A taxa de mortalidade por câncer de estômago entre os homens brasileiros sofreu redução de 1979 para 1999, a qual correspondeu a uma variação percentual relativa de 10% (Ministério da Saúde, 2002). Nos dois períodos avaliados, a mortalidade no município de estudo foi maior do que a esperada com base nos dados do Estado (Tabela 4.18), mas o excesso de óbitos foi significativo ( $p < 0,05$ ) somente no período de 1985 a 2000, indicando que a queda da mortalidade masculina nesta localidade não acompanhou os padrões estadual e nacional (Ministério da Saúde, 1993, 1997, 2002). O excesso significativo de mortes na segunda etapa pode ser ainda reflexo dos hábitos alimentares da população, tendo em vista que em 1980, 49,9% da população deste município ainda residia em áreas rurais, onde as condições socioeconômicas comumente mais baixas aumentam a exposição a agentes carcinogênicos dietéticos (presentes em alimentos salgados e defumados) e diminuem o consumo de frutas e vegetais frescos, considerados fatores de proteção para o desenvolvimento deste tipo de câncer (Ministério da Saúde, 1996; Novaes, 1999).

Em ambas etapas desta avaliação, o câncer de pulmão representou a primeira neoplasia mais freqüente na mortalidade por câncer do Estado e de Cabo Frio e a segunda na de Angra dos Reis (Tabela 4.18). No Brasil, a taxa de mortalidade masculina sofreu incremento de 57%, entre 1979 e 1999 e esta neoplasia tem se destacado como principal causa de morte masculina por câncer desde 1986 (Ministério da Saúde, 1993, 2002). A mortalidade proporcional na cidade estudada cresceu menos de 1%, acompanhando a tendência estadual (Tabela 4.17), mas foi significativamente menor do que a esperada (Tabela 4.18) nas duas etapas do estudo ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Em Cabo Frio, a proporção de óbitos diminuiu (Tabela 4.17) e o número de óbitos no segundo período (Tabela 4.18) foi significativamente menor do que o estimado com base nos dados do Estado ( $p < 0,05$ ). Neste mesmo período, a taxa de mortalidade em Angra dos Reis ainda foi significativamente menor do que Cabo Frio ( $p < 0,05$ ). Estes resultados reforçam a discussão feita na análise da mortalidade bruta sobre a diferença entre o hábito de fumar das populações de pequenas e de grandes cidades (Ministério da Saúde, 2001).

Entre 1979 e 1999, a taxa de mortalidade masculina por câncer de próstata no Brasil exibiu um acelerado ritmo de crescimento, o qual representou uma variação percentual relativa de 139% (Ministério da Saúde, 2002). Nas duas populações analisadas, assim como no Estado, também houve crescimento da mortalidade proporcional entre os dois períodos (Tabela 4.17). A próstata foi a

terceira localização mais comum no Estado, o que foi verificado nas duas urbes no segundo período. Segundo as estimativas do Ministério da Saúde para o ano 2001, o câncer de próstata passou a ser a segunda causa de morte (11,9%) masculina por câncer no Estado do Rio de Janeiro, superando o de estômago (Ministério da Saúde, 2001). Como sucedeu mortalidade bruta, a mortalidade masculina em Angra dos Reis no período de 1985 a 2000 (Tabela 4.18) foi significativamente menor ( $p < 0,01$ ) do que a de Cabo Frio e do que a esperada ( $p < 0,05$ ) em relação ao Estado, provavelmente pelas razões já expostas anteriormente.

**Tabela 4.17 - Distribuição proporcional da mortalidade masculina por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis		Cabo Frio		Estado do RJ	
	1979/84	1985/00	1979/84	1985/00	1979/84	1985/00
Boca	5,6	6,9	6,3	4,5	5,4	6,1
Esôfago	8,0	6,9	4,7	4,7	5,7	5,4
Estômago	24,0	19,0	17,3	13,6	15,1	11,8
Cólon	4,0	3,6	3,9	3,9	5,1	5,8
Fígado	4,8	4,2	7,1	7,0	4,0	3,5
Pâncreas	3,2	3,1	0,8	2,8	3,1	3,2
Laringe	5,6	3,8	3,1	3,6	3,9	4,0
Pulmão	13,6	13,9	20,5	18,5	19,2	20,0
Pele	2,4	1,3	0,8	0,8	1,2	0,9
Ossos	1,6	0,5	0,0	0,8	1,1	0,7
Próstata	6,4	8,6	5,5	13,5	7,6	10,1
Bexiga	4,0	2,2	3,1	2,8	2,6	2,5
SNC	0,8	3,6	1,6	3,1	3,3	2,9
Linfomas não-Hodgkin	0,8	2,9	1,6	2,3	2,5	2,3
Mieloma múltiplo	2,4	0,5	0,0	0,2	0,8	0,9
Tireóide	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,1
Leucemias	1,6	4,0	5,5	2,4	3,7	3,3
Restante das neoplasias	11,2	14,8	18,1	15,4	15,5	16,4

**Tabela 4.18 - Números de óbitos observados (O) e estimados com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro (E), razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população masculina dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
Boca	7	9,9	38	43,5	70,7	87,4	8	9,7	28	48,4	82,5	57,9*	0,82	1,42
Esôfago	10	10,4	38	38,3	96,2	99,2	6	10,2	29	42,6	58,8	68,1*	1,57	1,37
Estômago	30	27,5	104	83,7	109,1	124,3*	22	27,0	84	93,1	81,5	90,2	1,29	1,29
Cólon	5	9,4	20	41,6		48,1*	5	9,2	24	46,3	54,3	51,8*	0,94	0,87
Fígado	6	7,3	23	25,2	82,2	91,3	9	7,1	43	28,0	126,8	153,6*	0,63	0,56*
Pâncreas	4	5,6	17	23,0	71,4	73,9	1	5,5	17	25,6	18,2	66,4	3,77	1,04
Laringe	7	7,2	21	28,2	97,2	74,5	4	7,0	22	31,3	57,1	70,3	1,65	1,00
Pulmão	17	35,1	76	142,1	48,4*	53,5*	26	34,3	114	158,0	75,8	72,2*	0,62	0,7*
Pele	3	2,1	7	6,3	142,9	111,1	1	2,1	5	7,0	47,6	71,4	2,83	1,46
Ossos	2	1,9	3	4,7	105,3	63,8	0	1,9	5	5,3		94,3		0,63
Próstata	8	13,8	47	71,6	58,0	65,6*	7	13,5	83	79,7	51,9	104,1	1,08	0,59**
Bexiga	5	4,7	12	18,1	106,4	66,3	4	4,6	17	20,1	87,0	84,6	1,18	0,74
SNC	1	6,0	20	20,6	16,7*	97,1	2	5,8	19	23,0	34,5	82,6	0,47	1,10
Linfomas não-Hodgkin	1	4,5	16	16,5	22,2	97,0	2	4,5	14	18,4	44,4	76,1	0,47	1,19
Mieloma múltiplo	3	1,5	3	6,2	200,0	48,4	0	1,5	1	6,9		14,5*		3,13
Tireóide	0	0,5	0	0,9			0	0,5	1	1,0		100,0		
Leucemias	2	6,7	22	23,8	29,9	92,4	7	6,6	15	26,4	106,1	56,8*	0,27	1,53
Restante das neoplasias	14	28,2	81	116,9	49,6*	69,3*	23	27,6	95	130,1	83,3	73,0*	0,57	0,89

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

O câncer de cólon foi mais importante na mortalidade masculina do Estado do que na dos municípios (Tabela 4.17). A frequência de mortes aumentou no Estado, e esta neoplasia deixou de ser a sexta para ser a quinta causa de morte por câncer. Segundo as estimativas do ano de 2001, a mortalidade continuou crescendo e o câncer de cólon foi a quarta neoplasia mais letal entre os homens fluminenses, sendo responsável por 6,3% dos óbitos (Ministério da Saúde, 2001). No Brasil, a elevação da taxa de mortalidade masculina foi da ordem de 69%, entre 1979 e 1999 (Ministério da Saúde, 2002). Esta tendência não foi observada nas cidades comparadas. A mortalidade proporcional sofreu queda em Angra dos Reis e permaneceu estável em Cabo Frio. Nas duas localidades, a mortalidade no segundo período (Tabela 4.18) foi significativamente menor do que a esperada em relação ao Estado (Angra dos Reis:  $p < 0,05$  e Cabo Frio:  $p < 0,05$ ), refletindo o menor grau de desenvolvimento dos municípios em comparação com as grandes cidades que os dados do Estado representam.

A seguir destacaram-se, tanto na mortalidade dos municípios como na do Estado, as leucemias e os tumores de esôfago, boca, laringe, fígado, pâncreas, sistema nervoso central e bexiga (Tabela 4.17).

Assim como foi verificado na mortalidade bruta, a participação do câncer de fígado na mortalidade masculina de Cabo Frio (Tabela 4.17) sobrepujou a dos cânceres de boca e de esôfago, o que não ocorreu nem no município de estudo, nem no Estado. A mortalidade proporcional declinou nas três localidades. Em Cabo Frio a mortalidade foi maior do que a esperada em relação ao Estado (Tabela 4.18), mas o excesso de óbitos só foi significativo na segunda fase desta análise ( $p < 0,05$ ), quando o risco relativo também foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) em Angra dos Reis.

No município de estudo (Tabela 4.18), foram observados excessos de óbitos por câncer de ossos, bexiga e mieloma múltiplo no período de 1979-1984. Em Cabo Frio, o mesmo aconteceu na mortalidade por leucemias (1979-1984) e por câncer de próstata (1985-2000). Estes excessos podem estar refletindo a deficiência dos recursos de diagnóstico e de tratamento dos municípios, mas também podem ser decorrentes de erros na classificação do tumor primário como causa de morte (Younes, 1999).

Embora as distribuições percentuais por raça das populações de Angra dos Reis e de Cabo Frio tenham sido semelhantes, a mortalidade por câncer de pele dos dois períodos (que está fortemente relacionado com a pigmentação da pele, sendo

extremamente mais comum na raça branca do que na negra) no município de estudo foi maior do que a da cidade controle e do que a esperada com base nos dados estaduais (Tabela 4.18). Já que o câncer de pele do tipo não melanoma (o mais comum) é tratável com uma alta taxa de cura, os dados indicam que o diagnóstico e o tratamento desta doença são deficientes em Angra dos Reis. Além da exposição ao sol sem o uso de protetor, outras causas associadas ao câncer de pele são: exposição a agentes químicos, tais como arsênico e hidrocarbonetos; presença de papilomavírus humano; radiações ionizantes; úlceras crônicas sobre cicatrizes de queimaduras; escaras de decúbito; imunossupressão; nevos atípicos, displásicos ou congênitos; história familiar de melanoma; sensibilidade solar e relações genéticas com o xeroderma pigmentoso, albinismo, fenilcetonúria, desordens autossômicas recessivas e síndrome de Gorlin (Sharp, 1996; Swerdlow, 1996; Belfort, Salvajoli, Maia, 1999; UNSCEAR, 2000a).

Em Angra dos Reis (Tabela 4.18), a mortalidade decorrente de tumores do sistema nervoso central registrada na primeira etapa foi significativamente menor do que a esperada com base nos dados do Estado ( $p < 0,05$ ), assim como a decorrente do grupo “restante das neoplasias” nos dois períodos ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). Como discutido na mortalidade bruta, os tumores malignos do sistema nervoso central podem ter sido classificados como benignos nos atestados de óbitos (UNSCEAR, 2000a).

Entre 1985 e 2000, os números de óbitos decorrentes de tumores de boca ( $p < 0,05$ ), esôfago ( $p < 0,05$ ), mieloma múltiplo ( $p < 0,05$ ), restante das neoplasias ( $p < 0,05$ ) e de leucemias ( $p < 0,05$ ) notificados em Cabo Frio foram significativamente menores do que os calculados com base nos dados estaduais (Tabela 4.18). Como a qualidade dos registros de óbitos deste município mostrou-se inferior a de Angra dos Reis e do Estado, não se pode descartar que tenham ocorrido erros no preenchimento dos atestados, seja pela classificação de metástase ou extensão de tumor primário como *causa mortis*, seja pela inclusão do câncer no grupo de causas mal definidas. Contudo, estes resultados podem ainda ser atribuídos ou a diferenças de incidências ou a maiores taxas de cura dos casos diagnosticados (Younes, 1999).

#### 4.2.2.2 - Mortalidade Feminina

Verifica-se na Tabela 4.19 que, em concordância com os dados estaduais referentes aos dois períodos, as principais causas de morte por neoplasias entre as

mulheres foram os cânceres de mama, estômago, pulmão, colo uterino, outras partes do útero, fígado e cólon.

Os dados de mortalidade no Brasil apontaram os tumores de mama, estômago, colo uterino, útero, cólon/reto, pulmão, leucemias, pâncreas, esôfago e laringe como as causas de morte por câncer mais freqüentes (em ordem decrescente) do sexo feminino no ano de 1986 (Ministério da Saúde, 1993). Mas, para 1998 e 1999, o Ministério da Saúde estimou que a mama, o colo de útero, o estômago, o pulmão e o cólon/reto foram respectivamente, as principais topografias dos cânceres responsáveis por óbitos no país (Ministério da Saúde, 1998, 1999).

O câncer de estômago foi a primeira causa de morte feminina nos municípios no período de 1979-1984 e a segunda no Estado (Tabela 4.19). Em concordância com os dados estaduais e nacionais (Ministério da Saúde, 2002), a mortalidade também sofreu redução nas cidades comparadas. Entre as mulheres brasileiras, a diminuição das taxas de mortalidade, ocorrida entre 1979 a 1999, foi de 8% (Ministério da Saúde, 2002). No segundo período, o estômago foi a terceira localização mais notificada nos atestados de óbitos por câncer em Angra dos Reis, a segunda em Cabo Frio e a quarta no Estado. Em contraste com o que foi observado na mortalidade masculina de Angra dos Reis, o número de óbitos femininos relativos ao segundo período foi significativamente menor do que o esperado em relação ao Estado ( $p < 0,05$ ), indicando que no sexo feminino, a queda da mortalidade acompanhou os padrões estaduais (Tabela 4.20).

Nas duas fases deste estudo, a neoplasia mais freqüente na mortalidade feminina do Estado foi o câncer de mama (Tabela 4.19). No Brasil, a taxa de mortalidade aumentou 69% de 1979 a 1999 e o câncer de mama continua sendo a primeira causa de morte de mulheres (Ministério da Saúde, 1993, 1997, 1998, 1999, 2001, 2002). No Estado e em Cabo Frio, a mortalidade proporcional cresceu e esta neoplasia igualmente passou a ser principal causa de morte feminina no município citado. Na contramão destes dados, a mortalidade proporcional diminuiu em Angra dos Reis, mas o câncer de mama superou o de estômago no segundo período. Mesmo tendo sofrido elevação, a mortalidade em Cabo Frio (Tabela 4.20) foi significativamente menor do que a esperada em relação ao Estado (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ), o que foi verificado em Angra dos Reis, apenas no segundo período ( $p < 0,05$ ). A queda da mortalidade em Angra dos Reis, pode ter decorrido em virtude do aumento da mortalidade por câncer de outras partes do útero, o qual representou a segunda causa de morte feminina no segundo período. Neste mesmo período este tumor constitui apenas a quinta neoplasia mais freqüente na mortalidade do Estado e a quarta na de Cabo Frio. A mortalidade proporcional por câncer de outras partes do útero diminuiu no Estado (Tabela 4.19), mas também cresceu em Cabo Frio. Nesta municipalidade, o número de óbitos observados entre 1979 e 1984 (Tabela 4.20) foi significativamente menor do que o esperado em relação ao Estado ( $p < 0,05$ ). Esta enfermidade está relacionada com o consumo de gorduras saturadas e é mais incidente em mulheres obesas, hipertensas e diabéticas (Ministério da Saúde, 1996, 1997; Tsien & Souhami, 1999).

O câncer de cólon, a qual já no primeiro período representava a terceira neoplasia maligna mais freqüente na mortalidade estadual e a segunda em Cabo Frio, não se destacou na mortalidade feminina de Angra dos Reis (Tabela 4.19). Nesta urbe, o risco relativo (Tabela 4.20) foi significativamente menor do que em

Cabo Frio ( $p < 0,05$ ) no período de 1979-1984 e a mortalidade cresceu, porém foi menor do que a esperada com base nos dados do Estado, nas duas etapas ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ). No Estado, a frequência de mortes por este tumor aumentou, superando a de estômago e passando a representar a segunda causa de morte (Tabela 4.19). Na cidade controle a mortalidade declinou e foi significativamente menor do que a esperada em relação ao Estado (Tabela 4.20), na segunda fase ( $p < 0,05$ ), quando representou a quinta causa de morte por neoplasias (Tabela 4.19). No Brasil, entre 1979 e 1999, o crescimento percentual relativo da mortalidade decorrente desta enfermidade entre as mulheres foi da ordem de 66% (Ministério da Saúde, 2002).

A proporção de mortes por câncer de colo uterino sofreu redução em Angra dos Reis, e esta topografia deixou de ser a terceira para ser a quarta mais comum na mortalidade desta localidade (Tabela 4.19). A mesma tendência não foi observada em Cabo Frio e no Estado. Na urbe controle, os números de óbitos observados (Tabela 4.20) foram significativamente menores do que os esperados em relação ao Estado (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e esta doença não esteve entre as seis mais frequentes na mortalidade desta população. Para as mulheres fluminenses, o câncer de colo de útero foi a sexta causa de morte, nas duas etapas (Tabela 4.19). No Brasil, ao contrário do que ocorreu nos países mais desenvolvidos, a taxa de mortalidade por câncer de colo de útero aumentou 36% de 1979 para 1999 (Ministério da Saúde, 2002).

**Tabela 4.19 - Distribuição proporcional da mortalidade feminina por tipos de neoplasias dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis		Cabo Frio		Estado do RJ	
	1979/84	1985/00	1979/84	1985/00	1979/84	1985/00
Boca	2,5	2,8	0,0	2,7	1,7	1,7
Esôfago	3,8	2,5	3,2	2,2	2,3	2,0
Estômago	16,5	8,4	12,8	9,4	10,1	7,5
Cólon	1,3	5,8	9,6	6,3	7,6	7,9
Fígado	5,1	3,5	12,8	5,8	4,3	3,6
Pâncreas	3,8	2,3	4,3	3,1	2,8	3,5
Laringe	0,0	1,8	1,1	0,7	0,8	0,6
Pulmão	5,1	6,3	7,4	8,5	6,0	7,6
Pele	0,0	1,0	0,0	1,3	0,9	0,7
Ossos	3,8	0,5	0,0	1,6	0,9	0,5
Mama	15,2	13,9	8,5	17,0	15,9	18,4
Colo uterino	8,9	6,6	2,1	4,2	5,4	5,5
Outras partes do útero	5,1	8,9	2,1	6,9	6,3	5,9
Ovário	5,1	3,0	1,1	1,3	3,2	3,5
Bexiga	1,3	0,8	4,3	1,1	1,2	1,1
SNC	2,5	3,5	6,4	3,3	2,9	2,6
Linfomas não-Hodgkin	1,3	1,8	0,0	0,9	2,0	2,0
Mieloma múltiplo	2,5	0,5	1,1	0,2	0,9	1,1
Tireóide	1,3	0,0	1,1	0,2	0,6	0,3

Leucemias	2,5	5,1	8,5	3,6	3,7	3,2
Restante das neoplasias	12,7	21,0	13,8	19,6	20,5	20,7

A mortalidade por câncer de cólon é maior nos grandes centros urbanos, enquanto que a de colo uterino é mais elevada em regiões mais pobres, que não dispõem de recursos para o diagnóstico precoce e/ou tratamento especializado (Canary & Almeida, 1998). O câncer de colo uterino está associado ao fumo, a nuliparidade e ao comportamento sexual de risco (promiscuidade, início precoce da vida sexual (antes dos 18 anos de idade), falta de higiene e parcerias múltiplas) que possibilita a infecção com vírus carcinogênicos sexualmente transmissíveis. O papilomavírus (HPV) e o herpesvírus tipo II estão relacionados com o câncer de colo de útero (WHO, 1993; Ministério da Saúde, 1996; Sultanem & Souhami, 1999).

**Tabela 4.20 - Números de óbitos observados (O) e estimados com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro (E), razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população feminina dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00	79/84	85/00
Boca	2	2,3	11	11,3	87,0	97,3	0	2,5	12	11,6		103,4		0,98
Esôfago	3	3,0	10	13,1	100,0	76,3	3	3,3	10	13,5	90,9	74,1	0,99	1,07
Estômago	13	13,2	33	48,6	98,5	67,9*	12	14,6	42	50,1	82,2	83,8	1,08	0,84
Cólon	1	10,0	23	51,1	10,0*	45,0*	9	11,0	28	52,6	81,8	53,2*	0,11*	0,88
Fígado	4	5,6	14	23,1	71,4	60,6	12	6,2	26	23,8	193,5*	109,2	0,33*	0,58
Pâncreas	3	3,7	9	22,9	81,1	39,3*	4	4,1	14	23,7	97,6	59,1	0,74	0,69
Laringe	0	1,0	7	4,2		166,7	1	1,1	3	4,3	90,9	69,8		2,50
Pulmão	4	7,9	25	49,1	50,6	50,9*	7	8,7	38	50,6	80,5	75,1	0,57	0,70
Pele	0	1,2	4	4,5		88,9	0	1,3	6	4,6		130,4		0,71
Ossos	3	1,2	2	3,4	250,0	58,8	0	1,3	7	3,5		200,0		0,31
Mama	12	20,8	55	119,6	57,7	46,0*	8	22,9	76	123,3	34,9*	61,6*	1,49	0,78
Colo uterino	7	7,1	26	35,9	98,6	72,4	2	7,8	19	37,1	25,6*	51,2*	3,47	1,47
Outras partes do útero	4	8,3	35	38,3	48,2	91,4	2	9,1	31	39,5	22,0*	78,5	1,99	1,21
Ovário	4	4,1	12	22,7	97,6	52,9*	1	4,6	6	23,4	21,7	25,6*	3,97	2,14
Bexiga	1	1,6	3	7,0	62,5	42,9	4	1,8	5	7,2	222,2	69,4	0,25	0,64
SNC	2	3,8	14	17,1	52,6	81,9	6	4,2	15	17,6	142,9	85,2	0,33	1,00
Linfomas não-Hodgkin	1	2,6	7	13,3	38,5	52,6	0	2,8	4	13,7		29,2*		1,87
Mieloma múltiplo	2	1,2	2	7,4	166,7	27,0	1	1,4	1	7,6	71,4	13,2*	1,99	2,14
Tireóide	1	0,8	0	2,0	125,0		1	0,8	1	2,0	125,0	50,0	0,99	
Leucemias	2	4,8	20	20,8	41,7	96,2	8	5,3	16	21,4	150,9	74,8	0,25	1,34
Restante das neoplasias	10	26,8	83	134,5	37,3*	61,7*	13	29,5	88	138,6	44,1*	63,5*	0,76	1,01

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

A mortalidade por neoplasias malignas de outras partes do útero aumentou nos municípios, porém diminuiu no Estado (Tabela 4.19). Embora não se possa desprezar a ocorrência de um aumento real nas duas cidades, não se pode excluir a possibilidade de que possam ter havido falhas no preenchimento das declarações de óbitos e deficiências na assistência médico-sanitária, de forma que óbitos por câncer de colo uterino tenham sido incluídos na classificação dos tumores de outras partes do útero, já que no Brasil, os tumores de cérvix são na maioria das vezes diagnosticados tardiamente (Fundação Antonio Prudente, 1996; Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina; 1998). A queda da mortalidade por câncer de colo de útero em Angra dos Reis, os baixos percentuais de óbitos por câncer de cérvix e o excesso de óbitos por câncer de bexiga no período de 1979-1984 em Cabo Frio apontam nesta direção (Tabelas 4.19 e 4.20).

