

Exposição potencial a baixas doses de cromo por via oral e mortalidade por câncer de estômago na população do interior do Estado de São Paulo, Brasil

Potential oral exposure to low-dose chromium and stomach cancer mortality in the population in the interior of São Paulo State, Brazil

Exposición potencial a bajas dosis de cromo por vía oral y mortalidad por cáncer de estómago en la población del interior del estado de São Paulo, Brasil

Fabio Luiz Vieira de Oliveira ¹
Rúbia Kuno ²
Felipe Parra do Nascimento ¹
Nelson Gouveia ¹

doi: 10.1590/0102-311X00020020

Resumo

Concentrações de cromo total entre 0,45 e 110µg/L têm sido detectadas, no Sistema Aquífero Bauru (SAB) no Estado de São Paulo, Brasil, excedendo, algumas vezes, o padrão de qualidade adotado pela legislação brasileira, que é de 50µg/L. Segundo a Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), parte do cromo é composta pela forma hexavalente [Cr(VI)], que apresenta controversas evidências quanto à carcinogenicidade por via oral. Este artigo tem como objetivo avaliar o efeito da exposição ao Cr(VI) em baixas doses na mortalidade por câncer gástrico da população entre 15 e 75 anos ou mais, que consumiu água do SAB, no período entre 2004 e 2015. Foi realizado um estudo ecológico em 326 municípios situados no Planalto Ocidental Paulista e que usam água do SAB. As associações foram estimadas pelo modelo de regressão linear, utilizando-se indicadores de exposição ao cromo (proxy) e razão de mortalidade padronizada (RMP) para as neoplasias gástricas como variável resposta. O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) foi empregado para controlar possíveis diferenças socioeconômicas da população investigada. A RMP estimada para o câncer gástrico correspondeu a 79% dos óbitos esperados, sendo que o risco foi menor nos municípios que têm água tratada pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP), com especial atenção para a população feminina ($\beta = -0,146$; IC 95%: $-0,270$; $-0,021$; $p = 0,022$). Embora os dados da pesquisa sejam limitados, em 77 (23,6%) dos municípios avaliados, houve aumento do risco de câncer gástrico. Dentre esses, quase 70% se abastecem de manancial subterrâneo, associado às bacias hidrográficas com anomalias geoquímicas de Cr(VI).

Epidemiologia Descritiva; Compostos de Cromo; Poluição Ambiental; Neoplasias Gástricas

Correspondência

F. L. V. Oliveira
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
Av. Dr. Arnaldo 455, São Paulo, SP 01246-903, Brasil.
fabioluizoliveira@yahoo.com.br

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Companhia Ambiental do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil.



Introdução

O cromo é um metal pesado que ocorre nos estados de oxidação trivalente [Cr(III)] e hexavalente [Cr(VI)]¹, podendo ser geoquimicamente associado a rochas ultramáficas que contêm augita e diopside, ambos cromíferos². Em mananciais subterrâneos, esses minerais são capazes de sofrer dissolução, liberando, para a água, Cr(VI), por meio de reação *redox* na presença de manganês [Mn(II) ou Mn(IV)] em pH alcalino^{3,4}, o que pode tornar a água subterrânea naturalmente contaminada, oferecendo risco à saúde humana.

Níveis de cromo total [Cr(III) + Cr(VI)], entre 0,45 e 110 µg/L, têm sido reportados em água bruta no Sistema Aquífero Bauru (SAB), o qual é utilizado no abastecimento público⁵. As concentrações detectadas, algumas vezes, excedem o padrão de qualidade adotado pela legislação brasileira^{6,7}, que é de 50 µg/L de cromo total, o mesmo valor estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁸. Na região de Jales, no Estado de São Paulo, por exemplo, foram encontradas evidências de que anomalias de cromo total na água subterrânea do SAB teriam origem natural, com concentrações representadas, em geral, por Cr(VI), entre 44 e 110 µg/L^{9,10}. Todavia, a água captada pelos poços de abastecimento público é previamente tratada antes de ser distribuída aos consumidores. Assume-se assim que grande parte da população que consome água do SAB não está exposta a concentrações de cromo total acima do padrão permitido no Brasil.