A mortalidade por câncer de pulmão vem crescendo no sexo feminino em consequência do hábito de fumar que se difundiu entre as mulheres após a revolução sexual de 1960 (Ministério da Saúde, 1996, 2001, 2002). Os dados das três localidades refletiram esta tendência (Tabela 4.19). No segundo período, o câncer de pulmão foi a terceira causa de morte em Cabo Frio e no Estado e a quinta em Angra dos Reis. No ano 2001, as estimativas para o Estado do Rio de Janeiro foram de que o câncer de pulmão passou a ser a segunda causa (8,4%) de morte, à frente dos tumores de cólon (8%) e de estômago (6%) e atrás do de mama (20,1%) (Ministério da Saúde, 2001). Os dados de Angra dos Reis mostram que o crescimento da mortalidade nesta cidade não acompanhou os padrões estaduais (Tabela 4.20), visto que no segundo período o número de óbitos foi significativamente menor do que o estimado ( $p < 0,05$ ).

A mortalidade por câncer de ovário sofreu elevação em Cabo Frio e no Estado, mas diminuiu em Angra dos Reis (Tabela 4.19). Nas duas municipalidades, a mortalidade do período entre 1985 e 2000 foi significativamente menor do que a esperada com base nos registros estaduais (Angra dos Reis:  $p < 0,05$  e Cabo Frio:  $p < 0,05$ ), reforçando a discussão feita na análise da mortalidade bruta (Tabela 4.20).

Assim como foi observado no sexo masculino, também houve excessos de óbitos por câncer de fígado em Cabo Frio, nos dois períodos (Tabela 4.20). Contudo, o excesso só foi significativo no primeiro período ( $p < 0,05$ ), quando o risco relativo também foi significativamente menor em Angra dos Reis ( $p < 0,05$ ). Adicionalmente, foram incomuns os excessos de óbitos por tumores do sistema nervoso central e da bexiga observados nesta urbe entre 1979 e 1984. Os baixos percentuais de mortes por câncer de colo uterino e de outras partes do útero notificados neste período indicam que a *causa mortis* pode ter sido atribuída não ao câncer primário, visto que o envolvimento da bexiga é comum em pacientes com câncer primário localizado

nestes órgãos. Já os tumores do sistema nervoso central, não são fáceis de serem distinguidos, pois dependendo da localização, os tumores benignos e malignos produzem sintomas e resultados similares. Adicionalmente, metástases cerebrais ocorrem com frequência em pacientes com câncer de mama, pulmão e melanoma, entre outros (Salvajoli et al., 1999, UNSCEAR, 2000a). Sendo assim, os dados de Cabo Frio apontam para erros na classificação dos tumores. Outrossim, estes tumores são mais frequentes em homens do que em mulheres, com exceção dos meningiomas (Preston-Martin & Mack, 1996; Parkin et al., 1997; UNSCEAR, 2000a).

Foram ainda observados excessos de mortes por tumores de ossos, de tireóide, mieloma múltiplo (1979-1984) e câncer de laringe (1985-2000) em Angra dos Reis e por câncer de tireóide, leucemias (1979-1984), câncer de boca, de pele e de ossos (1985-2000) em Cabo Frio (Tabela 4.20). Como na mortalidade masculina, estes excessos devem estar retratando a precariedade dos recursos de diagnóstico e de tratamento dos municípios, assim como podem ser consequência de erros na classificação do tumor primário como causa de morte.

Em Angra dos Reis, ainda foram significativamente menores do que as esperadas em relação ao Estado (Tabela 4.20), a mortalidade por câncer de pâncreas (1985-2000:  $p < 0,05$ ) e a por “restante das neoplasias” (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ). Em Cabo Frio, o mesmo foi observado em relação à mortalidade por “restante das neoplasias”, nos dois períodos ( $p < 0,05$  e  $p < 0,05$ ) e a por linfomas não-Hodgkin ( $p < 0,05$ ) e mieloma múltiplo ( $p < 0,05$ ) no segundo, valendo aqui os comentários realizados sobre os resultados da mortalidade masculina.

#### **4.2.3 - Mortalidade Específica por Sexo, Segundo a Faixa Etária.**

##### **4.2.3.1 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 0 a 19 Anos de Idade**

Neste estudo verifica-se que na faixa etária até 19 anos de idade as leucemias, os tumores do sistema nervoso central, os linfomas não-Hodgkin e os cânceres ósseos foram as principais causas de morte por câncer nos municípios. Estes achados estão de acordo com os dados do Estado do Rio de Janeiro (Tabela 4.21) e com as informações obtidas nos Registros de Câncer de Base Populacional que identificam estes cânceres como os mais frequentes na incidência e na mortalidade por neoplasias de crianças e adolescentes brasileiros (Fundação Antonio Prudente, 1996; Ministério da Saúde, 1997; Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998; Weltman, Ferrigno, Novaes, 1999).

**Tabela 4.21 - Distribuição proporcional da mortalidade por tipos de neoplasias da população de 0 a 19 anos de idade, segundo o sexo, dos**

**municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro (RJ), nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Masculino						Feminino					
	A dos Reis		Cabo Frio		Est. do RJ		A dos Reis		Cabo Frio		Est. do RJ	
	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00
SNC	0,0	5,3	0,0	11,8	18,6	15,8	33,3	20,0	22,2	15,8	22,2	16,7
Linf. não-Hodgkin	50,0	5,3	33,3	23,5	11,6	9,9	0,0	5,0	0,0	0,0	7,1	5,6
Leucemias	0,0	26,3	50,0	17,6	36,7	35,5	33,3	50,0	55,6	47,4	35,1	34,7
Ossos	0,0	0,0	0,0	5,9	5,3	4,4	0,0	0,0	0,0	0,0	6,3	4,3
R. das neoplasias	50,0	63,2	16,7	41,2	27,7	34,4	33,3	25,0	22,2	36,8	29,3	38,6

No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, a incidência de neoplasias na infância tem aumentado, em virtude da queda da mortalidade por doenças infecto-contagiosas. Embora a incidência seja ascendente, a mortalidade devida a certos tipos de câncer tem diminuído em consequência do aperfeiçoamento dos métodos de diagnóstico e de terapêutica (Draper, Kroll, Stiller, 1994; Ministério da Saúde, 1997; Weltman et al., 1999). Os dados do Estado do Rio de Janeiro exibiram estas tendências, pois a mortalidade proporcional devida às neoplasias malignas citadas no parágrafo anterior diminuiu em ambos os sexos desta faixa de idade, mas a proporção de óbitos masculinos e femininos decorrentes do conjunto formado pelas neoplasias restantes apresentou crescimento. Nos municípios, a mortalidade proporcional desta faixa etária não exibiu tendências definidas, certamente em decorrência do pequeno número de mortes registradas, principalmente no primeiro período (Tabela 4.21).

Em comparação com dados estaduais verifica-se que em Cabo Frio, no período de 1979-1984, a mortalidade por leucemias de ambos os sexos foi maior do que a esperada (Tabela 4.22 e 4.23). Todavia, o excesso de óbitos só foi significativo ( $p < 0,05$ ) no sexo feminino. No segundo período, a mortalidade feminina foi maior do que a esperada nas duas localidades. Os dados internacionais mostram que a mortalidade de crianças por leucemias vem diminuindo desde 1950 devido à introdução de quimioterapia e radioterapia efetivas (Kinlen, 1994) e que a incidência tem permanecido constante ou aumentado pouco no mesmo período (Draper et al., 1994). Além da exposição às radiações ionizantes e a agentes quimioterápicos alquilantes, certas leucemias em crianças estão associadas a fatores genéticos, tais como o síndrome de Down (UNSCEAR, 2000a). Kinlen (1994) sugeriu ainda que um agente infeccioso específico (ou agentes) seja a base das leucemias em crianças,

assim como ocorre em animais. Embora as populações não tenham sido avaliadas quanto à exposição a nenhum dos fatores de risco mencionados, os excessos de mortes podem estar refletindo a carência de tratamento adequado ou erros de diagnóstico, pois as técnicas necessárias para a realização precisa do diagnóstico e para a aplicação de uma terapia eficaz são incomuns na maioria das cidades brasileiras. Adicionalmente, até 80% dos casos de leucemia linfática aguda (a mais freqüente na infância) diagnosticados no Brasil são curados (Ministério da Saúde, 1996, 1997).

Os tumores do sistema nervoso central representam o tipo de tumor sólido mais freqüente na infância (Weltman et al., 1999). No Estado do Rio de Janeiro, eles foram a segunda causa de morte por câncer de ambos os sexos (Tabela 4.21). Nos municípios, ocorreram excessos de óbitos femininos nas duas etapas do estudo (Tabela 4.23), talvez em decorrência da classificação de tumores benignos como malignos (UNSCEAR, 2000a).

**Tabela 4.22 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população masculina de 0-19 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
SNC	0	0,9	1	3,1		32,3	0	1,2	2	3,1		64,5		0,58
Linfomas não-Hodgkin	1	0,6	1	2,0	177,74	50,0	2	0,8	4	2,0	250,0	200,0	0,6	0,29
Leucemias	0	1,8	5	7,1		70,4	3	2,4	3	7,0	125,0	42,9		1,92
Ossos	0	0,3	0	0,9			0	0,3	1	0,9		111,1		
Restante das neoplasias	1	1,3	12	6,9	74,15	173,9	1	1,8	7	6,8	55,6	102,9	1,19	1,98

\* p<0,05 e \*\* p<0,01

**Tabela 4.23 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população feminina de 0-19 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00		
SNC	1	0,8	4	2,6	125,0	153,8	2	1,2	3	2,6	166,7	115,4	0,61	1,53
Linfomas não-Hodgkin	0	0,3	1	0,9		111,1	0	0,4	0	0,9				
Leucemias	1	1,3	10	5,4	76,9	185,2	5	1,8	9	5,3	277,8*	169,8	0,24	1,27
Ossos	0	0,2	0	0,7			0	0,3	0	0,7				
Restante das neoplasias	1	1,1	5	6,0	90,9	83,3	2	1,5	7	5,9	133,3	118,6	0,61	0,82

\* p<0,05 e \*\* p<0,01

Os linfomas não-Hodgkin representaram a terceira causa de morte por câncer de crianças e adolescentes fluminenses (Tabela 4.21). Em Angra dos Reis a mortalidade masculina foi maior do que a esperada na primeira fase e a feminina na segunda (Tabelas 4.22 e 4.23). O mesmo foi verificado em relação à mortalidade masculina de Cabo Frio, nos dois períodos. Os excessos de mortes podem ter ocorrido em virtude de erros de diagnóstico, pois mesmo hemopatologistas experientes encontram dificuldade para efetuar a classificação dos linfomas (Faria et al., 1999). Podem ainda ser consequência da deficiência de recursos para o tratamento, já que a maioria dos casos é potencialmente curável quando tratada de forma adequada. O sucesso dos tratamentos depende de um diagnóstico ágil e de uma abordagem terapêutica precisa, realizada preferencialmente em centros especializados neste tipo de doença, visto que estas neoplasias têm alta velocidade de duplicação e grande agressividade biológica (Fundação Antonio Prudente, 1996; Weltman et al., 1999).

No Estado do Rio de Janeiro, os tumores de ossos e cartilagens articulares constituíram, nos dois períodos avaliados, a quarta neoplasia maligna mais comum na mortalidade de ambos os sexos deste grupo de idade (Tabela 4.21). Todavia, nesta investigação ocorreu apenas um óbito masculino em Cabo Frio, entre 1985 e 2000. Os tumores ósseos são responsáveis por apenas 0,5% das neoplasias malignas humanas (Miller et al., 1996). Dados brasileiros mostraram que 1% dos tumores diagnosticados localizou-se neste sítio anatômico e que 37,5% ocorreu na faixa etária de 10 a 19 anos, principalmente no sexo masculino (Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998).

Em Cabo Frio ainda ocorreram excessos de óbitos femininos devido ao grupo “restante das neoplasias”. No segundo período a mortalidade masculina também foi maior do que a esperada nas duas urbes (Tabelas 4.22 e 4.23).

Vale aqui ressaltar que a interpretação das tendências das taxas relativas aos tumores na infância encontra duas principais dificuldades: 1) a raridade da ocorrência de câncer nesta fase da vida e 2) utilização de modelos mais aplicáveis aos cânceres de adultos que apresentam os dados dispostos em categorias de idade com intervalo de cinco anos e por localização primária do tumor. Os tumores infantis se classificam mais por tipo cito ou histopatológico do que pela topografia do tumor primário, com exceção dos tumores do sistema nervoso central. Existem ainda, grandes variações nas taxas específicas por idade, ano a ano, e muitos

padrões demográficos infantis podem não se expressar, à utilização de intervalos de tempo tão longos (5 anos), relativamente às crianças. Outra dificuldade relevante se deve ao fato das taxas de incidência e mortalidade serem calculadas com base em populações estimadas intercensitárias. Este artifício matemático induz a erros, sobretudo quando o numerador se constitui de números pequenos, caso dos tumores na infância (Ministério da Saúde, 1997).

#### **4.2.3.2 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 29 a 59 Anos de Idade**

A Tabela 4.24 mostra que a distribuição proporcional dos óbitos decorrentes dos principais tipos de neoplasias foi semelhante nas duas urbes e que os dados estão em conformidade com os padrões de mortalidade observados no Estado do Rio de Janeiro nos mesmos períodos.

Nas duas fases, as localizações mais notificadas nos atestados de óbitos por câncer do sexo masculino foram o estômago, o pulmão, a boca, o esôfago, a laringe, o cólon, o sistema nervoso central, o pâncreas, as leucemias e o fígado, o que também foi observado no Estado (Tabela 4.24). De acordo com as estimativas brasileiras para os anos de 1998 e 1999, as principais causas de morte por neoplasias de homens de até 59 anos de idade foram os cânceres de pulmão, estômago, esôfago e cólon/reto (Ministério da Saúde, 1998, 1999).

Para as mulheres entre 20 e 59 anos de idade (Tabela 4.24), as principais causas de morte foram os cânceres de mama, colo uterino, estômago, pulmão, cólon e outras partes do útero, em concordância com os dados estaduais e brasileiros (Ministério da Saúde, 1998, 1999).

A mortalidade de homens e mulheres por câncer de estômago diminuiu nos municípios e no Estado (Tabela 4.24). No entanto, na mortalidade masculina esta neoplasia permaneceu como primeira causa de morte em Angra dos Reis e como segunda em Cabo Frio e no Estado. Em Angra dos Reis, a mortalidade foi maior do que a esperada (Tabela 4.25), porém o excesso de mortes só foi significativo no período de 1985-2000 ( $p < 0,05$ ), quando o risco relativo também foi maior do que em Cabo Frio ( $p < 0,01$ ). Na mortalidade feminina, o câncer de estômago desceu da segunda para a quarta posição em Angra dos Reis, da segunda para a terceira em Cabo Frio e da terceira para a sexta no Estado (Tabela 4.24), mas nas duas cidades a queda não acompanhou os padrões estaduais, tendo em vista que no segundo período ocorreram excessos de óbitos (Tabela 4.26). Os resultados de Angra dos Reis ainda refletem a recente urbanização do município.

O câncer de pulmão subiu da quinta para a terceira colocação como causa de morte das mulheres fluminenses (Tabela 4.24). Em Angra dos Reis, a proporção de óbitos aumentou e esta neoplasia foi a quarta causa de morte por câncer mais informada entre 1985 e 2000. Em Cabo Frio, ocorreu excesso de mortes no primeiro período (Tabela 4.26) e embora a mortalidade tenha apresentado pequena redução (Tabela 4.24), esta neoplasia permaneceu como a segunda mais freqüente. Como já

foi discutido, o aumento da mortalidade por câncer de pulmão está principalmente relacionado com o crescimento do tabagismo entre as mulheres (Ministério da Saúde, 1996, 1997, 2001, 2002). Em contraste, a mortalidade masculina diminuiu nas três localidades. Todavia, o câncer de pulmão permaneceu como primeira causa de morte por câncer no Estado e em Cabo Frio e como a segunda em Angra dos Reis (Tabela 4.24).

A mortalidade devida ao câncer de cólon aumentou no Estado e na segunda fase esta neoplasia constituiu a quinta causa de morte por câncer entre os homens e as mulheres fluminenses (Tabela 4.24). Em Angra dos Reis, embora a mortalidade feminina tenha crescido e a masculina diminuído, esta enfermidade desceu da quinta para a sexta colocação como causa de morte por neoplasias do sexo feminino e da sexta para a sétima do sexo masculino. Em Cabo Frio, ocorreu excesso de óbitos femininos no primeiro período (Tabela 4.26), quando esta neoplasia foi a segunda mais informada. Em oposição ao que foi observado no Estado, a mortalidade de ambos os sexos declinou e na segunda fase o cólon foi a sexta localização mais notificada nos atestados de óbitos por câncer desta urbe.

Tabela 4.24 - Distribuição proporcional da mortalidade por tipos de neoplasias da população de 29 a 59 anos de idade, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

Localização	Masculino						Feminino					
	Angra dos Reis		Cabo Frio		Estado		Angra dos Reis		Cabo Frio		Estado	
	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00
Boca	1,8	9,7	5,7	8,2	7,9	9,5	0,0	2,7	0,0	1,6	1,4	1,6
Esôfago	9,1	8,5	7,5	6,4	7,0	6,7	5,4	1,1	5,9	3,7	1,7	1,5
Estômago	27,3	19,1	17,0	10,9	14,1	11,6	10,8	7,0	8,8	7,4	7,6	5,6
Cólon	5,5	3,4	5,7	4,5	4,7	5,2	2,7	5,3	8,8	4,2	5,5	6,0
Fígado	7,3	3,0	1,9	7,7	4,2	3,5	0,0	2,1	5,9	3,7	3,6	2,9
Pâncreas	1,8	5,1	0,0	4,1	3,0	3,1	5,4	1,1	11,8	2,1	2,0	2,1
Laringe	5,5	3,4	3,8	4,1	4,8	4,9	0,0	2,1	2,9	1,6	0,8	0,6
Pulmão	21,8	15,3	26,4	20,0	19,8	19,2	0,0	8,0	8,8	7,9	5,5	7,0
Pele	3,6	1,7	1,9	1,8	1,4	1,1	0,0	1,1	0,0	0,5	0,9	0,6
Ossos	3,6	1,3	0,0	1,4	1,3	0,8	2,7	1,1	0,0	1,6	0,9	0,6
Mama	-	-	-	-	-	-	24,3	15,0	8,8	25,9	21,5	24,3
Colo uterino	-	-	-	-	-	-	8,1	11,8	5,9	6,9	7,8	8,9
Outras partes do útero	-	-	-	-	-	-	8,1	11,2	2,9	5,8	7,0	6,3
Ovário	-	-	-	-	-	-	5,4	4,8	0,0	1,6	4,0	4,1
Próstata	0,0	1,3	0,0	2,3	1,6	2,1	-	-	-	-	-	-
Bexiga	1,8	0,4	0,0	0,5	1,3	1,2	0,0	0,5	0,0	1,1	0,6	0,5
SNCI	1,8	5,1	0,0	4,1	4,4	4,2	2,7	2,1	11,8	2,6	3,4	3,0
Linfomas não-Hodgkin	0,0	3,4	0,0	3,2	3,0	3,2	2,7	1,6	0,0	1,6	1,9	2,0
Mieloma múltiplo	1,8	0,0	0,0	0,5	0,9	0,9	2,7	0,0	0,0	0,5	0,9	0,8
Tireóide	0,0	0,0	0,0	0,5	0,3	0,1	0,0	0,0	2,9	0,0	0,4	0,2
Leucemias	1,8	4,2	5,7	3,6	3,8	4,0	0,0	3,7	2,9	1,6	3,6	3,3
Restante das neoplasias	5,5	15,3	24,5	16,4	16,4	18,6	18,9	17,6	11,8	18,0	19,1	18,0

Tabela 4.25 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes a mortalidade por tipos de neoplasias da população masculina de 20-59 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00	79/84	85/00
Boca	1	5,6	23	24,3	17,9	94,7	3	5,2	18	24	57,7	75,0	0,31	1,31
Esôfago	5	5	20	17,3	100,0	115,6	4	4,6	14	17,1	87,0	81,9	1,15	1,46
Estômago	15	10,1	45	29,7	148,5	151,5*	9	9,3	24	29,4	96,8	81,6	1,53	1,92**
Cólon	3	3,4	8	13,4		59,7	3	3,1	10	13,2	96,8	75,8	0,92	0,82
Fígado	4	3	7	9	133,3	77,8	1	2,7	17	8,9	37,0	191,0*	3,67	0,42*
Pâncreas	1	2,1	12	8	47,6	150,0	0	2	9	7,9		113,9		1,36
Laringe	3	3,4	8	12,6	88,2	63,5	2	3,1	9	12,4	64,5	72,6	1,38	0,91
Pulmão	12	14,2	36	49,3	84,5	73,0	14	13	44	48,8	107,7	90,2	0,79	0,84
Pele	2	1	4	2,9	200,0	137,9	1	0,9	4	2,9	111,1	137,9	1,84	1,02
Ossos	2	0,9	3	2,1	222,2	142,9	0	0,8	3	2,1		142,9		1,02
Próstata	0	1,2	3	5,3		56,6	0	1,1	5	5,3		94,3		0,61
Bexiga	1	0,9	1	3,1	111,1	32,3	0	0,8	1	3		33,3		1,02
SNC	1	3,2	12	10,8	31,3	111,1	0	2,9	9	10,7		84,1		1,36
Linfomas não-Hodgkin	0	2,2	8	8,1		98,8	0	2	7	8		87,5		1,17
Mieloma múltiplo	1	0,7	0	2,3	142,9		0	0,6	1	2,2		45,5		
Tireóide	0	0,2	0	0,4			0	0,2	1	0,4		250,0		
Leucemias	1	2,7	10	10,2	37,0	98,0	3	2,5	8	10,1	120,0	79,2	0,31	1,28
Restante das neoplasias	3	11,7	36	47,8	25,6*	75,3	13	10,7	36	47,2	121,5	76,3	0,21**	1,02

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

Tabela 4.26 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população feminina de 20-59 anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00	79/84	85/00
Boca	0	0,7	5	3,6		138,9	0	0,7	3	3,7		81,1		1,79
Esôfago	2	0,9	2	3,3	222,2	60,6	2	0,9	7	3,5	222,2	200,0	1,00	0,31
Estômago	4	4,0	13	12,7	100,0	102,4	3	4,0	14	13,2	75,0	106,1	1,33	1,00
Cólon	1	2,9	10	13,6		73,5	3	2,9	8	14,2	103,4	56,3	0,33	1,34
Fígado	0	1,9	4	6,6		60,6	2	1,9	7	6,9	105,3	101,4		0,61
Pâncreas	2	1,1	2	4,7	181,8	42,6	4	1,1	4	4,9	363,7	81,6	0,50	0,54
Laringe	0	0,4	4	1,3		307,7*	1	0,4	3	1,4	250,0	214,3		1,43
Pulmão	0	2,9	15	15,8		94,9	3	2,9	15	16,4	103,4	91,5		1,07
Pele	0	0,5	2	1,5		133,3	0	0,5	1	1,5		66,7		2,15
Ossos	1	0,5	2	1,3	200,0	153,8	0	0,5	3	1,3		230,8		0,72
Mama	9	11,4	28	54,9	78,9	51,0*	3	11,4	49	57,2	26,3*	85,7	3,00	0,61*
Colo uterino	3	4,1	22	20	73,2	110,0	2	4,1	13	20,9	48,8	62,2	1,50	1,82
Outras partes do útero	3	3,7	21	14,3	81,1	146,9	1	3,7	11	14,9	27,0	73,8	3,00	2,05*
Ovário	2	2,1	9	9,2	95,2	97,8	0	2,1	3	9,6		31,3*		3,22
Bexiga	0	0,3	1	1,2		83,3	0	0,3	2	1,3		153,8		0,54
SNC	1	1,8	4	6,8	55,6	58,8	4	1,8	5	7,1	222,2	70,4	0,25	0,86
Linfomas não-Hodgkin	1	1,0	3	4,4	100,0	68,2	0	1,0	3	4,6		65,2		1,07
Mieloma múltiplo	1	0,5	0	1,9	200,0		0	0,5	1	2		50,0		
Tireóide	0	0,2	0	0,6			1	0,2	0	0,6	500,0			
Leucemias	0	1,9	7	7,5		93,3	1	1,9	3	7,8	52,6	38,5		2,51
Restante das neoplasias	7	10,1	33	40,5	69,3	81,5	4	10,1	34	42,2	39,6	80,6	1,75	1,04

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

A mortalidade por câncer de mama diminuiu em Angra dos Reis, ao contrário do que foi observado em Cabo Frio e no Estado (Tabela 4.24). O número de óbitos (Tabela 4.26) foi significativamente menor do que o esperado em relação ao Estado, na primeira etapa em Cabo Frio ( $p < 0,05$ ) e na segunda em Angra dos Reis ( $p < 0,05$ ). Ainda neste período, o risco relativo também foi significativamente menor no município de estudo ( $p < 0,05$ ). A queda da mortalidade nesta localidade pode ser conseqüência do grande crescimento da mortalidade por câncer de colo uterino, a qual no segundo período foi maior do que a esperada em relação ao Estado.

O crescimento da mortalidade por câncer de colo uterino nas três localidades reflete as deficiências dos programas de rastreamento e da orientação populacional ainda existentes no Brasil, mesmo na região sudeste. Em 1989, apenas 8% das mulheres brasileiras com mais de 20 anos realizaram o exame preventivo, enquanto que a Organização Mundial da Saúde recomenda que 80% da população feminina de risco (35 a 49 anos de idade) seja submetida ao exame para que haja impacto epidemiológico na freqüência e na distribuição do câncer de colo uterino. Adicionalmente, um estudo realizado em 1996 mostrou que toda capacidade instalada no país tem condições de rastrear apenas 54% da população feminina na idade de maior risco (Canary & Almeida, 1998).

Em relação aos dados de mortalidade por tumores de outras partes do útero, verifica-se em oposição ao que ocorreu no Estado, a proporção de mortes aumentou nos municípios (Tabela 4.24). Em Angra dos Reis, ocorreu excesso de óbitos no segundo período (Tabela 4.26), e o risco relativo foi significativamente maior do que em Cabo Frio ( $p < 0,05$ ). Como a mortalidade por câncer de colo uterino em Angra dos Reis foi elevada e os dados mostram que no Brasil, o diagnóstico desta neoplasia é freqüentemente feito quando a paciente já apresenta doença locorregional avançada ou doença metastática, não se pode excluir a possibilidade de que tenha havido falhas no preenchimento dos atestados de óbitos. Reforçando esta hipótese, nos registros brasileiros a maior incidência destes tumores ocorre na pós-menopausa, a partir dos 60 anos de idade (Fundação Antonio Prudente, 1996; Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998; Tsien & Souhami, 1999).

Foi significativo o excesso de óbitos masculinos por câncer de fígado registrado em Cabo Frio ( $p < 0,05$ ) na segunda etapa (Tabela 4.25). A mortalidade feminina neste município também foi maior do que a esperada nas duas fases (Tabela 4.26). Em Angra dos Reis, apenas entre 1979 e 1984 o número de mortes

masculinas foi maior do que o estimado pelos dados estaduais. Entre os municípios, a taxa de mortalidade masculina decorrente de câncer de fígado do período de 1985 a 2000 foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) em Angra dos Reis. Como já foram discutidos, estes resultados sugerem uma provável classificação de tumores secundários como *causa mortis*.

Na mortalidade feminina desta faixa etária ficou em evidência o câncer de laringe que produziu excessos de óbitos nas duas municipalidades (Tabela 4.26). Em Cabo Frio, ocorreram excessos nos dois períodos, apesar da frequência de mortes ter diminuído, como foi verificado no Estado (Tabelas 4.24 e 4.26). Em Angra dos Reis a mortalidade aumentou e foi significativamente maior do que a esperada em relação ao Estado ( $p < 0,05$ ) no segundo período. Como este câncer está intimamente relacionado ao tabagismo fica evidente a difusão precoce do hábito de fumar nos municípios. Por outro lado, como os tumores iniciais de laringe podem ser curados, os dados indicam que o diagnóstico é tardio nestas municipalidades (Faria & Ferramola, 1999). Reforçando a hipótese de que o diagnóstico precoce de câncer é deficiente nestas localidades, verifica-se que a mortalidade por câncer de boca e de esôfago, tumores que podem ser facilmente diagnosticados e tratados com eficiência na fase inicial, também foi maior do que a esperada em relação ao Estado (Tabelas 4.25 e 4.26). O excesso de mortes por câncer de esôfago ocorreu na mortalidade feminina de Cabo Frio (1979-1984 e 1985-2000) e na mortalidade de ambos os sexos de Angra dos Reis (feminino: 1979-1984 e masculino: 1985-2000). A mortalidade feminina por câncer de boca do segundo período também foi maior do que a esperada nesta cidade.

Em comparação com os dados do Estado, destacou-se a elevada mortalidade por câncer de pâncreas nas duas cidades (Tabela 4.24). Embora nas duas municipalidades tenham ocorrido excessos de óbitos femininos na primeira etapa e masculinos na segunda, apenas o excesso observado no sexo feminino de Cabo Frio (Tabela 4.26) foi significativo ( $p < 0,05$ ). É apropriado lembrar aqui, que a incidência deste câncer é praticamente igual à mortalidade e que esta enfermidade está relacionada ao diabetes, especialmente em mulheres e a pancreatite calcificada associada ao consumo de álcool (Mould 1983; WHO, 1993, Ministério da Saúde, 1996, 1997; Weltman & Salvajoli, 1999). Segundo um dos Registros Hospitalares de Câncer brasileiros (Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998), o câncer de pâncreas foi um dos menos incidentes, correspondendo a 0,75% dos tumores diagnosticados, sendo que 82% ocorreu no sexo masculino e 18% no feminino.

Foram atípicos os excessos de óbitos por tumores do sistema nervoso central ocorridos na mortalidade feminina de Cabo Frio (1979-1984) e na mortalidade masculina (1985-2000) de Angra dos Reis (Tabelas 4.25 e 4.26). Como já foi mencionado, podem ter havido falhas na classificação do tumor primário devido à relativa frequência com que ocorrem metástases cerebrais e a dificuldade de distinguir tumores benignos de malignos (Preston-Martin & Mack, 1996; Parkin et al., 1997; Salvajoli et al., 1999). Reforçam esta hipótese, o fato de que estas neoplasias ocorrem mais frequentemente em homens do que em mulheres e na faixa de idade entre 65 e 79 anos (Preston-Martin & Mack, 1996; Parkin et al., 1997; Salvajoli & Ferrigno, 1999; UNSCEAR, 2000a).

Outras neoplasias também produziram excessos não significativos de óbitos nas duas urbes (Tabelas 4.25 e 4.26). Na mortalidade masculina de Angra dos Reis

estes decorreram: de câncer de bexiga e mieloma múltiplo (1979-1984) e de câncer de pele e ossos (1979-1984 e 1985-2000). Em Cabo Frio, a mortalidade masculina foi maior do que a esperada quando foram analisados os óbitos por leucemias, câncer de ossos e “restante das neoplasias” (1979-1984); câncer de tireóide (1985-2000) e câncer de pele (1979-1984 e 1985-2000). Os excessos de mortes femininas em Angra dos Reis foram observados na mortalidade por: mieloma múltiplo (1979-1984); câncer de pele (1985-2000) e de ossos (1979-1984 e 1985-2000). Em Cabo Frio, os excessos de óbitos femininos por neoplasias de bexiga e de ossos ocorreram no segundo período. Estes excessos podem retratar a carência dos recursos de diagnóstico (a precocidade do diagnóstico aumenta a sobrevida e a possibilidade de cura) e de tratamento adequado para cada tipo de câncer, mas também podem incluir erros na determinação do câncer primário como causa de morte.

**Em Angra dos Reis (Tabela 4.26), a mortalidade devida ao grupo “restante das neoplasias” do primeiro período foi significativamente menor do que a esperada em relação ao Estado ( $p<0,05$ ) e do que a registrada em Cabo Frio ( $p<0,01$ ).**

#### **4.2.3.3 - Mortalidade Masculina e Feminina da População de 60 ou Mais Anos de Idade**

**No sexo masculino, os tumores de estômago, pulmão, próstata, esôfago e de boca foram as neoplasias mais comumente informadas tanto na mortalidade dos municípios como na do Estado do Rio de Janeiro (Tabela 4.27). A seguir, destacaram-se na mortalidade estadual os tumores de cólon e fígado; em Angra dos Reis os cânceres de laringe, bexiga e fígado e em Cabo Frio as neoplasias de fígado, cólon e bexiga. As estimativas brasileiras para os anos de 1998 e 1999 também relacionaram o estômago, o pulmão e a próstata como os sítios anatômicos mais comuns nesta faixa de idade, seguidos respectivamente pelo esôfago e pelo cólon (Ministério da Saúde, 1998, 1999).**

A participação proporcional da maioria dos outros tipos de tumores na mortalidade masculina dos municípios seguiu as tendências observadas no Estado (Tabela 4.27).

Para as mulheres, as principais causas de morte foram os cânceres de mama, estômago, fígado, pulmão, cólon, outras partes do útero e colo uterino em concordância com os dados estaduais (Tabela 4.27). As estimativas feitas para os anos de 1998 e 1999 apontaram os cânceres de mama, colo uterino, estômago, cólon e pulmão como os mais freqüentes na mortalidade das mulheres brasileiras com 60 ou mais anos de idade (Ministério da Saúde, 1998, 1999).

Nas duas urbes, as tendências da mortalidade feminina decorrente da maioria dos tipos de neoplasias igualmente acompanharam os padrões observados no Estado. Vale ressaltar que a mortalidade por câncer de pulmão diminuiu em Angra dos Reis, em oposição ao que foi observado no Estado e em Cabo Frio (Tabela 4.27).

Os resultados deste estudo mostram que nas duas cidades, os números de mortes masculinas causadas por vários tipos de cânceres excederam os esperados com base nos dados do Estado (Tabela 4.28). Em Angra dos Reis, ocorreram excessos de mortes masculinas por câncer de boca, esôfago, estômago, laringe, pele, bexiga e mieloma múltiplo nos dois períodos; por câncer de pâncreas no primeiro e por tumores de fígado, sistema nervoso central, linfomas não-Hodgkin e leucemias no segundo. O único excesso de óbitos significativo foi o decorrente de câncer de estômago ( $p < 0,05$ ), no período de 1985 a 2000.

Em Cabo Frio, a mortalidade por câncer de estômago, fígado, bexiga e sistema nervoso central foi maior do que a esperada nas duas etapas, a decorrente de tumores de boca na primeira e de próstata e “restante das neoplasias” na segunda. Nesta localidade, os excessos de óbitos foram significativos nos casos de câncer de fígado (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ) e no segundo período nos casos de câncer de estômago ( $p < 0,05$ ) e de próstata ( $p < 0,05$ ). Entre os municípios, a comparação estatística mostrou que as taxas de mortalidade por câncer de fígado ( $p < 0,05$ ), no primeiro período e a por câncer de próstata ( $p < 0,05$ ) no segundo foram significativamente menores em Angra dos Reis do que em Cabo Frio.

A mortalidade masculina por câncer de pulmão em Angra dos Reis foi significativamente menor do que a calculada com base nos dados do Estado (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ), o que não ocorreu na faixa etária mais jovem (Tabela 4.28). Considerando o número de anos necessários para desenvolver este câncer, estes dados indicam que o hábito de fumar cresceu entre os jovens residentes em Angra dos Reis.

Tabela 4.27 - Distribuição proporcional da mortalidade por tipos de neoplasias da população de 60 ou mais anos de idade, segundo o sexo, dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio e do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

Localização	Masculino						Feminino					
	Angra dos Reis		Cabo Frio		Estado		Angra dos Reis		Cabo Frio		Estado	
	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00	79/84	85/00
Boca	8,8	5,1	7,4	2,6	4,0	4,6	5,1	3,2	0,0	3,8	2,1	1,9
Esôfago	7,4	6,1	2,9	4,0	5,1	4,9	2,6	4,3	2,0	1,3	2,8	2,4
Estômago	22,1	20,1	19,1	15,8	16,6	12,3	23,1	10,6	17,6	11,7	12,4	8,8
Cólon	2,9	4,1	2,9	3,7	5,7	6,4	0,0	6,9	11,8	8,3	9,5	9,2
Fígado	2,9	5,1	11,8	6,6	4,0	3,6	10,3	5,3	19,6	7,9	5,0	4,0
Pâncreas	4,4	1,7	1,5	2,1	3,3	3,4	2,6	3,7	0,0	4,2	3,6	4,5
Laringe	5,9	4,4	2,9	3,2	3,5	3,6	0,0	1,6	0,0	0,0	0,8	0,7
Pulmão	7,4	13,7	17,6	18,2	19,9	21,0	10,3	5,3	7,8	9,6	6,6	8,1
Pele	1,5	1,0	0,0	0,3	1,1	0,6	0,0	1,1	0,0	2,1	1,0	0,5
Ossos	0,0	0,0	0,0	0,3	0,7	0,6	5,1	0,0	0,0	1,7	0,7	0,5
Mama	-	-	-	-	-	-	7,7	14,4	9,8	11,3	12,7	15,4
Colo uterino	-	-	-	-	-	-	10,3	2,1	0,0	2,5	4,0	3,7
Outras partes do útero	-	-	-	-	-	-	2,6	7,4	2,0	8,3	6,1	5,8
Ovário	-	-	-	-	-	-	2,6	1,6	2,0	1,3	2,6	3,2
Próstata	11,8	15,0	10,3	20,6	12,1	14,6	-	-	-	-	-	-
Bexiga	5,9	3,8	5,9	4,2	3,6	3,3	2,6	1,1	7,8	1,3	1,7	1,4
SNC	0,0	2,4	2,9	2,1	1,6	1,8	0,0	3,2	0,0	2,9	1,5	1,9
Linfomas não-Hodgkin	0,0	2,4	0,0	0,8	1,6	1,6	0,0	1,6	0,0	0,4	1,7	2,0
Mieloma múltiplo	2,9	1,0	0,0	0,0	0,8	0,9	2,6	1,1	2,0	0,0	1,0	1,4
Tireóide	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	2,6	0,0	0,0	0,4	0,7	0,3
Leucemias	1,5	2,4	1,5	1,1	1,7	1,9	2,6	1,6	3,9	1,7	2,0	2,1
Restante das neoplasias	14,7	11,6	13,2	14,5	14,5	14,8	7,7	23,9	13,7	19,6	21,4	22,0

**Tabela 4.28 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população masculina de 60 e mais anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM		79/84	85/00
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00	79/84	85/00
Boca	6	3,0	15	14,1	200,0	106,4	5	2,9	10	15,7	172,4	63,7	1,14	1,78
Esôfago	5	3,8	18	15	131,6	120,0	2	3,6	15	16,7	55,6	89,8	2,38	1,43
Estômago	15	12,3	59	37,9	122,0	155,7*	13	11,8	60	42,1	110,2	142,5*	1,10	1,17
Cólon	2	4,2	12	19,6		61,2	2	4	14	21,8	50,0	64,2	0,95	1,02
Fígado	2	3,0	15	11,2	66,7	133,9	8	2,9	25	12,5	275,9*	200,0*	0,24*	0,71
Pâncreas	3	2,5	5	10,5	120,0	47,6	1	2,3	8	11,7	43,5	68,4	2,86	0,74
Laringe	4	2,6	13	11,1	153,8	117,1	2	2,5	12	12,4	80,0	96,8	1,91	1,29
Pulmão	5	14,8	40	64,9	33,8*	61,6*	12	14,1	69	72,2	85,1	95,6	0,40	0,69
Ossos	0	0,5	0	2			0	0,5	1	2,2		45,5		
Pele	1	0,8	3	1,8	125,0	166,7	0	0,7	1	2,0		50,0		3,56
Próstata	8	9,0	44	44,9	88,9	98,0	7	8,6	78	50,0	81,4	156,0*	1,09	0,67*
Bexiga	4	2,7	11	10,3	148,1	106,8	4	2,5	16	11,4	160,0	140,4	0,95	0,82
SNC	0	1,2	7	5,4		129,6	2	1,1	8	6,0	181,8	133,3		1,04
Linfomas não-Hodgkin	0	1,2	7	5		140,0	0	1,1	3	5,6		53,6		2,77
Mieloma múltiplo	2	0,6	3	2,8	333,3	107,1	0	0,6	0	3,1				
Tireóide	0	0,2	0	0,4	0,0		0	0,2	0	0,4				
Leucemias	1	1,3	7	5,7	76,9	122,8	1	1,2	4	6,4	83,3	62,5	0,95	2,08
Restante das neoplasias	10	10,7	34	45,8	93,5	74,2	9	10,3	55	50,9	87,4	108,1	1,06	0,73

\*p<0,05 e \*\*p<0,01

**Tabela 4.29 - Números de óbitos observados (O) e estimados (E) com base nos dados de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, razões padronizadas de mortalidade (RPM) e riscos relativos (RR) referentes à mortalidade por tipos de neoplasias da população feminina de 60 e mais anos de idade dos municípios de Angra dos Reis e Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Localização	Angra dos Reis						Cabo Frio						RR	
	1979/1984		1985/2000		RPM		1979/1984		1985/2000		RPM			
	O	E	O	E	79/84	85/00	O	E	O	E	79/84	85/00	79/84	85/00
Boca	2	1,0	6	3,7	200,0	162,2	0	1,1	9	4,3		209,3*		0,82
Esôfago	1	1,3	8	4,9	76,9	163,3	1	1,4	3	5,6	71,4	53,6	1,07	3,28
Estômago	9	5,8	20	17,8	155,2	112,4	9	6,3	28	20,6	142,9	135,9	1,07	0,88
Cólon	0	4,4	13	18,6		69,9	6	4,8	20	21,5	125,0	93,0		0,8
Fígado	4	2,3	10	8,1	173,9	123,5	10,0	2,5	19	9,3	400,0*	204,3*	0,43	0,65
Pâncreas	1	1,7	7	9,1	58,8	76,9	0,0	1,8	10	10,5		95,2		0,86
Laringe	0	0,4	3	1,4		214,3	0,0	0,4	0	1,6				
Pulmão	4	3,1	10	16,4	129,0	61,0	4,0	3,3	23	18,9	121,2	121,7	1,07	0,54
Ossos	2	0,3	0	1,1	666,7*		0,0	0,3	4	1,3		307,7*		0,35
Pele	0	0,5	2	1,1		181,8	0,0	0,5	5	1,3		384,6*		0,49
Mama	3	5,9	27	31,0	50,8	87,1	5,0	6,4	27	35,8	78,1	75,4	0,64	1,23
Colo uterino	4	1,9	4	7,4	210,5	54,1	0,0	2,0	6	8,5		70,6		0,82
Outras partes do útero	1	2,9	14	11,7	34,5	119,7	1,0	3,1	20	13,6	32,3	147,1	1,07	0,86
Ovário	1	1,2	3	6,4	83,3	46,9	1,0	1,3	3	7,4	76,9	40,5	1,07	1,23
Bexiga	1	0,8	2	2,9	125,0	69,0	4,0	0,9	3	3,3	444,4*	90,9	0,27	0,82
SNC	0	0,7	6	3,9		153,8	0,0	0,8	7	4,5		155,6		1,06
Linfomas não-Hodgkin	0	0,8	3	4,0		75,0	0,0	0,9	1	4,6		21,7		3,69
Mieloma múltiplo	1	0,5	2	2,7	200,0	74,1	1,0	0,5	0	3,1	200,0		1,07	
Tireóide	1	0,3	0	0,7	333,3		0,0	0,4	1	0,8		125,0		
Leucemias	1	1,0	3	4,3	100,0	69,8	2,0	1,0	4	4,9	200,0	81,6	0,54	0,92
Restante das neoplasias	3	10,0	45	44,4	30,0*	101,4	7,0	10,8	47	51,4	64,8	91,4	0,46	1,18

\* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$

Assim como foi observado na mortalidade masculina, também ocorreram excessos de óbitos na mortalidade feminina das duas localidades.