A questão chave é que alguns tratamentos de água, como a “diluição com água de menor concentração” – o mais utilizado, podem não ser muito eficazes na remoção total do cromo, principalmente quando não há água com qualidade e quantidade suficiente que permita a diluição¹¹. Por isso, uma parcela da população do interior paulista tem possivelmente consumido água com baixas doses de Cr(VI), forma predominante na água do SAB. Exposições crônicas, por via oral, a baixas doses de Cr(VI) podem induzir níveis cronicamente elevados de ROS (espécies reativas do oxigênio), capazes de contribuir para a formação de tumores¹². Entre esses e outros fatores, as exposições a baixas doses de metais pesados têm sido associadas a processos de tumorigênese, principalmente às neoplasias gástricas¹³.

Contudo, esse desfecho sobre a saúde humana para a exposição por meio da água de consumo humano ainda é controverso. O efeito carcinogênico é suficientemente evidente apenas para a via inalatória, sendo o Cr(VI) classificado no Grupo 1: Carcinogênico para humanos, pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC)¹⁴, e como Grupo A: Carcinogênico para humanos por via inalatória, pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA)¹⁵.

Do ponto de vista da plausibilidade, nas exposições ambientais por via oral, 10 a 20% das concentrações de Cr(VI) escapam da destoxificação gástrica¹⁶, que é a redução do Cr(VI) a Cr(III) (a forma não tóxica) no trato gastrointestinal. No entanto, para que ocorra dano direto ao DNA, é necessária a etapa de ativação redutiva para a ação genotóxica do Cr(VI)¹⁶. Espécies intermediárias do cromo, 4+ e 5+, estão envolvidas na formação de adutos de Cr-DNA e no processo de estresse oxidativo, com a formação de tumores (carcinogenicidade)^{12,13,17}.

De todos os cânceres que ocorrem no mundo, a neoplasia maligna do estômago ocupou o quinto lugar para ambos os sexos em 2018, com um total estimado de 1.033.701 casos novos. No mesmo ano, foram registrados 782.685 óbitos para a população mundial¹⁸. No Brasil, no mesmo período, foram 20.927 casos novos de câncer de estômago para a população de ambos os sexos. Entre homens, foi o quarto mais incidente e o sexto entre as mulheres, sendo duas vezes mais frequente no sexo masculino do que no feminino. Em 2018, foram registrados, no Brasil, 15.796 óbitos por neoplasia gástrica¹⁸.

O desenvolvimento do câncer de estômago é um processo multistágio e multifatorial que envolve lesões como gastrite atrófica crônica, displasia e tumores no estômago. A infecção por *Helicobacter pylori* desempenha um importante papel etiológico na carcinogênese do estômago, pois leva à gastrite atrófica crônica, permitindo o surgimento de lesões precursoras do câncer¹⁹. Entre os demais fatores ambientais e comportamentais, encontram-se o tabagismo, a ingestão de alimentos defumados ou conservados no sal e o consumo exagerado de álcool²⁰.

Até o momento, existem poucas pesquisas epidemiológicas sobre as exposições ambientais ao Cr(VI), por via oral, estando elas concentradas em câncer como desfecho, sobretudo as neoplasias malignas do estômago^{21,22,23,24,25,26,27,28,29,30}.

Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar o efeito da exposição ao Cr(VI) em baixas doses na mortalidade por câncer gástrico da população do interior do Estado de São Paulo, que consome água captada do SAB.

Métodos

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo ecológico espacial tendo, como unidade de análise, 326 municípios localizados em grande parte na província geomorfológica Planalto Ocidental Paulista, região praticamente coincidente com a área de afloramento das unidades hidrogeológicas que compõem o SAB³¹. Visto que, na Formação Serra Geral, aflorante nos limites com o Planalto Ocidental Paulista, também ocorrem concentrações anômalas de cromo, os municípios relacionados a essa unidade litoestratigráfica foram igualmente avaliados.