No município de estudo (Tabela 4.29), as mortes femininas por câncer de boca, estômago e fígado ocorreram em maiores números do que os esperados em relação ao Estado, nos dois períodos. Na primeira fase, houve excessos de óbitos por câncer de pulmão, ossos, colo uterino, bexiga, tireóide e mieloma múltiplo e na segunda por tumores de esôfago, laringe, pele, outras partes do útero, sistema nervoso central e “restante das neoplasias”. Somente o excesso de mortes por tumores ósseos foi significativo ( $p < 0,05$ ).

No município controle (Tabela 4.29), a mortalidade feminina de 1979 a 1984 foi maior do que a esperada quando considerados os seguintes tipos de cânceres: cólon, mieloma múltiplo e leucemias. No segundo período os excessos foram devidos aos cânceres de outras partes do útero, sistema nervoso central e tireóide e nos dois períodos os decorrentes de estômago e pulmão. Os números de óbitos femininos foram significativamente maiores do que os esperados quando decorreram de câncer de fígado (1979-1984:  $p < 0,05$  e 1985-2000:  $p < 0,05$ ), bexiga (1979-1985:  $p < 0,05$ ), boca (1985-2000:  $p < 0,05$ ), ossos (1985-2000:  $p < 0,05$ ) e pele (1985-2000:  $p < 0,05$ ).

Em Angra dos Reis, nenhum óbito feminino por câncer de cólon foi notificado no primeiro período (Tabela 4.29). Considerando que houve excesso de câncer de fígado pode-se supor que este resultado seja consequência de classificação de metástase ou extensão do câncer primário como causa de morte.

**O câncer de bexiga foi proporcionalmente mais freqüente nesta faixa etária (Tabela 4.21) e foi mais comum em homem do que em mulheres, o que está de acordo com dados internacionais (Hankey et al., 1993; Parkin et al., 1997) e brasileiros (Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998). A mortalidade de homens e mulheres está diminuindo devido à detecção precoce e a melhoria dos métodos de tratamento. Em países industrializados, estima-se que os tumores de bexiga sejam responsáveis por menos de 2% dos óbitos por câncer. O fumo é a principal causa, sendo que nos países ocidentais cerca de 50% dos cânceres de bexiga masculinos e 30% dos femininos são atribuídos ao cigarro. A exposição ocupacional as aminas aromáticas (presente em tintas e agrotóxicos) e a infecção do trato urinário com *S. haematobium*, principalmente em mulheres, também aumentam o risco (Hankey et al., 1993, McCredie, 1994; Ministério da Saúde, 1996, 1997; Silverman & Morrisson, 1996).**

Os cânceres de outras partes do útero e de próstata também foram mais freqüentes neste grupo de idade, em conformidade com informações internacionais e nacionais (Tabela 4.27). O câncer de outras partes do útero acomete usualmente as mulheres a partir dos 60 anos de idade (Fundação Antonio Prudente, 1996; Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998; Tsien & Souhami, 1999) e o câncer de próstata é raro antes dos 40 anos de idade, mas a sua incidência

dobra em cada ano de vida subsequente (Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina, 1998; Ministério da Saúde, 1999; Hanriot & Salvajoli, 1999; UNSCEAR, 2000a).

Os excessos de mortes por câncer de estômago devem retratar o estilo de vida determinado pelo menor grau de urbanização das duas municipalidades há 40 anos atrás, em comparação com a região metropolitana do Rio de Janeiro.

Em Cabo Frio, os excessos significativos de óbitos por câncer de fígado, provavelmente refletem a baixa qualidade das informações declaradas nos atestados de óbitos, a qual pode ser inferida pelo grande número de mortes sem definição das causas. Em Angra dos Reis, os excessos de mortes por esta neoplasia também devem incluir erros na classificação do câncer primário como *causa mortis*, pois como a incidência e a mortalidade por câncer crescem à medida que aumenta a idade (Ministério da Saúde, 1996, 1997, 1999), pode-se supor que nesta faixa etária o número de atestados de óbitos preenchidos incorretamente também seja maior.

Ainda em Cabo Frio, o excesso significativo de óbitos femininos por câncer de bexiga ocorrido na primeira fase, provavelmente deveu-se a erros no preenchimento das declarações de óbitos. O fato de não ter havido nenhum óbito por câncer de colo uterino no mesmo período sustenta esta hipótese.

**Os excessos de mortes masculinas e femininas por tumores do sistema nervoso central também podem ser conseqüência de erros na classificação do câncer primário. Além da dificuldade de distinção entre tumores benignos e malignos, até 30% dos pacientes portadores de neoplasias malignas desenvolvem metástases para a região cerebral durante a evolução de sua moléstia (Salvajoli & Ferrigno, 1999).**

**Todos os excessos de óbitos, significativos ou não, além de incluírem classificações errôneas dos cânceres primários como determinantes das mortes, devem certamente retratar a pouca ou nenhuma disponibilidade de recursos para o tratamento de câncer nas populações dos municípios avaliados, em comparação com a população que o Estado representa. É sabido que a maioria dos idosos brasileiros não possui renda para ser assistido em clínicas particulares, pois o tratamento do câncer geralmente é custoso. Adicionalmente, a remoção de pacientes para as instituições especializadas e gratuitas depende dos familiares, que muitas vezes também não têm condições financeiras ou das ambulâncias dos serviços de saúde públicos, as quais nas pequenas cidades comumente não são suficientes para atender a demanda.**

**A ocorrência de maior número de excessos significativos de óbitos em Cabo Frio no período de 1985 a 2000, pode ser espelho do elevado fluxo migratório sucedido na década de 1990 do século passado, o qual foi o quinto**

maior entre as cidades fluminenses. No período entre 1991 e 2000 a taxa líquida de migração em Cabo Frio foi três vezes (3,84%) maior do que a verificada em Angra dos Reis (1,85%) e vinte vezes maior do que a observada no Estado (0,19%). Esta taxa expressa (em forma de porcentagem) o crescimento da população devido aos movimentos migratórios. Os municípios da baixada litorânea foram e são procurados por pessoas em busca de postos de trabalho devido à expansão da atividade turística e de veraneio, mas também por aposentados dos grandes centros urbanos, em busca de uma vida mais tranqüila (CIDE, 2002). Em consequência, a mortalidade desta faixa etária pode não estar verdadeiramente representando a mortalidade da população idosa que sempre residiu no município, mas a mortalidade de uma população que viveu mais tempo exposta aos fatores de risco associados ao câncer.

Os cânceres mais comuns em regiões de menor desenvolvimento (esôfago, boca, estômago e colo uterino) foram mais importantes em Angra dos Reis do que em Cabo Frio e no Estado. Esta diferença provavelmente reflete o fato de que no primeiro período, metade da população de Angra dos Reis ainda vivia em áreas rurais, enquanto que em Cabo Frio mais de 80% de seus habitantes já residia em domicílios urbanos.

Os dados referentes à mortalidade por neoplasias, aqui utilizados, certamente apresentam qualidade inferior aos das demais causas, em decorrência de dependerem não somente da cobertura e da qualidade dos serviços de diagnóstico, mas também dos critérios utilizados para a sua classificação. Contudo, os dados disponíveis indicam que a mortalidade por câncer em Angra dos Reis não sofreu, até o momento, nenhuma influência que possa ser atribuída à instalação da usina nuclear no município.

## 5 - CONCLUSÕES

A análise dos padrões de mortalidade por grupos de causas de Angra dos Reis e do Estado do Rio de Janeiro mostrou que, embora tenham exibido tendências semelhantes, no período de 1979 a 1984, as doenças ligadas ao subdesenvolvimento e a um menor grau de urbanização (doenças infecciosas e parasitárias e afecções originadas no período perinatal) foram mais importantes do que as enfermidades relacionadas à urbanização e ao desenvolvimento (neoplasias e doenças dos aparelhos circulatório e respiratório) na mortalidade do município, o que não ocorreu no Estado. A comparação estatística entre os números de óbitos notificados em Angra dos Reis e os esperados com base nos registros do Estado igualmente enfatizou a observação anterior, como está demonstrado nos quadros 5.1 e 5.2. Na urbe, as mortes por doenças relacionadas a fatores de risco impostos pela vida nas grandes cidades (urbanização, industrialização, poluição do ar, fumo, estresse etc.), tais como: doenças dos aparelhos circulatório e respiratório, causas externas e neoplasias foram, em várias ocasiões, significativamente menores do que as esperadas em relação ao Estado. Por outro lado, os números de óbitos decorrentes de “afecções originadas no período perinatal”, de anomalias congênitas e de DIP foram significativamente maiores do que os estimados pelos dados da população de referência. Os excessos significativos de mortes concentraram-se no primeiro período (com exceção dos óbitos por “afecções originadas no período perinatal”) e na faixa etária mais jovem, indicando que a assistência materno-infantil ainda é precária no município, tanto no aspecto preventivo (assistência pré-natal, vacinação e saneamento básico) como no curativo que muitas vezes depende de assistência especializada custosa e que oferece poucos leitos nas pequenas cidades (e.g. Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal). No período de 1985 a 2000, os padrões de mortalidade de Angra dos Reis foram semelhantes aos do Estado, mostrando que embora tenha ocorrido uma melhoria da qualidade de vida, o município ainda precisa aprimorar o atendimento materno-infantil prestado a sua população.

Quadro 5.1 - Mortalidade por grupos de causas em Angra dos Reis, cujos números de óbitos foram significativamente menores do que os esperados com base nos dados do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

Mortalidade	Grupo de Causa	Período
Bruta	Todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho circulatório	1979-1984 e 1985-2000
	Neoplasias	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho respiratório	1979-1984 e 1985-2000
	Outras causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas externas	1985-2000
	DIP	1985-2000
	Causas mal definidas	1985-2000
Masculina	Todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho circulatório	1979-1984 e 1985-2000
	Causas externas	1979-1984 e 1985-2000
	Neoplasias	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho respiratório	1979-1984 e 1985-2000
	Outras causas	1979-1984 e 1985-2000
	DIP	1985-2000
	Causas mal definidas	1985-2000
Feminina	Todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho circulatório	1979-1984 e 1985-2000
	Neoplasias	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho respiratório	1979-1984 e 1985-2000
	Outras causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas externas	1985-2000
	Masculina da população de 0 a 19 anos de idade	Causas externas

“continua”;

**“conclusão”**

Quadro 5.1 - **Mortalidade por grupos de causas em Angra dos Reis, cujos números de óbitos foram significativamente menores do que os esperados com base nos dados do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Mortalidade	Grupo de Causa	Período
Masculina da população de 20 a 59 anos de idade	Por todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho circulatório	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho digestivo	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho respiratório	1979-1984 e 1985-2000
	Outras causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas externas	1985-2000
	DIP	1985-2000
	Causas mal definidas	1985-2000
Feminina da população de 20 a 59 anos de idade	Por todas as causas	1979/1984 e 1985-2000
	D. do aparelho circulatório	1979/1984 e 1985-2000
	Neoplasias	1979/1984 e 1985-2000
	D. do aparelho respiratório	1979/1984 e 1985-2000
	D. do aparelho digestivo	1979-1984
	Causas mal definidas	1985-2000
População masculina de 60 e mais anos de idade	D. do aparelho respiratório	1979-1984 e 1985-2000
	Outras causas	1979-1984
	Por todas as causas	1985/2000
	Causas externas	1985/2000
	Causas mal definidas	1985/2000
População feminina de 60 e mais anos de idade	Causas mal definidas	1985/2000

Quadro 5.2 - **Mortalidade por grupos de causas em Angra dos Reis, cujos números de óbitos foram significativamente maiores do que os esperados com base nos dados do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

Mortalidade	Grupo de Causa	Período
<b>Bruta</b>	<b>Afec. origin. per. perinatal DIP</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000 1979-1984</b>
<b>Masculina</b>	<b>Afec. origin. per. perinatal</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000</b>
<b>Feminina</b>	<b>Afec. origin. per. perinatal DIP</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000 1979-1984</b>
<b>Masculina da população de 0 a 19 anos de idade</b>	<b>Afec. origin. per. perinatal</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000</b>
	<b>Por todas as causas</b>	<b>1979-1984</b>
	<b>DIP</b>	<b>1979-1984</b>
	<b>Anomalias congênitas</b>	<b>1979-1984</b>
	<b>Causas mal definidas</b>	<b>1979-1984</b>
<b>Feminina da população de 0 a 19 anos de idade</b>	<b>Por todas as causas</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000</b>
	<b>Afec. origin. per. perinatal</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000</b>
	<b>DIP</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000</b>
	<b>Causas externas</b>	<b>1979-1984</b>
	<b>Anomalias congênitas</b>	<b>1979-1984</b>
	<b>Outras causas</b>	<b>1979-1984</b>
<b>Masculina da população de 60 e mais anos de idade</b>	<b>Causas externas</b>	<b>1979-1984</b>
<b>Feminina da população de 60 e mais anos de idade</b>	<b>D. do aparelho circulatório</b>	<b>1985-2000</b>
	<b>D. do aparelho respiratório</b>	<b>1985-2000</b>

Como a maioria das diferenças (significativas ou não) entre a mortalidade por grupos de causas de Angra dos Reis e do Estado do Rio de Janeiro também foi observada na análise da mortalidade do município controle (Cabo Frio), os resultados deste trabalho apontam na direção de que os dados estaduais parecem refletir melhor os padrões e as tendências da mortalidade de grandes centros urbanos do que de ser uma média representativa das pequenas, médias e grandes cidades fluminenses, considerando que quase 80% da população do Estado do Rio de Janeiro está concentrada na região metropolitana do Rio de Janeiro.

Tendo em vista que, na segunda fase, a mortalidade por causas mal definidas de Angra dos Reis foi significativamente menor do que a esperada em relação ao Estado em várias das formas de análise das populações, pode-se inferir que

mortalidade por outros grupos de causas, além dos que já foram citados, também poderiam ter sido significativamente menores no município.

Ainda em relação à mortalidade por grupos de causas, os resultados deste trabalho mostraram que, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000, a distribuição proporcional das principais causas de morte em Angra dos Reis foi semelhante à de Cabo Frio, em todas as formas de agrupamento das populações (bruta, por sexo e por faixa etária segundo o sexo).

A comparação das taxas de mortalidade dos municípios evidenciou que os riscos relativos foram, de um modo geral, significativamente menores em Angra dos Reis, nas duas etapas do estudo, conforme está demonstrado no Quadro 5.3. Os riscos relativos que foram significativamente maiores em Angra dos Reis estão relacionados no Quadro 5.4.

Os resultados obtidos na avaliação da mortalidade por causas mal definidas indicam que os dados de Cabo Frio referentes às outras causas de mortalidade devem estar subestimados. Este fato não prejudicou o propósito deste estudo, pois nos dois períodos, as taxas de mortalidade de Cabo Frio foram geralmente maiores do que as de Angra dos Reis. Assim, caso os registros de óbitos de Cabo Frio tivessem qualidade semelhante aos de Angra dos Reis, as taxas de mortalidade dos grupos de causas mostrados no Quadro 5.4 talvez não tivessem sido significativamente maiores no município de estudo. Adicionalmente, outros riscos relativos poderiam ter sido significativamente menores em Angra dos Reis.

Quadro 5.3 - Riscos relativos significativamente menores em Angra dos Reis na avaliação da mortalidade por grupos de causas de Angra dos Reis e de Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

Mortalidade	Grupo de causa	Período
Bruta	Por todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas externas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho circulatório	<b>1985-2000</b>
	D.do aparelho respiratório	1985-2000
	DIP	1985-2000
	Outras causas	1985-2000
Masculina	Por todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas externas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	D.do aparelho respiratório	1979-1984
	D. do aparelho circulatório	1985-2000
	DIP	1985-2000
	Outras causas	1985-2000
Feminina	Por todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho circulatório	1979-1984
	DIP	1985-2000
	D.do aparelho respiratório	1985-2000
	Outras causas	1985-2000
Masculina da população de 0 a 19 anos de idade	Causas externas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	Por todas as causas	1985-2000
	DIP	1985-2000
	Outras causas	1985-2000

“continua”;

“conclusão”

Quadro 5.3 - Riscos relativos significativamente menores em Angra dos Reis na avaliação da mortalidade por grupos de causas de Angra dos Reis e de Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

<b>Mortalidade</b>	<b>Grupo de causa</b>	<b>Período</b>
Feminina da população de 0 a 19 anos de idade	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	Por todas as causas	1985-2000
	DIP	1985-2000
	D. do aparelho respiratório	1985-2000
Masculina da população de 20 a 59 anos de idade	Por todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas externas	1979-1984 e 1985-2000
	Outras causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho respiratório	1979-1984
	D. do aparelho circulatório	1985-2000
D. do aparelho digestivo	1985-2000	
Feminina da população de 20 a 59 anos de idade	Por todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	D. do aparelho digestivo	1979-1984
	D. do aparelho circulatório	1985-2000
	Outras causas	1985-2000
Masculina da população de 60 e mais anos de idade	Por todas as causas	1979-1984 e 1985-2000
	Causas mal definidas	1979-1984
Feminina da população de 60 e mais anos de idade	Causas mal definidas	1979-1984 e 1985-2000
	Por todas as causas	1979-1984

Entre os dois períodos, as tendências da mortalidade por grupos de causas das duas urbes também foram semelhantes. As divergências observadas podem ser pelo menos em parte justificadas pela redução da mortalidade por causas mal definidas em Cabo Frio, que certamente aumentou a precisão de suas taxas de mortalidade no segundo período.

**Quadro 5.4 - Riscos relativos significativamente maiores em Angra dos Reis na avaliação da mortalidade por grupos de causas de Angra dos Reis e de Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.**

<b>Mortalidade</b>	<b>Grupo de causa</b>	<b>Período</b>
<b>Masculina da população de 0 a 19 anos de idade</b>	<b>Afec. origin. per. perinatal</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000</b>
<b>Feminina da população de 0 a 19 anos de idade</b>	<b>Afec. origin. per. perinatal</b> <b>D. do aparelho respiratório</b> <b>Anomalias congênitas</b>	<b>1979-1984 e 1985-2000</b> <b>1979-1984</b> <b>1979-1984</b>
<b>Feminina da população de 60 e mais anos de idade</b>	<b>D. do aparelho circulatório</b>	<b>1985-2000</b>

As distribuições proporcionais da mortalidade bruta, por sexo e específica por sexo, segundo a faixa etária dos óbitos por neoplasias dos municípios e do Estado foram mais similares no segundo período. As diferenças identificadas na primeira etapa foram exacerbadas pelos pequenos números de óbitos registrados nas duas cidades e pela menor qualidade das informações oriundas dos dados do município controle, a qual foi evidenciada pelas elevadas freqüências de mortes por causas mal definidas e por tumores que são metástases ou extensões comuns de cânceres primários ou de diagnóstico mais complexo (fígado, bexiga, leucemias e tumores do sistema nervoso central). As distorções entre os municípios e entre estes e o Estado, no primeiro período, aumentaram à medida que os números de óbitos diminuíram na avaliação dos sexos por faixa etária. Apesar das distorções, verificou-se que as tendências da mortalidade decorrente das neoplasias mais freqüentes no Brasil foram semelhantes entre as urbes e que estas acompanharam as tendências observadas na mortalidade do Estado do Rio de Janeiro. Em consequência do pequeno número de óbitos registrados nos municípios no período de 1979-1984, as tendências da mortalidade devida aos tipos de cânceres mais raros não ficaram claras neste estudo. No Estado, ao contrário, as tendências mostraram-se

consistentes, pois em virtude do maior número de óbitos em 1979-1984, as variações da mortalidade entre os períodos foram homogêneas.

Os dados de mortalidade por tipos de neoplasias do Estado igualmente corroboraram a hipótese de que estes refletem mais os padrões de mortalidade das grandes cidades, pois no primeiro período os tipos de cânceres mais comumente registrados em regiões de maior desenvolvimento já apareceram com maior destaque na mortalidade estadual do que na dos municípios: pulmão, mama, cólon e próstata (Ministério da Saúde, 1997, 2002). Em Angra dos Reis, mesmo no período de 1985 a 2000, a frequência de cânceres mais comuns em regiões de menor desenvolvimento (estômago, esôfago, boca e colo uterino) foi maior do que em Cabo Frio e no Estado (Ministério da Saúde, 1997, 2002). Esta diferença entre os municípios provavelmente reflete o fato de que no primeiro período, metade da população de Angra dos Reis ainda vivia em áreas rurais, enquanto que em Cabo Frio mais de 80% de seus habitantes já residia em domicílios urbanos.

A mortalidade bruta por tipos de neoplasias de Angra dos Reis foi consistentemente menor do que a estimada segundo a população de referência. Os excessos de óbitos por câncer de estômago, ossos e mieloma múltiplo observados em 1979-1984, não foram significativos. Em contraste, a mortalidade por tumores de cólon, pulmão e mama e restante das neoplasias foi significativamente menor do que a esperada antes e depois do funcionamento da usina nuclear. Ainda foram significativamente menores do que os estimados, os números de mortes decorrentes de leucemias, linfomas não-Hodgkin e de tumores do sistema nervoso central, na primeira etapa; de mieloma múltiplo e de câncer de pâncreas, próstata e ovário na segunda. Destas neoplasias citadas, as leucemias, os tumores de cólon, mama e pulmão estão comprovadamente relacionados com a exposição à radiação ionizante (UNSCEAR, 2000a).

**A avaliação da mortalidade de Angra dos Reis por sexo e por faixa etária segundo o sexo confirmou os achados da mortalidade bruta, conforme os dados apresentados no Quadro 5.5.**

**Outrossim, alguns tipos de cânceres produziram excessos não significativos de óbitos, principalmente no grupo de idade de 60 e mais anos de idade, quando a incidência e a mortalidade por neoplasias são maiores (Ministério da Saúde, 1996, 1997, 1999, 2002). Tendo em vista que os excessos de óbitos também ocorreram no município controle, estes resultados enfatizam que principalmente nas cidades do interior brasileiro, o diagnóstico do câncer ainda é tardio e que a disponibilidade de tratamento é mais deficiente do que nas grandes cidades. Sustentam esta observação os excessos de mortes por neoplasias que podem ser tratadas com sucesso**

quando diagnosticadas precocemente (boca, esôfago, laringe, colo de útero, outras partes do útero, pele, ossos, tireóide e bexiga), mesmo no grupo no grupo de idade entre 20 e 59 anos (Salvajoli et al., 1999). Os únicos excessos significativos de óbitos em Angra dos Reis decorreram dos tumores de ossos na análise da mortalidade feminina de 1979-1984, de laringe, na mortalidade de mulheres entre 20 e 59 anos de 1985-2000 e de estômago, na mortalidade masculina e de homens entre 20 e 59 e com 60 e mais anos de idade de 1985-2000.

Quadro 5.5 - Mortalidade por tipos de neoplasias em Angra dos Reis, cujos números de óbitos foram significativamente menores do que os esperados com base nos dados do Estado do Rio de Janeiro, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

Mortalidade	Grupo de causa	Período
Masculina	Pulmão	1979-1984 e 1985-2000
	Restante das neoplasias	1979-1984 e 1985-2000
	SNC	1979-1984
	Cólon	1985-2000
	Próstata	1985-2000
Feminina	Cólon	1979-1984 e 1985-2000
	Restante das neoplasias	1979-1984 e 1985-2000
	Estômago	1985-2000
	Pâncreas	1985-2000
	Pulmão	1985-2000
	Mama	1985-2000
Ovário	1985-2000	
Masculina da população de 20 a 59 anos de idade	Restante das neoplasias	1979-1984
Feminina da população de 20 a 59 anos de idade	Mama	1985-2000
Masculina da população de 60 e mais anos de idade	Pulmão	1979-1984 e 1985-2000
Feminina da população de 60 e mais anos de idade	Restante das neoplasias	1979-1984

Os tumores de laringe não estão relacionados com exposição à radiação ionizante, mas com o tabagismo e por esta razão são mais frequentes em homens do que em mulheres (Faria & Ferramoça, 1999, UNSCEAR, 2000a). O excesso significativo de mortes indica que o hábito de fumar entre as mulheres de Angra dos Reis inicia-se em idade precoce e que o diagnóstico é deficiente, pois é feito quando o tumor já não pode ser tratado com eficiência. O câncer de estômago é duas vezes mais comum em homens do que em

mulheres (Novaes, 1999). Todavia, o estudo dos sobreviventes japoneses mostrou que o câncer de estômago decorrente de exposição à radiação ionizante produziu excesso de risco relativo por Sv maior para as mulheres do que para os homens e que a relação dose-resposta é linear (UNSCEAR, 2000a). Como a mortalidade feminina por câncer de estômago do período de 1985 a 2000, foi significativamente menor do que a esperada com base nos dados fluminenses, pode-se concluir que estes excessos não devem estar relacionados com as operações de rotina da usina nuclear (já que os homens e as mulheres que vivem em Angra dos Reis estão igualmente expostos), mas sim do estilo de vida do município, considerando que a cerca de duas décadas atrás, a maioria da população ainda vivia predominantemente em áreas rurais, onde os hábitos alimentares impõem uma maior exposição aos fatores de risco associados a esta enfermidade (Novaes, 1999).

A comparação das taxas de mortalidade dos municípios mostrou que os riscos relativos foram significativamente menores em Angra dos Reis na avaliação da mortalidade decorrente dos tumores malignos descritos no Quadro 5.6.

Os riscos relativos foram significativamente maiores em Angra dos Reis, apenas na segunda etapa, quando foram comparadas as taxas de mortalidade por tumores de estômago (masculina) e de outras partes do útero (feminina) da faixa etária de 20 a 59 anos. Entretanto, estes resultados podem ser questionáveis, visto que a elevada freqüência de mortes por causas mal definidas e por cânceres que são metástases ou extensões comuns de tumores primários indica que os dados de Cabo Frio devem estar subestimados.

Quadro 5.6 - Riscos relativos significativamente menores em Angra dos Reis, na avaliação da mortalidade por tipos de neoplasias de Angra dos Reis e de Cabo Frio, nos períodos de 1979 a 1984 e 1985 a 2000.

Mortalidade	Grupo de causa	Período
Bruta	Fígado	1979-1984 e 1985-2000
	Leucemias	1979-1984
	Pulmão	1985-2000
	Próstata	1985-2000
Masculina	Fígado	1985-2000
	Pulmão	1985-2000
	Próstata	1985-2000

Feminina	Fígado	1979-1984
	Cólon	1979-1984
Masculina da população de 20 a 59 anos de idade	Restante das neoplasias	1979-1984
	Fígado	1985-2000
Feminina da população de 20 a 59 anos de idade	Mama	1985-2000
Masculina da população de 60 e mais anos de idade	Fígado	1979-1984
	Próstata	1985-2000

Os dados referentes à mortalidade por neoplasias, aqui utilizados, certamente apresentam qualidade inferior aos das demais causas, em decorrência de depender não somente da cobertura e da qualidade dos serviços de diagnóstico, mas também dos critérios adotados para a sua classificação (Ministério da Saúde, 1997, 1998, 1999, 2002). No Brasil, não é raro um paciente ser tratado de tuberculose pulmonar ou de pneumonia de repetição, baseando-se exclusivamente em estudos radiológicos ou de semiologia clínica, e o mesmo paciente morrer com quadro de sepse, tendo, no entanto, um tumor de pulmão não diagnosticado. Estudos analisando o retardo e o erro diagnósticos encontrados em centrais de triagem de hospitais universitários ou em centros de referência demonstram claramente que o índice de suspeita para tumores malignos, do médico em geral no Brasil, é muito baixo: o retardo médio de diagnóstico da presença de tumor maligno de pulmão, por exemplo, é de sete meses, tempo suficiente para o paciente desenvolver metástases sistêmicas ou falecer de complicações relacionadas ao tumor de base. Estas imprecisões levam concebivelmente a subestimar o número real de pessoas com câncer nos diversos órgãos, assim como a mortalidade decorrente de neoplasias. No Brasil, as taxas de incidência e de mortalidade são determinadas com base nas informações dos atestados de óbitos de pessoas falecidas e o Ministério da Saúde estima uma cobertura global de informações documentadas de menos de 75% do território nacional, sendo próxima de 100% nos Estados do Sul e do Sudeste (Young, 1999). Portanto, os dados deste trabalho ainda devem subestimar a realidade, pois entre os óbitos por causas mal definidas não se pode dimensionar o possível sub-registro de câncer (Ministério da Saúde, 1999).

Os resultados desta análise mostraram que, após a instalação da usina nuclear, em Angra dos Reis as alterações verificadas nos padrões de mortalidade (por grupos de causas e por tipos de neoplasias) de sua população foram compatíveis com as que ocorreram no Estado do Rio de Janeiro e em Cabo Frio, um município com características populacionais e sócio-econômicas semelhantes, mas que não possui usina nuclear. A mortalidade bruta e por sexo decorrente de câncer, preocupação da população de Angra dos Reis que motivou este estudo, foi significativamente menor do que a esperada segundo os padrões de mortalidade do Estado do Rio de Janeiro, antes e depois do funcionamento da usina nuclear.

Contudo, no futuro, novos estudos devem ser realizados, pois com exceção das leucemias, os cânceres relacionados com a exposição às baixas doses de radiações ionizantes possuem um período de latência superior ao tempo de funcionamento da usina em Angra dos Reis (UNSCEAR, 2000a).

## BIBLIOGRAFIA

AAPM - American Association of Physicists in Medicine. A Primer on low-level ionizing radiation and its biological effects. 3rd ed. New York: American Institute of Physics. **AAPM Report N° 18**, 1986: 1-103.

Abrahamson S, Tawn EJ. Risk of stillbirth in offspring of men exposed to radiation radiation. **J Radiol Prot** 2001; 21: 133-144.

Akiba S, Sun Q, Tao Z. Infant leukemia mortality among the residents in high-background-radiation areas in Guangdong, China. In: Wei L et al., eds. **High Levels of Natural Radiation 96: Radiation Dose and Health Effects**. Amsterdam: Elsevier, 1997: 255-262.

Alavanja MCR, Lubin JH, Mahaffey JA et al. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. **Am J Public Health** 1999; 89: 1042-1048.

Albert RE, Shore RE, Harley N et al. Follow-up studies of patients treated by X-ray epilation for *Tinea capitis*. In: Burns FJ, Upton AC, Silini G, eds. **Radiation Carcinogenesis and DNA Alterations**. New York: Plenum, 1986: 1-25.

Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. **Science** 1983; 221: 1256-1264.

Ames BN, Gold LS. Chemical carcinogenesis: too many rodent carcinogens. **Proc Natl Acad Sci** 1990; 87: 7772-7776.

Ames, BN. Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous and exogenous factors. **Environ Mol Mutag** 1989; 14 (suppl 16): 66-77.

Ames BN, Profet M, Gold L. Dietary pesticides (99,9% all natural). **Proc Natl Acad Sci USA** 1990; 87: 7777-7781.

Arlett CF, Harcourt SA, Lehmann AR et al. Studies of a new case of *Xeroderma pigmentosum* (XP3BR) from complementation group G with cellular sensitivity to ionizing radiation. **Carcinogenesis** 1980; 1: 745-751.

Au KG, Clark S, Miller JH et al. *Escherichia coli* mut Y gene encodes an adenine glycosylase active on G-A mispairs. **Proc Natl Sci USA** 1989; 86:8877-8881.

Auvinen A, Mäkeläinen L, Hakama M et al. Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. **J Natl Cancer Inst** 1996; 88: 966-972.

Awa AA, Honda T, Neriishi S et al. Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors: Hiroshima and Nagasaki. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. **RERF TR 21-88**, 1989: 1-20.

Axelson O, Sundell L. Mining, lung cancer and smoking. **Scand J Work Environ Health** 1978; 4: 46-52.

Bailar JC, Young JL. Oregon Malignancy pattern physiographically and radioisotope storage. **Publ Health Rep** 1966; 81: 311-317.

Baraldi HE, Soares CR, Oliveira Filho RS. Tumores do Esôfago. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 565-582.

Baverstock KF, Papworth DG. The UK radium luminiser survey. In: Taylor DM, Mays CW, Gerber GB et al., eds. **Risks from Radium and Thorotrast**. London: British Institute of Radiology Report 21, 1989: 72-76.

Baverstock KF, Papworth DG. The UK radium luminiser survey: significance of a lack of excess leukaemia. **Strahlentherapie** 1986; 80 (suppl): 22-26.

Baverstock KF, Papworth DG, Vennart J. Risks of radiation at low doses rates. **Lancet** 1981; i: 430-433.

Baverstock KF. WHO calls for more aid to help child thyroid victims. Geneva: United Nations - Department of Humanitarian Affairs. **DHA News Focus: Chernobyl No visible end to the menace** 1995; Sept/Oct (no 16): 9-11.

Bedford JS. Sublethal damage, potentially lethal damage and chromosomal aberrations in mammalian cells exposed to ionizing radiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991; 21: 1457-1469.

Belford FA, Salvajoli JV, Maia MAC. Tumores de Pele. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 299-334.

Belli JA, Dicus GJ, Bone FJ. Radiation response of mammalian tumor cells: I. Repair of sublethal damage *in vivo*. **JNCI** 1967; 38: 673-682.

Belli JA, Shelton M. Potentially lethal radiation damage: Repair by mammalian cells in culture. **Science** 1969; 165: 490-492.

Benchimol S, Minden MD. Viruses, Oncogenes. and Tumor Suppressor Genes. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**. 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 79-105.

Berdal KG, Johansen RF, Seeberg E. Release of normal bases from intact DNA by a native DNA repair enzyme. **EMBO J** 1998; 17: 363-367.

Birchall A. Radon experts concentrate in Japan. **Radiol Prot Bull** 1998; 203: 25-28.

**Bishop, JF. The molecular genetics of cancer. Science 1987; 235: 305-311.**

Bithell JF. Epidemiological studies of children irradiation *in utero*. In: Baverstock KF, Stather JW, eds. **Low Dose Radiation: Biological Bases of Risk Assessment**. London: Taylor & Francis, 1989: 77-87.

Black RJ, Urquhart JD, Kendrick SW et al. Incidence of leukaemia and other cancers in birth and schools cohorts in the Dounreay area. **Br Med J** 1992; 304: 1401-1405.

Blot WJ. Growth and development following prenatal and childhood exposure to atomic radiation. **J Radiat Res** 1975; 16 (suppl): 82-88.

Blot WJ, Harrington JM, Toledo A et al. Lung cancer after employment in shipyards during World War II. **New Engl J Med** 1978; 299: 620-624.

Blot WJ, Xu ZY, Boice JD et al. Indoor radon and lung cancer in China. **J Natl Cancer Inst** 1990; 82: 1025-1030.

**Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. Int J Cancer 1989; 43: 554-559.**

Boice Jr JD, Blettner M, Kleinerman RA et al. Radiation dose and breast cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. **I J Cancer** 1989; 44: 7-16.

Boice Jr JD, Blettner M, Kleinerman RA et al. Radiation dose and leukaemia risk in patients treated for cancer of the cervix. **J Natl Cancer Inst** 1987; 79: 1295-1311.

Boice Jr JD, Day NE, Andersen A et al. Second cancer risk following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. **J Natl Cancer Inst** 1985; 74: 955-975.

Boice Jr JD, Engholm G, Kleinerman RA et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. **Radiat Res** 1988; 116: 3-55.

Boice Jr JD, Preston DL, Davis FG et al. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. **Radiat Res** 1991; 125: 214-222.

Boice Jr JD. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. **Cancer Res** 1992; 52: 5489-5491.

\_\_\_\_\_. Study of health effects in areas of high background radiation in China. **J Radiol Prot** 2002; 22 (1): 102-104.

Bordryn M. Discovery of radioactivity, polonium and radium. **Radiol Prot Bull** 1998; 205: 7-11.

Borek C, Hall EJ, Rossi HH. Malignant transformation in cultured hamster embryo cells produced by X-rays, 460-Kev monoenergetic neutrons and heavy ions. **Cancer Res** 1978; 38: 2997-3005.

Bouffler S. Genetics of sensitivity to ionizing radiation. **Radiol Prot Bull** 1997; 190: 18-21.

Bourguet P, Raoul JL. Radioterapia em Medicina Nuclear. Parte E. Tratamento dos Tumores Primitivos de Fígado: Posição da Radioterapia Interna. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 1232-1234.

Bradley J, Edwards A, Harrison JR et al. Risks in the womb 1. **Radiol Prot Bull** 1997; 190: 4.

Brasil. Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina. **Registro Hospitalar de Câncer 1996**. Florianópolis: Fundação de Apoio Hemosc e Cepon - FAHECE, 1998: 3-47.

Brasil. Fundação Antonio Prudente. Hospital A C Camargo. Centro de Pesquisas. **Registro Hospitalar de câncer – estatística de 1994**. Vol 1. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1996: 5-53.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Programa de Oncologia (Pro-Onco). **Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro: Pro-Onco/NUTES, 1990: 3-157.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer – INCa. Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco. **Controle do Câncer. Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço**. 2a ed. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1993: 13-46.

\_\_\_\_\_. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998**. Pro-Onco / INCa, 1998: 5-17.

\_\_\_\_\_. **O Problema do Câncer no Brasil**. 4a ed. Rio de Janeiro: INCa / Pro-Onco, 1997: 5-52.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCa. Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária do Câncer - Contapp. **Falando sobre Câncer e seus Fatores de Risco**. Rio de Janeiro: INCa, 1996: 8- 82.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCa. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999**. Rio de Janeiro: INCa, 1999: 5-21.

\_\_\_\_\_. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil e no Estado do Rio de Janeiro 2001**. Rio de Janeiro: INCa, 2001: 5-47.

\_\_\_\_\_. **Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 2002**. Rio de Janeiro: INCa, 2002: 17-87.

Brent R. Radiation Effects on the Developing Embryo. In: **Proceedings of a Conference - Know Effects of Low-Level Radiation Radiation Exposure. Health Implications of the TMI Accident - April 1979.** US Department of Health Education and Welfare. Public Health Service. National Institutes of Health Publication No 80-2087, 1980: 61-104.

Burlakova EB, Naiditch VI, Reitan JB. Radiobiological Consequences of Nuclear Accidents: Contamination, Radioecology, Radiobiology and Health (Editorial). **Radiat Prot Dos** 1995; 62 (112): ix-x.

**Burmeister LF, Everett GD, van Lier SF et al. Selected cancer mortality and farm practices in Iowa. Am J Epidemiol 1983; 118: 72-77.**

Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt Jr. EM, Boone JM. **The Essential Physics of Medical Imaging.** Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 1-742.

Bushong SC. **Radiation Protection.** New York: McGraw-Hill, 1998: 1-143.

Byrne J, Boice Jr JD, Robison LL et al. Genetic disease en offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. **Am J Hum Genet** 1998; 62:45-52.

Canary PC, Almeida CEV. A radioterapia do colo de útero no Brasil. **Rev Bras Cancerol** 1998; 44(2): 101-107.

Cantor KP, Blair A Everett G et al. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. **Cancer Res** 1992; 52: 2447-2455.

Carnes BA, Groer PG, Kotek TJ. Radium dial workers: issues concerning dose response and modeling. **Radiat Res** 1997; 147: 707-714.

Caron RM, Nagasawa H, Yo Y, et al. Evidence for a role for genomic instability in radiation-induced mutagenesis. **Radiat Oncol Invest** 1997; 5: 119-123.

Carvalho AB. Reminiscences of Goiânia ten years late: the psychological effects. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997.** Vienna: IAEA, 1998: 125-130.

Cattanach BM, Burtenshaw MD, Rasberry C et al. Large deletions and others gross forms of chromosome imbalance compatible with viability and fertility in the mouse. **Nature Genet** 1993; 3: 56-61.

Chadwick KH, Leenhouts HP, Brugmans MJP. A contribution to the linear no-threshold discussion. **J Radiol Prot** 2003; 23(1): 53-77.

Chambers AF, Hill RP. Progression and Metastasis. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology.** 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 219-239.

Chameaud J, Masse R, Lafuma J. Influence of radon daughter exposure at low doses on occurrence of lung cancer in rats. **Radiat Prot Dosim** 1984; 7: 385-388.

**Chaundhry MA, Weinfeld M. Reactivity of apurinic/aprimidinic endonuclease and *Escherichia coli* exonuclease III with bistranded abasic sites in DNA.** J Biol Chem 1997; 272: 15650-15655.

\_\_\_\_\_. The action of *Escherichia coli* endonuclease III on multiply damaged sites of DNA. **J Mol Biol** 1995; 249: 914-922.

**Chaves EG. Societal representations on the accident with caesium-137.** In: Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997. Vienna: IAEA, 1998: 239-244.

Chen D, Wei L. Chromosome aberration, cancer mortality and hormetic phenomena among inhabitants in areas of high background radiation in China. **J Radiat Res** 1991; 32 (suppl 2): 46-53.

Chen SY, Hayes RB, Liang SR et al. Mortality experience of haematite mineworkers in China. **Br J Ind Med** 1990; 47: 175-181.

CIDE - Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro. Governo do Estado do Rio de Janeiro. Secretaria de Estado de Planejamento, Desenvolvimento Econômico e Turismo. **Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro 2002**. Vol 18. Rio de Janeiro: CIDE, 2004.

CIDE - Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro. Governo do Estado do Rio de Janeiro. Secretaria de Estado de Planejamento e Controle. **Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro 1989**. Vol 6. Rio de Janeiro: CIDE, 1990.

\_\_\_\_\_. **Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro 1990/91**. Vol 7/8. Rio de Janeiro: CIDE, 1992.

\_\_\_\_\_. **Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro 1993/94**. Vol 11/12. Rio de Janeiro: CIDE, 1995.

\_\_\_\_\_. **Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro 1995/96**. Vol 12/13. Rio de Janeiro: CIDE 1997.

\_\_\_\_\_. **Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro 1997**. Vol 14. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro: CIDE 1998.

\_\_\_\_\_. **Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro 1998**. Vol 15. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro: CIDE 1999.

Clapp RW, Cobb WS, Chan CK et al. Leukaemia near Massachusetts nuclear power plant. **Lancet** 1987; ii: 1324-1325.

Clarke Binns DA. Goiânia 1987: Searching for Radiation. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997**. Vienna: IAEA, 1998: 217-222.

**Clarke EA, McLaughlin J, Anderson TW**. Childhood leukaemia around Canadian nuclear facilities - Phase 1. Final Report. **Ottawa, Ontario: Atomic Energy Control Board INFO-03000 (May), 1989**.

Clarke EA, McLaughlin J, Anderson TW. **Childhood leukaemia around Canadian nuclear facilities - Phase 2. Final Report.** Ottawa, Ontario: Atomic Energy Control Board, 1991.

Cohen BL. A pool of radiation health scientists. **Health Phys** 1986; 50 (5): 693-694.

\_\_\_\_\_. A test of the linear no-threshold theory of radiation carcinogenesis. **Environ Res** 1990; 53: 193-220.

\_\_\_\_\_. Test of the linear no-threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. **Health Phys** 1995; 68: 157-174.

Cohen BL, Colditz GA. Tests of the linear no-threshold theory for lung cancer induced by exposure to radon. **Environ Res** 1994; 64: 65-89.

Coles P. UNESCO community centers help victims come to terms. Geneva: United Nations - Department of Humanitarian Affairs. **DHA News Focus: Chernobyl No visible end to the menace** 1995; Sept/Oct (no 16): 14-16.

Colgan PA. **Exposure to Radon in Spain: A General Review.** Madrid: Ciemat/Instituto de Medio Ambiente, 1995: 1-198.

Colgan T. Radon policy around the world. **Radiol Prot Bull** 1996; 181: 12-13.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. **Lancet** 1996; 347: 1713-1727.

Collins DL, Carvalho AB. The Goiânia 137Cs radiation accident: psychological, behavioral and neuroendocrine chronic stress indices. **Behavioral Med** 1993; 18 (winter): 4.

Collins DL. Coping with chronic stress at Three Mile Island: psychological and biochemical evidence. **Health Psychol** 1983; 2: 149-166.

\_\_\_\_\_. Coping with chronic stress at Three Mile Island: psychological relation to proximity to nuclear installations, 1969-1978. **Br J Cancer** 1989; 59: 476-485.

Cologne JB, Tokuoka S, Beebe GW et al. Effects of radiation on incidence of primary liver cancer among bomb survivors. **Radiat Res** 1999; 152: 364-373.

**COMARE - Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment Fourth report.** The incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, west Cumbria: further studies and an update of the situation since the publication of the Black Advisory Group in 1984 (**Chairman: Professor BA Bridges**) **Wetherby: Department of Health, 1996.**

Cook- Mozaffari PJ, Ashwood FL, Vincent T et al. Cancer Incidence and Mortality in the Vicinity of Nuclear Installations in England and Wales, 1959-80. London: Her Majesty's Stationary Office. **Studies on Medical Population Subjects N° 51**, 1987.