Para cada unidade de análise, foram relacionados indicadores de exposição ao cromo, e, examinada a associação com óbitos por neoplasia maligna do estômago, medidos por meio da razão de mortalidade padronizada (RMP), no período compreendido entre 2004 e 2015.

Como pressuposto de partida, os indicadores de exposição ao cromo foram considerados constantes ao longo do tempo, uma vez que não havia conhecimento sobre a qualidade da água de consumo no nível individual. A pesquisa assumiu um delineamento transversal ecológico em que as medidas de exposição e efeito foram avaliadas ao mesmo tempo no agregado.

A população investigada incluiu os habitantes dos 326 municípios localizados no Planalto Ocidental Paulista e nos limítrofes a essa província, de ambos os sexos, nas faixas etárias entre 15 e 75 anos ou mais, totalizando 5.012.857 pessoas (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://censo2010.ibge.gov.br>, acessado em 20/Jul/2017). Para essa população, foram considerados os óbitos que tiveram como causas básicas as neoplasias malignas do estômago, agrupadas no Capítulo II, categoria C16 da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão (CID-10; <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>, acessado em 04/Jul/2017).

Variáveis estatísticas e fontes de dados

Os dados de mortalidade foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), por local de residência, sendo disponibilizados, pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS; <http://www.datasus.gov.br>, acessado em 20/Jul/2017), em arquivos no formato *database file* (DBF). Os dados obtidos do DATASUS foram filtrados por município, de acordo com o código IBGE, por meio do software IBM SPSS Statistics v. 20 (<https://www.ibm.com/>).

Foi calculada a RMP para as neoplasias malignas do estômago para cada unidade de análise. A taxa de mortalidade do Estado de São Paulo (população padrão), aplicada aos municípios incluídos na pesquisa, forneceu o número de óbitos esperados em cada unidade de análise.

Foram utilizadas variáveis substitutas (*proxy*) para a exposição por via oral ao cromo total, que se encontra predominantemente como Cr(VI) nas águas do SAB^{4,5}. As medidas de exposição foram definidas como: tipos de abastecimento (subterrâneo, misto e superficial), bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo e municípios atendidos e não atendidos pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP). Esses dados foram cedidos pelo Setor das Águas Subterrâneas e do Solo da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB).

Para os tipos de abastecimento, os municípios que utilizam exclusivamente água subterrânea foram considerados como expostos, uma vez que Cr(VI) tem importância ambiental somente nos mananciais subterrâneos. Os municípios abastecidos exclusivamente por água superficial foram tratados como não expostos. Uma terceira condição foi considerada, sendo convertida na variável abastecimento misto, dado que ocorrem misturas entre as águas desses dois tipos de mananciais e entre os diferentes mananciais subterrâneos.

Quanto às bacias hidrográficas, foram identificadas as Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHIs) que apresentaram inconformidade para cromo na água subterrânea, no moni-

toramento 2013-2015 da CETESB⁵. Para isso, levou-se em conta que as concentrações de cromo total se mantiveram constantes ao longo de todo o período de recorte do estudo. Os municípios que compõem as UGRHs com concentrações de cromo total acima de 50 µg/L foram considerados como expostos, enquanto o grupo sem anomalias geoquímicas de cromo, a referência.

Quase metade dos municípios da área do estudo é atendida pelas autarquias municipais ou por concessionárias de atuação regional, para as quais, não se tem conhecimento sobre os procedimentos de garantia e controle de qualidade do tratamento da água de abastecimento. Desse modo, os municípios atendidos pela SABESP, que possui laboratórios próprios e acreditados pela ISO/IEC 17.025 para o controle de qualidade da água, foram identificados como não expostos, enquanto os demais, como expostos.

Tendo em vista que o efeito de confusão causado pelo nível socioeconômico é um potencial problema nos estudos ecológicos³², para lidar com essa situação, o nível socioeconômico foi medido por meio da variável Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM; <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/>, acessado em 18/Jan/2019), que dá importância às mesmas dimensões do IDH Global: longevidade, educação e renda, adequando a metodologia global ao contexto brasileiro³³.