Cook-Mozaffari PJ, Darby SC, Doll R. Cancer near potential sites of nuclear installations. **Lancet** 1989; ii: 1145-1147.

Cook- Mozaffari PJ, Darby SC, Doll R et al. Geographical variation in mortality from leukaemia and others cancers in England and Wales in relation to proximity to nuclear installations 1969-1978. **Br J Cancer** 1989; 59: 476-485.

Cooper PK, Nospikel T, Clarkson SG et al. Defective transcription-coupled repair of oxidative base damage in cockayne syndrome patients from XP group G. **Science** 1997, 275: 990-993.

Correa P, Chen VW. Gastric Cancer. In: Doll R et al., eds. **Cancer Surveys. Trends in Cancer Incidence and Mortality**, vol 19/20. London: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Imperial Cancer Research Fund, 1994: 55-76.

Cosset J-M. Radium in medicine. **Radiol Prot Bull** 1998; 205: 11-14.

Cox R. Cancer susceptibility genes and molecular carcinogenesis. **Radiol Prot Bull** 1996; 180: 24-26.

Cox R. Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis. **Int J Radiat Biol** 1994; 65: 57-64.

Craft AW, Parker L, Openshaw S et al. Cancer in young people in the north of England, 1968-85. Analysis by census wards. **J Epidemiol Community Health** 1993; 47: 109-115.

Crocker M. Radon campaigns: a local authority perspective. **Radiol Prot Bull** 1996; 181: 21-22.

Crump KS, Ng TK, Cuddihy RG. Cancer incidence patterns in the Denver metropolitan area in relation to the Rocky Flats plant. **Am J Epidemiol** 1987; 126:127-135.

Curtis SB. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation: a unified repair model. **Radiat Res** 1986; 106: 252-270.

**Cuzik J, Stavola B. Multiple myeloma: a case-control study. Br J Cancer 1988; 57: 516-520.**

**Darby S, Whitley E, Howe GR et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. J Natl Cancer Inst 1995; 87:378-384.**

Darby S, Whitley E, Silcocks P et al. Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in southwest England: a case-control study. **Br J Cancer** 1998a; 78: 394-408.

Darby S, Whitley E, Silcocks P et al. Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in southwest England: a case-control study. **Radiol Prot Bull** 1998b; 204:11-13.

Darby SC, Doll R. Fallout, radiation doses near Dounreay, and childhood leukaemia. **Br Med J** 1987; 294: 603- 607.

Davidson LM. Stress and control related problems at Three Mile Island. **J Appl Soc Psychol** 1982; 12: 349-359.

Davis FG, Boice Jr JD, Hrubec Z et al. Cancer mortality in a radiation exposed cohort of Massachusetts fluoroscopy patients. **Cancer Res** 1989; 49: 6130-6136.

Dedhar S, Hannigan GE, Rak J et al. The Extracellular Environment and Cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**. 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 197-218.

Delongchamp RR, Mabuchi K, Yasuhiko Y et al. Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed *in utero* or as young children, October 1950 - May 1992. **Radiat Res** 1997; 147: 385-395.

de Villiers AJ, Windish JP. Lung cancer in a fuorspar mining community. I. Radiation, dust and mortality experience. **Br J Indust Medicine** 1964; 21 (2): 94-109.

Devine RT, Chaput RL. Low Level Effects. In: Conklin JJ, Walker R, eds. **Military Radiobiology**. Orlando: Academic Press, 1987: 379-391.

Diamond EL, Schmerler H, Lilienfeld AM. The relationship of intra-uterine radiation to subsequent mortality and development of leukaemia in children. A prospective study. **Am J Epidemiol** 1973; 97: 283-313.

Dianov G, Price A, Lindhal T. Generation of single-nucleotide repair patch following excision of uracil residues from DNA. **Mol Cell Biol** 1992; 12: 1605-1612.

Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. **J Natl Cancer Inst** 1981; 66: 1191-1308.

Doll R. Radiation's hazards: 25 years of collaborative research. **Br J Radiol** 1981; 54: 179-86.

\_\_\_\_\_. Risks from radon. **Radiat Prot Dosim** 1992; 42(no 3): 149-153.

\_\_\_\_\_. Weak associations in epidemiology. **Radiol Prot Bull** 1997; 192: 10-15.

Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. **Br J Radiol** 1997; 79: 130-139.

Dousset M. Cancer mortality around La Hague nuclear facilities. **Health Phys** 1989; 56: 875-884.

Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood Cancer. In: Doll R et al., eds. **Cancer Surveys. Trends in Cancer Incidence and Mortality**, vol 19/20. London: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Imperial Cancer Research Fund, 1994: 493-517.

Draper GJ, Little MP, Sorahan T et al. Cancer in the offspring of radiation workers. **Radiol Prot Bull** 1997; 196: 7-11.

Driscoll C, Edwards A, Harrison JR et al. Familial cancer. **Radiol Prot Bull** 1996; 174: 6.

Duclos M, Souhami L. Tumor de Bexiga, Rim e Ureter. Parte A. Bexiga. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 601-624.

Dunster HJ. Society for Radiological Protection – 40 years on from 1963. **J Radiol Prot** 2003; 23 (2): 143-156.

Edling C, Kling H, Axelson O. Radon in homes – a possible cause of lung cancer. **Scand J Work Environ** 1984; 10: 25-34.

Edwards A. Radiation causes chromosomal aberrations – but how? **Radiol Prot Bull** 1996; 175: 29-32.

Eisenbud M. **Environmental Radioactivity from Natural, Industrial, and Military Sources**. 3rd ed. New York: Academic Press, 1987: 9-47.

Elkind MM, Sutton-Gilbert H, Moses HB, et al. Radiation response of mammalian cells in culture: V. Temperature dependence of the repair of X-ray damage in surviving cells (aerobic and hypoxic). **Radiat Res** 1965; 25: 359-376.

**Enstrom JE. Cancer mortality patterns around the San Onofre nuclear power plant.** Am J Public Health **1983; 73: 83-92.**

Evans HH, Mencl J, Horng M-F et al. Locus specificity in the mutability of L5178Y mouse lymphoma cells: the role multilocus lesions. **Proc Natl Acad Sci USA** 1986; 83: 4379-4383.

Evans HJ. Leukaemia and radiation. **Nature** 1990; 345: 16-17.

Ewings PD, Bowie C, Phillipps MJ et al. Incidence of leukaemia in young people in the vicinity of Hinckley Point nuclear power station, 1959-86. **Br Med J** 1989; 299: 289-293.

Fadeley RC. Oregon malignancy pattern physiographically related to Hanford Washington radioisotope storage. **J Environ** 1965; 27: 883-897.

Faria SL, Cosset JM, Vassalo J. Linfomas Malignos. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 839-864.

Faria SL, Ferramola RB. Câncer de Cabeça e Pescoço. Parte D. Laringe. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 399-410.

Faria SL, Leite MTT. Tumor de Mama. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 819-838.

Ferrigno R, Salvajoli JV. Tumores do Sistema Nervoso Central do Adulto. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 865-922.

Fields C, Adams MD White O et al. How many genes in the human genome? **Nature Genet** 1994; 7: 345-346.

Fogaroli RC & Carvalho HÁ. Tumores de Pulmão e Mediastino. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 497-537.

Forman D, Cook-Mozaffari P, Darby SC et al. Cancer near nuclear installations. **Nature** 1987; 329: 499-505.

Friedberg EC, Walker GC, Siede W. **DNA Repair and Mutagenesis**. Washington: ASM Press, 1995.

Fry F. Risk of leukaemia and other cancers in Seascale. **Radiol Prot Bull** 1995; 170: 8-10.

Fry SA. Studies of U.S. radium dial workers: An epidemiological classic. **Radiat Res** 1998; 150: S21-S29.

Game JC. DNA double-strand breaks and the RAD50-RAD57 genes in *Saccharomyces*. **Cancer Biol** 1993, 4: 73-83.

Gardner MJ, Hall AJ, Downes S et al. Follow-up study of children born elsewhere but attending schools in Seascale, West Cumbria (schools cohort). **Br Med J** 1987a; 295: 819-822.

Gardner MJ, Hall AJ, Downes S et al. Follow-up study of children born to mothers resident in Seascale, West Cumbria (birth cohort). **Br Med J** 1987b; 295: 822-827.

Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. **Br Med J** 1990; 300: 423-429.

Goldsmith JR. Childhood leukaemia mortality before 1970 among populations near two US nuclear installations. **Lancet** 1989a; 1: 793.

\_\_\_\_\_. Childhood leukaemia mortality before 1970 among populations near two US nuclear installations. **Lancet** 1989b; 2: 1443-1444.

Gonzalez V. Aspectos Socioeconômicos y de Opinion Publica en Emplazamientos para Residuos Radiactivos. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997**. Vienna: IAEA, 1998: 245-247.

Goodhead DT. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. **Int J Radiat Biol** 1994; 65: 7-17.

\_\_\_\_\_. Track structure considerations in low dose and low dose rate effects of ionizing radiation. **Adv Radiat Biol** 1992; 16: 7-44.

Goodhead DT, Nikjoo H. Clustered damage in DNA: estimates from track-structure simulations. **Radiat Res** 1997; 148: 485-486.

Goss PE, Tye LM. Hormones and Cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**. 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 263-294.

Green M. Domestic radon surveys. **Radiol Prot Bull** 1996; 181: 15-18.

**Grosovsky AJ, de Boer JG, de Jong PJ et al. Base substitutions, frameshifts and small deletions constitute ionizing radiation-induced point mutations in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 185-188.**

Guimond RJ and Page SD. Indoor radon: a case study in risk communication. **Radiat Prot Dosim** 1992; 42 (no 3): 169-176.

**Guizard AV, Spira A, Troussard X et al. Incidence des leucémies de 0 à 24 ans dans le Nord Cotentin. Ver Epidemiol Sante Publique 1997; 45: 530-535.**

Gunter-Smith PJ. Effect of Ionizing Radiation on Gastrointestinal Physiology. In: Conklin JJ, Walker RI, eds. **Military Radiobiology**. Orlando: Academic Press, 1987: 135-151.

Hall EJ, ed. **Radiobiology for the Radiologist**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1994: 1-478.

Hall EJ, Hei TK. Oncogene transformation with radiation and chemicals. **Int J Radiat Biol** 1985; 48: 1-18.

Hall EJ, Kraljevic U. Repair of potentially lethal radiation damage: Comparison of neutron and X-ray RBE and implication for radiation therapy. **Radiology** 1976; 121: 731-735.

**Hamlet R. COMARE report on Sellafield. Radiat Prot Bull 1996; 177: 8-10.**

Hampson R. Selection for genomic instability by DNA damage in human cells: Unstable microsatellites and their consequences for tumorigenesis. **Radiat Oncol Invest** 1997; 5: 111-114.

Hanawalt PC. Heterogeneity of DNA repair at the gene level. **Mutat Res** 1991; 247: 203-211.

Hankey BF, Silverman DT, Kaplan R. Urinary Bladder. In: Miller BA, Gloeckler LA, Hankey BF, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1990. **NHI Publication No 93-2789**, 1993: xxvi.1-xxvi.17.

Hanriot RM, Salvajoli JV. Tumores de Próstata. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 643-689.

Hansen P. Preface. Geneva: United Nations – Department of Humanitarian Affairs. **DHA News Focus: Chernobyl No visible end to the menace** 1995; Sep/Oct (no 16): 2.

Harisiadis L, Miller RC, Hall EJ et al. Vitamin A analogue inhibits radiation induced oncogeneic transformation. **Nature** 1978; 274: 486-487.

Harrison JR. Casualties of Chernobyl. **Radiol Prot Bull** 1995; 173: 24-27.

\_\_\_\_\_. Nutrition and cancer. **Radiol Prot Bull** 1997; 191: 30-31.

\_\_\_\_\_. One decade after Chernobyl. **Radiol Prot Bull** 1996; 184: 33-40.

Hartge P, Devesa SS, Fraumeni JF. Hodgkins's and Non-Hodgkin's lymphomas. In: Doll R et al., eds. **Cancer Surveys. Trends in Cancer Incidence and Mortality**, vol 19/20. London: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Imperial Cancer Research Fund, 1994: 423-453.

Harvey EB, Boice Jr JD, Honeyman M et al. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in twins. **N Engl J Med** 1985; 312: 541-545.

Haynes RM. The distribution of domestic radon concentrations and lung cancer mortality in England and Wales. **Radiat Prot Dosim** 1988; 25: 93-96.

Heasman MA, Kemp IW, Urquhart JD et al. Childhood leukaemia in northern Scotland. **Lancet** 1986; 1: 266 and 385.

Heidenreich WP, Jacob P, Paretzke HG et al. Two-step model for the risk of fatal and incidental lung tumors in rats exposed to radon. **Radiat Res** 1999; 151: 209-217.

Hei TK, Hall EJ, Osnak R. Asbestos, radiation and oncogenic transformation. **Brit J Cancer** 1984; 50: 717-720.

Hendee WR, Edwards FM, eds. **Health Effects of Exposure to Low-level Ionizing Radiation**. Bristol: Institute of Physics, 1996: 1- 568.

Hill C, Laplanche A. Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites. **Nature** 1990; 347: 755-757.

Hill CK, Han A, Elkind MM. Fission spectrum neutrons at a low dose rate enhance neoplastic transformation in the linear low dose region (0 - 10 cGy). **Int J Radiat Biol** 1984; 46: 11-15.

Hill RP, Tannock IF. Introduction to Cancer Biology. In Tannock IF & Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**. 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 6-25.

Hirayama, T. **Life-style and Mortality. A Large-scale Census-based Cohort Study in Japan**. Basel: Karger, 1990.

Hobsbawm E. **Era dos Extremos, o Breve Século XX**. São Paulo: Companhia das Letras, 1995: 34.

Hodgkins P, O'Neill P, Stevens D et al. The severity of alpha-particle-induced DNA damage is revealed by exposure to cell-free extracts. **Radiat Res** 1996; 146: 660-667.

Hodgson JT, Jones RD. Mortality of a cohort of tin miners. **Br J Ind Med** 1990; 47: 665-676.

Hoeijmakers J. Nucleotide excision repair II from yeast to mammals. **Trends Genet** 1993; 9: 211-217.

Holahan Jr. Cellular Radiation Biology. In: Conklin JJ, Walker RI, eds. **Military Radiobiology**. Orlando: Academic Press, 1987: 87-110.

Hoover R, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1973; ii: 55-57.

Hornung RW, Meinhardt TJ. Quantitative risk assessment of lung cancer in U.S. uranium miners. **Health Phys** 1987; 52: 417-430.

Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the atomic bomb survivors study. **Radiat Res** 1995; 142: 295-304.

**Howe GR, McLaughlin J. Breast cancer mortality between 1950-1987 after exposure to fractionated moderate-dose rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. Radiat Res 1996; 145: 694-707.**

Howe GR, Nair RC, Newcombe HB et al. Lung cancer mortality between (1950-1980) in relation to radon daughter exposure in a cohort of workers at the Eldorado Beaverlodge uranium mine. **J Natl Cancer Inst** 1986; 77: 357-362.

\_\_\_\_\_. Lung cancer mortality between (1950-1980) in relation to radon daughter exposure in a cohort of workers at the Eldorado Port radium uranium mine: possible modification of risk by exposure rate. **J Natl Cancer Inst** 1987; 79:1255-1260.

**Howe GR, Stager RH. Risk of lung cancer mortality after exposure to radon decay products in the Beaverlodge cohort based on revised exposure estimates. Radiat Res 1996; 146: 37-42.**

Hrubec Z, Boice Jr JD, Monson R et al. Breast cancer after multiple chest fluoroscopies. Second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. **Cancer Res** 1989; 49: 229-234.

Hutchinson F. Chemical changes induced in DNA by ionising radiation. **Prog Nucleic Acid Res Mol Biol** 1985; 32: 115-154.

IAEA - International Atomic Energy Agency. Biological Dosimetry: Chromosomal Aberration Analysis for Dose Assessment. Vienna: IAEA. **IAEA Technical Report Series No 260**, 1986.

\_\_\_\_\_. Dosimetric and Medical Aspects of the Radiological Accident in Goiânia in 1987. Vienna: IAEA. **IAEA TecDOC-1009**, 1998: 1-94.

\_\_\_\_\_. **Facts about low-level radiation**. Vienna: IAEA, 1988: 1-16.

\_\_\_\_\_. **IAEA: political motivations focus attention on Chernobyl**. Geneva: **United Nations - Department of Humanitarian Affairs**. DHA News Focus: Chernobyl No visible end to the menace **1995; Sept/Oct (no 16): 17-19**.

\_\_\_\_\_. International Chernobyl Project. Vienna: IAEA. **IAEA Technical Report ISBM 92-0-12919-4**, 1991: 277-413.

\_\_\_\_\_. ISBM 92-0-129088-8. **The Radiological Accident in Goiânia**. Vienna: IAEA, 1988: 1-132.

\_\_\_\_\_. One decade after Chernobyl: summing up the consequences of the accident. In: **Proceedings of an International Conference Held in Vienna - April 1996**. Vienna: IAEA, 1996.

IAEA - International Atomic Energy Agency. World Health Organization. **Facts about low-level radiation. A companion leaflet to radiation - A Fact of Life**. Vienna: IAEA, 1981: 1-18.

IARC - International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1-42. Lyon: IARC. **IARC** 1987; (suppl 7): 1-46.

\_\_\_\_\_. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Tabacco smoke. Lyon: IARC. **IARC** 1986; vol 38.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico - 1991. Características Gerais da População e Instrução. Resultados da Amostra - Rio de Janeiro, no. 20.** Rio de Janeiro: IBGE, 1991: 1-119.

\_\_\_\_\_. **Censo Demográfico - 1991. Famílias e Domicílios. Resultados da Amostra - Rio de Janeiro, no. 20.** Rio de Janeiro: IBGE, 1991: 1-186.

\_\_\_\_\_. Departamento de Estatísticas e Indicadores Sociais. **Censo Demográfico - 2000.** Rio de Janeiro: IBGE, 2000.

\_\_\_\_\_. Departamento de Estatísticas e Indicadores Sociais. **Crianças e adolescentes: indicadores sociais.** Rio de Janeiro: IBGE, 1991.

\_\_\_\_\_. **IX Recenseamento Geral do Brasil, vol 1, tomo 3, no 16. Censo Demográfico - Dados Distritais.** Rio de Janeiro: IBGE, 1983: 1-157.

\_\_\_\_\_. **IX Recenseamento Geral do Brasil, vol 1, tomo 4, no 18. Censo Demográfico - Dados Gerais - Migração - Instrução - Fecundidade - Mortalidade.** Rio de Janeiro: IBGE, 1983b: 1-275.

\_\_\_\_\_. **IX Recenseamento Geral do Brasil, vol 1, tomo 6, no 18. Censo Demográfico - Famílias e Domicílios.** Rio de Janeiro: IBGE, 1983c: 1-125.

Ichimaru M, Ishimaru T. Atomic bomb radiation and adult T-cell leukemia. **Acta Med Nagasaki** 1991; 36(1): 170-175.

ICRP - International Commission on Radiological Protection. A report on progress towards new recommendations from the International Commission on Radiological Protection. **J Radiol Prot** 2001; 21: 113-123.

\_\_\_\_\_. Genetic Susceptibility to Cancer. Amsterdam: Elsevier. ICRP Publication 79. **Ann ICRP** 28 (1/2), 1998.

\_\_\_\_\_. Protection against radon-222 at home and at work. Amsterdam: Elsevier. ICRP Publication 65. **Ann ICRP** 23 (no 2), 1994.

\_\_\_\_\_. 1990 Recommendations of the International Commission International on Radiological Protection. Oxford: Pergamon Press. ICRP Publication 60 (ISSN 0146-6453). **Ann ICRP** 21 (no 1-3), 1991: 1-201.

\_\_\_\_\_. The evolution of the system of radiological protection: the justification for new ICRP recommendations. **J Radiol Prot** 2003; 23 (2): 129-142.

Inskip PD, Harvey EB, Boice Jr JD. Incidence of childhood cancer in twins. **Cancer Causes and Control** 1991; 2: 315-324.

Jablon S, Hrubec Z, Boice Jr JD et al. Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states. **J Am Med Assoc** 1991; 265: 1403-1408.

Jablon S, Kato H. Childhood cancer in relation to prenatal exposure to atomic bomb radiation. **Lancet** 1970; i: 1000-1003.

Jesus-Garcia Filho R, Salvajoli JV. Tumores Ósseos. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 1080-1116.

Johnson CJ. Cancer incidence in an area contaminated with radionuclides near a nuclear installation. **Ambio** 1981; 10:176-182.

Kamiya K, Yasukawa-Barnes J, Mitchen JM, et al. Evidency that carcinogenesis involves imbalance between epigenetic high frequency initiation and suppression of promotion. **Proc Natl Acad Sci USA** 1995; 92: 1332-1336.

Kane AB, Kumar V. Environmental and Nutritional Pathology. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. **Robbins Pathologic Basis of Disease**. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 403-457.

Kaplan MI, Limoli CL, Morgan WF. Perpetuating radiation-induced chromosome instability. **Radiat Oncol Invest** 1997; 5: 124-128.

Kathren RL. **Radiation Protection. Medical Physics Handbooks 16**. Bistol: Adam Hilger Ltd., 1985: 1-197.

Kelsey JL, Gammon MD. Epidemiology of breast cancer. **Epidemiol Rev** 1990; 12: 1228-1240.

Kemeny J. **Report of the president's commission on the accident at Three Mile Island. The need for change. The legacy of TMI**. Washington, D.C., 1979.

Kendall G. Radon in Ireland and beyond. **J Radiol Prot** 2004; 24 (2): 105-106.

Kenik IA. Belarus: a small country faces 70 percent of the fallout. Geneva: United Nations – Department of Humanitarian Affairs. **DHA News Focus: Chernobyl No visible end to the menace** 1995; Sept/Oct (no 16): 7-8.

Ketchum LE. Lessons of Chernobyl: SNM members try to decontaminate world threatened by fallout, Part I [Newslines]. **J Nucl Med** 1987; 28: 413-422.

Kinlen LJ, Clarke K, Balkwill A. Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry and leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young people in Scotland. **Br Med J** 1993; 306: 1153-1158.

**Kinlen LJ. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish New Town with nuclear reprocessing sites in Britain. Lancet 1988; ii: 1323-1327.**

**Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective cause basis in childhood leukaemia. Br J Cancer 1995; 71: 1-5.**

Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive therapy. **Am J Med** 1985, 78: 44-49.

Kinlen LJ. Infection, childhood leukaemia and the Seascale cluster. **Radiol Prot Bull** 2000; 226: 9-18.

Kinlen LJ. Leukaemia. In: Doll R et al., eds. **Cancer Surveys. Trends in Cancer Incidence and Mortality**, vol 19/20. London: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Imperial Cancer Research Fund, 1994: 475-491.

Klotz JB, Petix JR and Zagranski RT. Mortality of a residential cohort exposed to radon from industrially contaminated soil. **Am J Epidemiol** 1989; 129: 1179-1186.

Knox EG, Stewart AM, Kneale GW. Prenatal irradiation and childhood cancer. **J Soc Radiol Prot** 1987; 7: 177-189.

Kondo S. **Health Effects of Low-level Radiation**. Madison: Medical Physics Publishing, 1993: 1-213.

Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. **Cancer Causes and Control** 1996; 7: 41-55.

Kovalchuk V. Ukraine: a ministry that started with a bang. Geneva: United Nations – Department of Humanitarian Affairs. **DHA News Focus: Chernobyl No visible end to the menace** 1995; Sept/Oct (no 16): 3-6.

Kusiak RA, Ritchie AC, Springer J et al. Mortality from stomach cancer in Ontario miners. **Br J Ind Med** 1993; 50: 117-126.

Kusiak RA, Springer J, Ritchie AC et al. Carcinoma of the lung in Ontario gold miners: possible aetiological factors. **Br J Ind Med** 1991; 48: 808-817.

Lambert JY, Cornell EG. A study of vital rates near a nuclear reactor. **Arch Environ Health** 1980; 35:235-239.

Laurier D, Bard D. Epidemiologic studies of leukaemia among persons under 25 years old living near nuclear sites. **Epidemiol Rev** 1999; 21: 188-206.

Lees REM, Steele R, Roberts JH. A case-control study of lung cancer relative to domestic radon exposure. **Int J Epidemiol** 1987; 16: 7-12.

Lehmann AR. Nucleotide excision repair and the link with transcription. **Trends Biochem Sci** 1995a; 20: 402-405.

Lehmann AR. Workshop on eukaryotic DNA repairs genes and gene products. **Cancer Res** 1995b; 55: 968-970.

Lehnert S. Radiobiologia. Em: Salvajoli JV, Souhami, L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda.1999; 91-118.

Lenihan J. **The Good News About Radiation**. Wisconsin: Cogito Books/Medical Physics Publishing, 1993: 1-173.

Lindahl T, Barnes DE. Mammalian DNA ligases. **Annu Rev Biochem** 1992; 61:251-281.

Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. **Nature** 1993; 362: 709-715.

Little JB. Changing views of cellular radiosensitivity. **Radiat Res** 1994; 140: 299-311.

\_\_\_\_\_. Genomic instability and radiation. **J Radiol Prot** 2003; 23(2):173-181.

Little JB, Hahn GM, Frindel E et al. Repair of potentially lethal radiation damage *in vitro* and *in vivo*. **Radiol** 1973; 106: 689-694.

Little MP, Boice Jr JD. Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts tuberculosis fluoscopy cohort and in Japanese atomic bomb survivors. **Radiat Res** 1999; 151: 218-224.

Little MP, Charles MW. The risk of non-melanoma skin cancer incidence in the Japanese atomic bomb survivors. **Int J Radiat Biol** 1997; 71: 589-602.

Little MP, Weiss HA, Boice Jr JD. Risks of leukemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and in patients treated for ankylosing spondylitis. **Radiat Res** 1999; 152: 280-292.

Löbrich M, Cooper PK, Rydberg B. Non-random distribution of DNA double-strand breaks induced by particle irradiation. **Int J Radiat Biol** 1996; 70: 493-503.

Lochard J, Schieber C. The evolution of radiological risk management: an overview. **J Radiol Prot** 2000; 20: 101-110.

London WT, McGlynn KA. Liver Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. **Cancer Epidemiology and Prevention**. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1996: 772-793.

Loyd DC, Edwards AA, Leonard A et al. Chromosome aberrations induced in human blood lymphocytes by low doses of X-rays. **Int J Radiat Biol** 1992; 61: 335-343.

\_\_\_\_\_. Frequencies of chromosome aberration induced in human blood lymphocytes by low doses of X-rays. **Int J Radiat Biol** 1988; 53: 49-55.

Loyd DC, Purrot RJ. Chromosome aberration analysis in radiological protection dosimetry. **Radiat Prot Dosim** 1981; 1: 19-28.

Lubin JH, Boice Jr JD, Edling C et al. Lung cancer risk in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. **J Natl Cancer Inst** 1995a; 87: 817-827.

\_\_\_\_\_. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. Washington D.C.: US Department of Health. **NIH Publication No 94-3644**, 1994.

\_\_\_\_\_. Radon-exposed underground miners and inverse dose-rate (protection enhancement) effects. **Health Phys** 1995b; 69: 494-500.

Lubin JH, Boice Jr JD. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eighth epidemiological studies. **J Natl Cancer Inst** 1997; 89: 49-57.

Lubin JH, Boice Jr JD, Samet JM. Errors in exposure assessment, statistical power and the interpretation of the residential radon studies. **Radiat Res** 1995; 144: 329-341.

Lubin JH, Samet JM, Weinberg C. Design issues in epidemiological studies of indoor exposure to Rn and risk of lung cancer. **Health Phys** 1990; 59: 807-817.

Lubin JH, Tomasek I, Edling C et al. Estimating lung cancer mortality from residential radon using data for low exposures of miners. **Radiat Res** 1997; 147: 126-134.

Luebeck EG, Curtis SB, Cross FT et al. Two-stage model of radon-induced malignant lung tumors in rats: effects of cell killing. **Radiat Res** 1996; 145: 163-175.

MacMahon B. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. **J Natl Cancer Inst** 1962; 28: 1173-1191.

Macpherson A. Radon risks. **Radiol Prot Bull** 1996; 181: 3-4.

Marshall JH, Groer PG. A theory of the induction of bone cancer by alpha irradiation. **Radiat Res** 1977; 71: 149-192.

Marshall JH, Groer PG, Schlenker RA. Dose to endosteal cells and relative distribution factors for radium-224 and plutonium-239 compared to radium-226. **Health Phys** 1978; 35: 91-101.

Martignoni KD. New study on leukaemia and malignant lymphoma in the vicinity of the Kruemmel power plant in northern Germany. **J Radiol Prot** 2003; 23 (3): 349-351.

Martin A, Harbison SA, eds. **Fundamentals of Radiation Protection**. London: Chapman and Hall Medical, 1996: 1-230.

Matanoski GM. Health effects of low-level radiation in shipyard workers. **Report of US/DOE and St. Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health DE-ACO2-79EV10095**, 1991.

Matanoski GM, Sartwell P, Elliott E et al. Cancer risks in radiologists and radiation workers. In: Boice Jr JD and Fraumeni Jr JF, eds. **Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance**. New York: Raven Press, 1984: 83-96.

McCredie M. Bladder and Kidney Cancers. In: Doll R et al., eds. **Cancer Surveys. Trends in Cancer Incidence and Mortality**, vol 19/20. London: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Imperial Cancer Research Fund, 1994: 343-368.

McLaughlin JR, Anderson TW, Clarke EA et al. Occupational exposure of fathers to ionizing radiation and the risk of leukaemia in offspring – a case-control study. Canada: **Atomic Energy Control Board Research Report INFO-0424**, 1992.

McLaughlin JR, Boyd NF. Epidemiology of Cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**. 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 6-25.

Mc Laughlin JR, Clarke EA, Nishri D et al. Childhood leukaemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities. **Cancer Cases and Control** 1993; 4: 51-58.

McMichael AJ, Giles GG. Colorectal Cancer. In: Doll R et al., eds. **Cancer Surveys. Trends in Cancer Incidence and Mortality**, vol 19/20. London: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Imperial Cancer Research Fund, 1994: 77-98.

Meara J. Getting the message across: is communicating risk to the public worth it? **J Radiol Prot** 22(1), 2002:79-85.

Meldonian NL, Mattos LAT. El accidente radiológico de Goiânia y la aceptación pública de nuevas centrales nucleares. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997**. Vienna: IAEA, 1998: 248-255.

Meuth M. The structure of mutation in mammalian cells. **Biochim Biophys Acta** 1990; 1032: 1-17.

Michaelis J, Keller B, Haaf G et al. Incidence of childhood malignancies in the vicinity of West German nuclear power plants. **Cancer Causes and Control** 1992; 3: 255-263.

Mickley GA. Psychological Effects of Nuclear Warfare. In: Conklin, JJ, Walker RI, eds. **Military Radiobiology**. Orlando: Academic Press, 1987: 303-319.

Mifune M, Sobue T, Arimoto H et al. Cancer mortality survey in a spa area (Misasa, Japan) with a high radon background. **Jpn J Cancer Res** 1992; 83: 1-5.

Miles C, Meuth M. DNA sequence determination of gamma-radiation-induced mutations of the hamster *aprt* locus. **Mutat Res** 1989; 227: 97-102.

Miles J, Cliff K. Radon research in the European Union. **Radiol Prot Bull** 1997; 195: 8-13.

Miles J. Radon surveys in southeast Europe. **Radiol Prot Bull** 1997; 191: 24-25.

Milham S. Childhood mortality before 1970 among populations near two US nuclear installations. **Lancet** 1989; 1:1443.

Miller RW, Blot WJ. Small head size after in-utero exposure to atomic radiation. **Lancet** 1972; ii: 784-787.

Miller RW, Boice Jr JD, Curtis RE. et al. Bone Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. **Cancer Epidemiology and Prevention**. Oxford: Oxford University Press, 1996: 971-983.

Miller RW. Effects of prenatal exposure to ionizing radiation. **Health Phys** 1990; 59: 57-61.

Mole RH. Childhood cancer after prenatal exposure to diagnostic X-ray examinations in Britain: a review. **Br J Cancer** 1990; 62: 152-168.

Monroy RL. Radiation Effects on the Lymphohematopoietic System: A Compromise in Immune Competency. In: Conklin, JJ, Walker RI, eds. **Military Radiobiology**. Orlando: Academic Press, 1987: 111-134.

Monson RR, MacMahon B. Prenatal X-ray exposure and cancer in children. In: Boice Jr JD, Fraumeni Jr JF, eds. **Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance**. New York: Raven Press, 1984: 97-105.

Moolgavkar SH, Cross ST, Luebeck G et al. Radon cigarette smoking and lung cancer: a reanalysis of the Colorado plateau uranium miner's data. **Epidemiol** 1993; 4: 204-217.

More MM, Amtower A, Strauss GHS et al. Genotoxicity of gamma-radiation in L5178Y mouse lymphoma cells. **Mutat Res** 1986; 174: 149-154.

Morgan WF, Day JP, Kaplan MI, et al. Genomic instability induced by ionizing radiation. **Radiat Res** 1996; 146: 247-258.

Morlier JP, Morin M, Monchaux G et al. Lung cancer incidence after exposure of rats to low doses of radon: influence of dose-rate. **Radiat Prot Dosim** 1994; 56:93-97.

Morris D. Who wants to live forever? **Radiol Prot Bull** 1996; 175: 22-24.

Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y et al. Cancer mortality among a group of fluorspar miners exposed to radon progeny. **Am J Epidemiol** 1988; 128: 1266-1275.

Morrison HI, Villeneuve PJ, Lubin JH et al. Radon progeny and lung cancer risk in a cohort of Newfoundland fluorspar miners. **Radiat Res** 1998; 150: 58-65.

Mould RF. **A Century of X-Rays and Radioactivity in Medicine: With Emphasis on Photographic Records of the Early Days**. Bristol: Institute of Physics Publishing, 1993: 1-236.

\_\_\_\_\_. **Cancer Statistics**. Bristol: Adam Hilger Ltd, 1983: 1-286.

\_\_\_\_\_. **Chernobyl Record: The Definitive History of the Chernobyl Catastrophe**. Bristol: Institute of Physics Publishing, 2000: 1-350.

Mueller NE, Mohar A, Evans A. Viruses other than HIV and non-Hodgkin's lymphoma. **Cancer Res** 1992; 52: 5479s-5481s.

Muirhead C, Kendall G. Hazards of exposure to radon. **Radiol Prot Bull** 1996; 181: 8-9.

Mullenders LHF, Vrieling H, Venema J, et al. Hierarchies of DNA repair in mammalian cells: biological consequences. **Mutat Res** 1991, 250: 223-228.

Murnane JP. Role of induced genetic instability in the mutagenic effects of chemicals and radiation. **Mutat Res** 1996; 367: 11-23.

Murray AW. Creative blocks-cell-cycle checkpoints and feedback controls. **Nature** 1992; 359: 599-604.

Nadalim W, Aguilar PB, Habr-Gama, Salvajoli JV. Tumores Colorretal e Canal Anal. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 583-600.

Naismith S. Durability of radon remedial actions. **Radiol Prot Bull** 1997; 191: 12-16.

NCRP - National Council on Radiation Protection and Measurements. Influence of Dose and its Distribution in Time on Dose-response Relationship for Low-LET Radiations. Bethesda, Maryland: **NCRP Report No 64**, 1980.

NEA - Nuclear Energy Agency. Committee on Radiation Protection and Public Health. **Chernobyl ten years on radiological and health impact**. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development/NEA, 1996: 1-112.

Neel JV, Satoh C, Goriki K et al. Search for mutations altering protein charge and/or function in children of atomic bomb survivors: final report. **Am J Hum Genet** 1988; 42: 663-676.

Neel JV, Schull WJ, Awa AA et al. The children of parents exposed to atomic bombs: Estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. **Am J Hum Genet** 1990; 46: 1053-1072.

Nomura T. An analysis of the changing urethan response of the developing mouse embryo in relation to mortality, malformation, and neoplasm. **Cancer Res** 1974; 34: 2217-2231.

\_\_\_\_\_. High sensitivity of fertilized eggs to radiation and chemicals in mice: comparison with that of germ cells and embryos at organogenesis. **Congenital Anomalies** 1984; 24: 329-337.

Nouailhetas Y, Xavier AM. Ten Years after the radiological accident of Goiânia, a reflection. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31October**. Vienna: IAEA, 1998: 223-226.

Novaes PERS. Tumores Gástricos. Em: Salvajoli JV, Souhami, L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda.1999; 555-564.

NRC - National Research Council. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation - BEIR V. **Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation**. Washington D.C.: National Academy Press, 1990: 1-421.

\_\_\_\_\_. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation - BEIR VI. **Health Effects of Exposure to Radon**. Washington D.C: National Academy Press, 1998: 1-350.

NRPB - National Radiological Protection Board. Radon affected areas: Wales – 1998 review. **DOC NRPB** 1998; 9 (no 3): 1-9.

\_\_\_\_\_. Limitation of human exposure to radon in homes. **DOC NRPB** 1990, 1 (no 1): 15-16.

Okey AB, Harper PA, Grant DM et al. Chemical and Radiation Carcinogenesis. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**. 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 166 - 196.

Olast M and Sinnaeve J. The Radon Research Programme of the Commission of the European Communities. **Radiat Prot Dosim** 1992; 42 (no 3): 185-189.

Oliveira AR, Hunt JG, Valverde NJL, Brandrão-Mello CE, Farina R. Medical and related aspects of the Goiânia accident: An overview. **Health Phys** 1991; 60 (no 1): 17-24.

Olive PL. The role of DNA single and double-strand breaks in cell killing by ionizing radiation. **Radiat Res** 1998; 150: S42-S51.

Oppenheim BE, Griem ML, Meier P. Effects of low-dose prenatal irradiation in humans: analysis of Chicago lying-in data and comparison with others studies. **Radiat Res** 1974; 57: 508-544.

Otake M, Schull WJ, Fujikoshi Y et al. Effect on School Performance of Prenatal Exposure to Ionizing Radiation in Hiroshima: A Comparison of the T65DR and DS86 Dosimetry Systems. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. **RERF TR 2-88**, 1988.

Otake M, Schull WJ, Neel JV. Congenital malformations, stillbirths, and early mortality among the children of atomic bomb survivors: a reanalysis. **Radiat Res** 1990; 122: 1-11.

**Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ. Severe Mental Retardation among the Prenatally Exposed Survivors of the Atomic Bombing of Hiroshima and Nagasaki: A Comparison of the T65DR and DS86 Dosimetry Systems. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. RERF TR 16-87, 1987.**

**Parker L, Pearce MS, Dickinson HO et al. Stillbirths among offspring of males radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. Lancet 1999; 354: 1407-1414.**

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol II **IARC Scientific Publications No 143**, 1997.

Patrick CH. Trends in public health in the population near nuclear facilities: A critical assessment. **Nucl Safety** 1977; 18: 647-662.

Paynter R, Dunderdale J. Use of radioactive materials in nostrums and early consumer products. **Radiol Prot Bull** 1998; 205: 15-19.

Pentreath RJ. Radiation protection of people and environment: developing a common approach. **J Radiol Prot** 2002; 22(1):45-56.

Pereira OS, Rosa MSD, Negretti C et al. Project for the formation of a nuclear consciousness. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997**. Vienna: IAEA, 1998: 233-238.

Perrino FW, Loeb LA. Animal cell DNA polymerases in DNA repair. **Mutat Res** 1990; 236:289-300.

Pershagen G, Akerbolm G, Axelson O et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. **N Engl J Med** 1994; 330: 159-164.

Pershagen G, Liang Z-H, Hrubec Z et al. Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women. **Health Phys** 1992; 63: 179-186.

Peter RU. Cutaneous radiation syndrome: clinical and therapeutic aspects. **Radiol Prot Bull** 1996; 183: 19-25.

**Pflaum M, Will O, Epe B. Determination of steady-state levels of oxidative DNA base modifications in mammalian cells by means of repair endonucleases. Carcinogenesis 1997; 18: 2225-2231.**

**Pierce DA, Preston DL. Radiation- Related Cancer Risks at Low Doses Among Atomic Bomb Survivors. Radiat Res 2000; 154: 178-186.**

Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL et al. Studies of the mortality of A-bomb survivors. Report 12. Part 1. Cancer: 1950-1990. **Radiat Res** 1996; 146: 1-27.

Pinto LHJ, Araújo CMM, Campana FA. Câncer de Cabeça e Pescoço. Parte B. Orofaringe. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 339-378.

Pobel D, Viel J-F. Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. **Br Med J** 1997; 314: 101-106.

Polednack AP. Bone cancer among female radium dial workers. Latency periods and incidence rates by time after exposure: brief communication. **J Natl Cancer Inst** 1978; 60: 77-82.

\_\_\_\_\_. Thyroid tumors and thyroid function in women exposed to internal and external radiation. **J Environ Pathol Toxicol Oncol** 1986; 7: 53-64.

Poole C, Rothman KJ, Dreyer NA. Leukaemia near Pilgrim nuclear power plant, Massachusetts. **Lancet** 1988; ii: 1308.

Potter JD. Nutrition and colon cancer. **Cancer Causes and Control** 1996; 7: 127-146.

Pouget J-P, Ravenat J-L, Douki T et al. Measurement of DNA base damage in cells exposed to low doses of gamma radiation using the comet assay associated with DNA glycosylases. **Int J Radiat Biol** 1999; 55: 51-58.

Preston DL, Kato H, Kopecky KJ et al. Life Span Study Report 10. Part I: Cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-82. **Radiat Res** 1987; 111: 151-178.

Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: leukaemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-87. **Radiat Res** 1994; 137: S68-S97.

Preston DL, Pierce DA. The effects of change in dosimetry on cancer mortality risk estimates in the atomic bomb survivors. **Radiat Res** 1988; 114: 437-466.

Preston\_Martin S, Mack W. Nervous System. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. **Cancer Epidemiology and Prevention**. Oxford: Oxford University Press, 1996: 1231-1281.

Preston RJ. The LNT model is the best we can do - today. **J Radiol Prot** 2003; 23(3): 263-268.

Raabe OG, Book AS, Parks NJ. Bone cancer from radium: canine response explains data for mice and humans. **Science** 1980; 208: 61-64.

Radford EP, St. Clair Renard KG. Lung cancer in Swedish iron miners exposed to low doses of radon daughters. **N Engl J Med** 1984; 310: 1485-1494.

Radford IR. Evidence for a general relationship between the induced DNA double-strand breakage and cell killing after X-irradiation of mammalian cells. **Int J Radiat Biol.** 1986; 49: 611-620.

\_\_\_\_\_. The level of induced DNA double-strand breakage correlates with cell killing after X-irradiation. **Int J Radiat Biol.** 1985; 48: 45-54.

Ramirez-Ramos A, Gilman RH, Leon-Barua R et al. Rapid recocurrence of *Helicobacter pylori* infection in Peruvian patients after successful eradication. **Clin Infect Dis** 1997; 25: 1027-1031.

Remington RD, Schork MA. **Statistics with Applications to the Biological and Health Sciences**. 2nd ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1985: 205-228 and 372-373.

Residencial radon in Finland: sources, variation, modelling and dose comparisons. Stuk - a124 Arvela H. Helsinki Finnish **Centre for Radiation and Nuclei Safety** (Stuk), 1995: 1-79.

Reuvers AP, Greenstock CL, Borsa J et al. Studies on the mechanism of chemical radioprotection by dimethyl sulphoxide. **Int J Radiat Biol** 1973; 24: 533-536.

Rezende AF. **Nós e as Radiações** (Parte integrante do projeto de pesquisa "Radiografia do Sistema Radiológico Nacional"). Edição comemorativa do centenário da radiologia. Juína: Grafimor, 1995: 1-38.

Ricks RC, SA Fry, eds. **The Medical Bases of Radiation Accident Preparedness II. Clinical Experience and Follow-up Since 1979**. New York: Elsevier, 1990.

Riley P. Radiation risk in the context of liability for injury. **J Radiol Prot** 2003; 23 (3): 35-315.

Rodvall Y, Hubrec Z, Pershagen G et al. Childhood cancer among Swedish twins. **Cancer Causes and Control** 1992; 3: 527-532.

Rodvall Y, Pershagen G, Hubrec Z et al. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins. **Int J Cancer** 1990; 46: 362-365.

Roman E, Beral V, Carpenter L et al. Childhood leukaemia in the West Berkshire and Basingstoke and North Hampshire District Health Authorities in relation to nuclear establishments in the vicinity. **Br Med J** 1987; 294: 597-602.

Roman E, Watson A, Beral V et al. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkins's lymphoma among children aged 0-4 years living in West Berkshire and North Hampshire health districts. **Br Med J** 1993; 306: 615-621.

Rommens C, Laurier D, Sugier A. Methodology and results of the Nord-Cotentin radioecological study. **J Radiol Prot** 2000; 20 (4): 361-380.

Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. **Radiat Res** 1995; 141: 259-277.

Ron E, Modan B, Boice Jr JD et al. Mortality after radiotherapy for ringworm of the scalp. **Am J Epidemiol** 1988a; 127: 713-725.

\_\_\_\_\_. Tumours of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. **N Engl J Med** 1988b; 319: 1033-1039.

Ron E, Modan B, Preston DL et al. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. **Radiat Res** 1991; 125: 318-325.

\_\_\_\_\_. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. **Radiat Res** 1989; 120: 516-531.

Ron E, Modan B. Thyroid and others neoplasms following childhood scalp irradiation. In: Boice Jr JD, Fraumeni Jr JF, eds. **Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance**. New York: Raven Press, 1984: 139-151.

Ron E, Preston DL, Mabuchi K et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality. **Radiat Res** 1994; 137:S98-S112.

Ron E, Preston DL, Mabuchi K et al. Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. **Cancer Causes and Control** 1998; 9(4): 347-355.

Ross RK, Schottenfeld D. Prostate Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. **Cancer Epidemiology and Prevention**. Oxford: Oxford University Press, 1996: 1180-1206.

Roth DB, Wilson JH. Illegitimate DNA recombination in mammalian cells. In: Kucherlapati R, Smith GR, eds. **Genetic Recombination**. Washington D.C.: Am Soc Microbiol, 1988: 621-653.

\_\_\_\_\_. Non-homologous recombination in mammalian cells: role of short sequence homologies in the joining reaction. **Mol Cell Biol** 1986; 6: 4295-4304.

Rowland RE. Dose-response relationships for females radium dial workers: a new look. In: van Kaick G et al., eds. **Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium**. Singapore: World Scientific, 1995: 135-143.

Rowland RE, Lucas HF, Schlenker RA. External radiation doses received by females radium dial painters. In: Taylor DM, Mays CW, Gerber GB et al., eds. **Risks from**

**Radium and Thorotrast.** London: British Institute of Radiology Report 21, 1989: 67-72.

Rowland RE, Stehney AF, Lucas HF. Dose-response relationships for females radium-induced bone sarcomas. **Health Phys** 1983; 44(suppl 1):15-31.

Rozental JJ. Adjusting Ability and Sensibility for an Accident. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997.** Vienna: IAEA, 1998: 159-164.

Russell LB, Russell WL. An analysis of the changing radiation exposure of the developing mouse embryo. **J Cell Comp Physiol** 1954; 43 (suppl 1):103-149.

Russell NS, Arlett CF, Bartelink H et al. Use of fluorescence *in situ* hybridization to determine the relationship between chromosome aberrations and cell survival in eight fibroblasts strains. **Int J Radiat Biol** 1995; 68: 185-196.

Sack RB, Gyr K, Leon-Barua R. Second International Workshop on *Helicobacter pylori* infection in developing world. Introduction. **Clin Infect Dis** 1997; 25: 971-972.

Sadamori N, Shibata S, Mine M et al. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic bomb survivors. **Int J Cancer** 1996; 67: 318-322.

Salvajoli JV, Maia MAC, Novaes PERS. Câncer de Cabeça e Pescoço. Parte A. Cavidade Oral. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia.** Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 335-338.

Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia.** Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 1-1243.

**Samet JM, Kutvirt DM, Waxweiler RJ. Uranium mining and lung cancer in Navajo men. N Engl J Med 1984; 310: 1481-1484.**

**Samet JM, Lerchen ML. Proportion of lung cancer by occupation: a critical review. In: Gee JBL, Morgan WKC, Brooks SM, eds. Occupational Lung Disease. New York: Raven Press, 1984: 55-67.**

**Samet JM, Pathak DR, Morgan MV et al. Lung cancer mortality and exposure to radon progeny in a cohort of New Mexico underground uranium miners. Health Phys 1991; 61: 745-752.**

\_\_\_\_\_. Radon progeny exposure and lung cancer risk in New Mexico uranium miners: a case-control study. **Health Phys** 1989; 56: 415-421.

Sauders P. **Radiation and You**. Luxembourg: Official Publications of the European Communities. Catalogue number: CC-54-88-053-EN-C, 1990:1-25.

Savage JRK, Simpson PJ. Fish painting patterns resulting from complex exchanges. **Mutat Res** 1994; 312: 51-60.

Schoenberg JB, Klotz JB, Wilcox HB et al. Case-control study of residential radon lung cancer among New Jersey women. **Cancer Res** 1990; 50: 6520-6524.

Schull WJ, Otake M, Yoshimaru H. Effect on Intelligence Test Score of Prenatal Exposure to Ionizing Radiation in Hiroshima: A Comparison of the T65DR and DS86 Dosimetry Systems. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. **RERF TR 3-88**, 1988.

Scivyer C. Radon remedial measures. **Radiol Prot Bull** 1996; 181: 23-24.

Seeberg E, Eide L, Bjoras M. The base excision repair pathway. **Trens Biochem Sci** 1995; 20: 391-397.

**Selby CP, Sancar A Mechanisms of transcription-repair coupling and mutation frequency decline. Microbiol Ver 1994; 58: 317-329.**

Selvin S. **Statistical Analysis of Epidemiologic Data**. 2nd ed. New York: Oxford University, 1999: 1-467.

Serraino D, Salamina G, Franceschi S et al. The epidemiology of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the World Health Organization European region. **Br J Cancer** 1992; 66: 912-916.

Sevc J, Kunz E, Tomásek L et al. Cancer in man after exposure to radon daughters. **Health Phys** 1988; 54: 27-46.

Sevc J, Tomásek L, Kunz E et al. A survey of the Czechoslovak follow-up of lung cancer mortality in uranium miners. **Health Phys** 1993; 64: 355-369.

Sevcova M, Sevc J, Thomas J. Alpha irradiation of the skin and the possibility of late effects. **Health Phys** 1978; 35: 803-806.

Shapiro J. **Radiation Protection - A Guide for Scientists and Physicians**. 2nd ed. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1981: 1-479.

Sharp C. Skin cancer: a public health problem and its management. **Radiol Prot Bull** 1996; 183:29-33.

Shibata S, Sadamori N, Mine M et al. Intracranial meningiomas among Nagasaki atomic bomb survivors. **Lancet** 1994; 344: 1770.

Shimizu Y, Kato H, Schull WJ et al. Studies of the mortality of A-bomb survivors. Part 9: Mortality, 1950-1985: Part 1: Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. **Radiat Res** 1989; 118: 502-524.

Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Life Span Study Report 11. Part 2. Cancer mortality in the years 1950-85 based on the recent revised doses (DS86). **Radiat Res** 1990; 121: 120-141.

Shintani T, Hayakawa N, Kamada N. High incidence of meningioma in survivors of Hiroshima. **Lancet** 1997; 349: 1369.

Shleien B, Rutenber AJ, Sage M. Epidemiological Studies of Cancer in Populations Near Nuclear Facilities. **Am J Epidemiol** 1991; 2: 699-712.

Sholtis Jr JA. Ionizing Radiation and Their Interactions with Matter. In: Conklin JJ, Walker RI, eds. **Military Radiobiology**. Orlando: Academic Press, 1987: 55-86.

Shore RE, Albert RE, Pasternack BS. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for *Tinea capitis*. **Arch Environ Health** 1976; 31: 17-24.

Shore RE, Albert RE, Reed M et al. Skin cancer incidence among children irradiated for ringworm of the scalp. **Radiat Res** 1984; 100: 192-204.

Shore RE, Hildreth N, Woodard E et al. Breast cancer among women given X-ray therapy for acute postpartum mastitis. **J Natl Cancer Inst** 1986; 77: 689-696.

Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. **Radiat Res** 1992; 131: 98-111.

Shore RE. Overview of radiation-induced skin cancer in humans. **Int J Radiat Biol** 1990; 57: 809-827.

Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS. Bladder Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. **Cancer Epidemiology and Prevention**. Oxford: Oxford University Press, 1996: 1156-1179.

Simmonds JR, Robinson CA, Phipps AW et al. Risks of leukaemia and others cancers in Seascale from all sources of ionising radiation exposure. Chilton: **National Radiological Protection Board NCRP-R276**, 1995.

Simpson P, Morris T, Savage J et al. High-resolution cytogenetic analysis of X-ray induced mutations of the HPRT gene of primary human fibroblasts. **Cytogenet Cell Genet** 1993; 64: 39-45.

Sinclair MC. Nuclear energy - myth and reality. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997.** Vienna: International Atomic Energy Agency, 1998: 227-229.

Sinclair WK. Fifty years of neutrons in biology and medicine: The comparative effects of neutrons in biological systems. In: Booz J, Ebert HG, eds. **Proceedings of the 8th Symposium on Microdosimetry, EUR 8395.** Brussels: Commission of the European Communities, 1982: 1-37.

\_\_\_\_\_. Risk, research and radiation protection. **Radiat Res** 1987; 112: 191-216.

Singhal RK, Prasad R, Wilson SH. DNA polymerase beta conducts the gap-filling step in the uracil-initiated base excision repair in a bovine testis nuclear extract. **J Biol Chem** 1995; 270: 949-957.

Slingerland JM, Tannock IF. Cell Proliferation and Cell Death. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**, 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 134 - 165.

Smith BJ, Field WR, Lynch FC. Residential <sup>222</sup>Rn exposure and lung cancer: testing the linear no-threshold theory with ecologic data. **Health Phys** 1998; 75: 11-17.

Snihs JA. Swedish Radon Programme. **Radiat Prot Dosim** 1992; 42 (no 3): 177-184.

Sorahan T, Roberts PJ. Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: preliminary findings from the Oxford Survey of Childhood Cancers. **Am J Ind Med** 1993; 23: 343-354.

Souchkevitch G. WHO health programme runs out of funds while challenges mount. Geneva: United Nations - Department of Humanitarian Affairs. **DHA News Focus: Chernobyl No visible end to the menace** 1995; Sep/Oct (16): 12-13.

Spiers FW, Lucas FH, Rundo J et al. Leukemia incidence in the U.S. dial workers. **Health Phys** 1983; 44: 65-72.

Squire JA, Whitmore GF, Phillips RA. Genetic Basis of Cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**. 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 48-78.

Stather JW, Clarke RH, Duncan KP. The risk of childhood leukaemia near nuclear establishments. **NRPB-R215**, 1988.

Stebbings JH, Lucas HF, Stehney AF. Mortality from cancers of major sites in female radium dial workers. **Am J Ind Med** 1984; 5: 435-459.

Stebbings JH. Radium and leukemia: is current dogma valid? **Health Phys** 1998; 74: 486-488.

Stebbings JH, Semkiw W. Central nervous system tumors and related intracranial pathologies in radium dial workers. In: Taylor et al., eds. **Risks from Radium and Thorotrast**. London: British Institute of Radiology Report 21, 1989: 63-67.

Steel GG, ed. **Basic Clinical Radiobiology**. 2nd ed. London: Arnold Hodder Headline Group, 1997: 1-254.

Steinbuch M, Weinberg CR, Buckley JD et al. Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia. **Br J Cancer Inst** 1999; 81:900-906.

Stidley CA, Samet JM. A review of ecologic studies of lung cancer and indoor radon. **Health Phys** 1993; 6: 234-251.

Stocks P. On the death rates from cancer of the stomach and respiratory diseases in 1949-53 among coal miners and other male residents in counties of England and Wales. **Br J Cancer** 1962; 16: 592-598.

Stoler P. **Decline and Fail; the Ailing Nuclear Power Industry**. New York: Dodd, Mead & Co, 1985.

Sturzbecher HW, Donzelmann B, Henning W et al. p53 is linked directly to homologous recombination process via RAD51/RecA protein interaction. **EMBO J** 1996; 15:1992-2002.

Sultanem K, Souhami L. Tumores de Colo do Útero. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 709-738.

Susuki K. Multistep nature of x-ray-induced neoplastic transformation in mammalian cells: Genetic alterations and instability. **J Radiat Res** 1997; 38: 55-63.

Svec J, Kunz E, TomáseK L et al. Cancer in man after exposure to radon daughters. **Health Phys** 1988; 54: 27-46.

Svec J, TomáseK L, Kunz E et al. A survey of the CzechoslovaK follow-up of lung cancer mortality in uranium miners. **Health Phys** 1993; 64: 335-369.

Swerdlow A. Epidemiology of cutaneous malignant melanoma. **Radiol Prot Bull** 1996; 183: 26-28.

Tao Z, Akiba S, Zha Y et al. Analysis of data (1987-1995) from investigation of cancer mortality in high background radiation area of Yangjiang, China. **Chin J Radiol Med Prot** 1999a; 19: 75-82.

Tao Z, Kato H, Zha Y-R et al. Study on cancer mortality among the residents in high background radiation areas of Yangjiang, China. In: Wei L et al, eds. **High Levels of Natural Radiation 96: Radiation Dose and Health Effects**. Amsterdam: Elsevier, 1997: 249-254.

Tao Z, Zha Y, Sun Q. et al. Cancer mortality in high background radiation area of Yangjiang, China 1979-1995. **Natl Med J China** 1999b; 79: 487-492.

Tchou J, Kasai H, Shibutani S et al. 8-oxoguanine (8-hydroxyguanine) DNA glycosylase and its substrate specificity. **Proc Natl Acad Sci USA** 1991; 88: 4690-4694.

Thacker J. Damage to DNA by ionizing radiations. **Radiol Prot Bull** 1998; 201: 6-10.

\_\_\_\_\_. Molecular nature of ionizing radiation-induced mutations of native and introduced genes in mammalian cells. In: Wallace S, Painter R, eds. **Ionizing Radiation Damage to DNA: Molecular Aspects**. New York: Wiley/Liss, 1990: 221-229.

Thacker J, Stephens MA, Stretch A Mutation to ouabain-resistance in Chinese hamster cells: induction by ethyl methanesulphonate and lack of induction by ionizing radiation. **Mutat Res** 1978; 51: 255-270.

Thacker J, Stretch A, Stephens MA. Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions. II. Chinese hamster cells. **Int J Radiat Biol** 1979; 36: 137-148.

Thacker J. The study of responses the model. DNA breaks induced by restriction endonucleases in cells and cell-free systems: achievements and difficulties. **Int J Radiat Biol** 1994; 66: 591-596.

Thomas GM. Tumor Epitelial do Ovário. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 795-817.

Thompson DE, Mabuchi K, Ron E et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumours, 1958-1987. **Radiat Res** 1994; 137: S17-S67.

Timarche M, Raphalan A, Allin F et al. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. **Br J Cancer** 1993; 67: 1090-1097.

Tomásek L, Darby SC, Fearn T et al. Patterns of lung cancer mortality among uranium miners in West Bohemia with varying rates of exposure to radon gas. **Radiat Res** 1994; 137: 251-261.

Tomásek L, Darby SC, Swerdlow AJ et al. Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in West Bohemia. **Lancet** 1993; 341: 919-923.

Tomásek L, Placek V. Radon exposure and lung cancer risk: Czech cohort study. **Radiat Res** 1999; 152: S59-S63.

Tomonaga M, Matsuo T, Carter RL et al. Differential Effects of Atomic Bomb Irradiation in Inducing Major Leukemia Types: Analyses of Open-city Cases Including the Life Span Study Cohort Based upon Updated Diagnostic Systems and Dosimetry System 1986 (DS86). Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. **RERF TR 9-91**, 1993.

Trosko JE. Does radiation causes cancer? Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. **RERF Update 4 (1)**, 1992.

Trosko JE. Radiation-induced carcinogenesis: paradigm considerations. In: Calabrese EJ, ed. **Biological Effects of Low Level Exposures: Dose-response Relationships**. 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1994: 205-241.

Tsien C, Souhami L. Tumores de Endométrio. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 739-761.

Tubiana M, Dutreix J, Wambersie A. **Introduction to Radiobiology**. London: Taylor & Francis Ltd, 1990: 1-371.

Turner JE. **Atoms, Radiation and Radiation Protection**. Chichester: John Wiley, 1995: 1-556.

Ullrich RL. Tumor induction in BALB/c mice after fractionated or protracted exposures to fissions spectrum neutrons. **Radiat Res** 1984; 97: 587-597.

UNSCEAR - United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. DNA Repair and Mutagenesis. Vienna: United Nations. **44th Session of UNSCEAR, A/AC.82/R.553, v.95-50898**, 1995: 3-41.

\_\_\_\_\_. 2001. **Hereditary Effects of Radiation**. Report to the General Assembly, with scientific annex. New York: United Nations, 2001.

\_\_\_\_\_. **2000**. Sources and Effects of Ionizing Radiation. **Report to the General Assembly, with scientific annexes. Vol II Effects**. New York: United Nations, **2000a**.

\_\_\_\_\_. 2000. **Sources and Effects of Ionizing Radiation**. Report to the General Assembly, with scientific annexes. Vol I Sources. New York: United Nations, 2000b.

Urquhart JD, Black RJ, Muirhead MJ et al. Case-control study of leukaemia and non-hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. **Br Med J** 1991; 302: 687-692.

Utsunomiya J, Lynch HT. **Hereditary Colorectal Cancer**. New York: Springer-Verlag, 1990.

Valentin J, Sowby D. Forty years on: how radiological protection has evolved internationally. **J Radiol Prot** 2003; 23 (2): 157-171.

Vaughn, J. Carcinogenic effects of radiation on the human skeleton and supporting tissues. In: Upton AC, Albert RE, Burns FJ, Shore RE, eds. **Radiation Carcinogenesis**. New York: Elsevier, 1986: 311-334.

Vetter RJ. Application of the linear, no-threshold model. **Radiol Prot Bull** 1996; 174: 3.

Viel JF, Pobel D, Carré A. Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis. **Statist Med** 1995; 14: 2459-2472.

Viel JF, Richardson ST. Childhood leukaemia around La Hague nuclear waste reprocessing plant. **Br Med J** 1990; 300: 580-581.

von Sonntag C. **The Chemical Bases of Radiation Biology**. London: Taylor and Francis, 1987.

Wakeford R. Study of childhood cancer and paternal preconceptional irradiation at USA nuclear facilities. **J Radiol Prot** 2000; 20 (3): 331-332.

Walker RI, Conklin JJ. Military Radiobiology: A Perspective. In: Conklin JJ, Walker RI, eds. **Military Radiobiology**. Orlando: Academic Press, 1987: 1-8.

Wallace SS. AP endonucleases and DNA glycosylases that recognize oxidative DNA damage. **Environ Mol Mutagen** 1988; 12: 431-477.

Wang J. Statistical analysis of cancer mortality data of high background radiation areas in Yangjiang. **Chin J Radiol Med Prot** 1993; 13(5): 291-294 and 358.

Wang Z, Boice Jr JD, Wei L et al. Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China. **J Natl Cancer Inst** 1990; 82: 478-485.

Ward JF. Molecular mechanisms of radiation-induced damage to nucleic acids. **Adv Radiat Biol** 1975; 5:181-239.

\_\_\_\_\_. The complexity of DNA damage: relevance to biological consequences. **Int J Radiat Biol** 1994; 66: 427-432.

Wazer DE, Chu Q Liu XL, et al. Loss of p-53 protein during radiation transformation of primary human epithelial cells. **Mol Cell Biol** 1994; 14: 2468-2478.

Wei L, Zha Y, Tao Z et al. Cancer mortality study in high background radiation areas of Yangjiang, China. **Radioat Biol Res Commun** 1988; 23: 209-220.

\_\_\_\_\_. Epidemiological investigation of radiological effects in high background radiation areas of Yangjiang, China. **J Radiat Res** 1990; 31: 119-136.

Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. **Int J Cancer** 1994; 59: 327-338.

Weiss HA, Darby SC, Fearn T et al. Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. **Radiat Res** 1995; 142: 1-11.

Welman E, Ferrigno R, Novaes PE. Tumores de Infância. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 989-1080.

Welman E, Salvajoli JV. Tumores de Pâncreas, Vias Biliares e Duodeno. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 539-554.

WHO - World Health Organization. **National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines**. Geneva: WHO, 1993: 1-95.

Wieland P, Steinhäusler F, Xavier AM, Unterbruner U. Public perception of radiation safety - a case study in Brazil. In: **Proceedings of an International Conference - Goiânia Ten Years Late. Goiânia, Brazil - 26-31 October 1997**. Vienna: IAEA, 1998: 262-269.

Wood RD. Nucleotide excision repair in mammalian cells. **J Biol Chem** 1997; 272: 23456-23468.

Woodward A, Roder D, McMichael et al. Radon exposures at the radium Hill uranium mine and lung cancer rates among former workers, 1952-1987. **Cancer Causes and Control** 1991; 2: 213-220.

Wright EG. Radiation induced genomic instability in haemopoietic cells: Implications for radiation pathology. **Radiat Oncol Invest** 1997; 5: 115-118.

Xuan XZ, Lubin JH, Li JY et al. A cohort study in southern China of tin miners exposed to radon and radon decay products. **Health Phys** 1993; 64: 120-131.

Yamada MK, Kodama S, Fujita S et al. Prevalence of skin neoplasms among the atomic bomb survivors. **Radiat Res** 1996; 146: 223-226.

Yandell DW, Dryja TP, Little JB. Somatic mutations at a heterozygous autosomal locus in human cells occur more frequently by allele loss than by intragenic structural alterations. **Somat Cell Mol Genet** 1986; 12: 255-263.

Yoshimoto Y, DeLongchamp R, Mabuchi K. *In-utero* exposed atomic bomb survivors: cancer risk update. **Lancet** 1994; 344: 345-346.

Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ. Risk of cancer among children exposed *in-utero* to A-bomb radiations, 1950-84. **Lancet** 1988; ii: 665-669.

Yoshimoto Y, Neel JV, Schull WJ et al. Malignant tumors during the first two decades of life in the offspring of atomic bomb survivors, 1946-85. **Am J Hum Genet** 1990; 46: 1041-1052.

Yoshimoto Y, Schull WJ, Kato H et al. Mortality among the offspring (F1) of atomic bomb survivors, 1946-85. **J Radiat Res** 1991; 32: 327-351.

Younes RN. Câncer no Brasil. Em: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSi, 1999: 1-6.

Young RW. Acute Radiation Syndrome. In: Conklin, JJ, Walker RI, eds. **Military Radiobiology**. Orlando: Academic Press, 1987: 165-190.

Zanke B. Growth Factors and Intracellular Signaling. In: Tannock IF, Hill RP, eds. **The Basic Science of Oncology**. 3rd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1998: 106-133.

Zhang Q-M, Yonei S, Kato M. Multiple pathways to repair of oxidative damages caused by X-rays and hydrogen peroxide in *Escherichia coli*. **Radiat Res** 1992; 132: 334-338.