Análises estatísticas

Os dados foram analisados pelo software de estatística Minitab 17 (<http://www.minitab.com>). Todas as análises foram estratificadas por sexo. As variáveis contínuas foram expressas em média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis, e as nominais, expressas em quantidade e porcentagem.

As associações entre as variáveis indiretas de exposição ao cromo, adotado como sendo Cr(VI), e as RMP foram analisadas por meio de modelos de regressão linear³⁴, em que a variável RMP (O_i/E_i), para neoplasias malignas do estômago, foi utilizada como resposta, conforme a equação:

$$\frac{O_i}{E_i} = \beta_0 + \beta_1 \text{Fatorexp.} + \beta_2 \text{IDHM} + \varepsilon$$

$i = 1, 2, 3, \dots, 326$

Em que O_i é o número de óbitos por neoplasias malignas do estômago observado na população entre 15 e 75 anos ou mais no município i . A taxa de mortalidade da população padrão, aplicada aos municípios incluídos na pesquisa, forneceu o número de óbitos esperados (E_i), por município. Logo, E_i é o número de óbitos por neoplasias malignas do estômago esperado para a população investigada no município i ; β_0 e β_k são, respectivamente, o intercepto (quando o valor da variável independente = 0) e coeficiente da variável independente (efeito do parâmetro ajustado no município i), sendo que *Fatorexp.* simula, no modelo, as medidas indiretas da exposição ao Cr(VI) no município i ; e *IDHM*, a variável utilizada para se avaliar o efeito do nível socioeconômico.

Em todos os modelos de regressão linear, foi calculado o intervalo de 95% de confiança (IC95%) para a estimativa dos coeficientes das variáveis independentes, e o nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

Aspecto ético da pesquisa

Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP; protocolo nº 382/17).

Resultados

Foram registrados 6.282 óbitos por neoplasias malignas do estômago no período de 2004 a 2015, entre pessoas de ambos os sexos, na faixa etária entre 15 e 75 anos ou mais, de residentes nos municípios localizados no Planalto Ocidental Paulista e nos limítrofes a essa província geomorfológica. Na população de ambos os sexos, as taxas de mortalidade por neoplasias gástricas variaram de 0 a 33,41 (por 100 mil habitantes), com média de 10,30 ($\pm 0,28$) por 100 mil habitantes, sendo que os homens exibiram 2,5 vezes mais chances de morrer de câncer de estômago do que as mulheres.

Em relação ao risco, observa-se que 249 (76,4%) municípios investigados tiveram RMP < 1, enquanto 77 (23,6%) municípios, RMP > 1. Para a população dos 326 municípios avaliados, a RMP correspondeu a 79% dos óbitos esperados. Ou seja, óbitos esperados caso esses municípios tivessem a mesma experiência de mortalidade existente no Estado de São Paulo (população padrão). A população masculina apresentou RMP média igual a 0,82 ($\pm 0,02$), enquanto a população feminina, 0,72 ($\pm 0,03$). Quanto ao IDHM, 93,6% dos municípios avaliados estiveram na faixa de IDHM Alto, com média de 0,740, indicando, por exemplo, que, no campo da saúde, há melhores condições de vida e de acesso aos serviços de saúde nessas localidades (Tabela 1).

O número de municípios por variável de exposição (*proxy*) é demonstrado na Tabela 2. Observa-se que 81,3% dos municípios avaliados utilizam captação exclusivamente subterrânea, enquanto menos de 4% dos municípios utilizam o recurso hídrico superficial. Além disso, 76,7% das bacias hidrográficas da área investigada apresentaram anomalias de cromo, predominantemente na forma hexavalente.

Tabela 1

Análise descritiva de razão de mortalidade padronizada (RMP) * e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM 2010) da população investigada.

Variável	Média	DP	Mínimo	P25	Mediana	P75	Máximo
RMP (população geral)	0,79	0,02	0	0,56	0,76	0,99	2,41
RMP (população masculina)	0,82	0,02	0	0,53	0,79	1,04	2,93
RMP (população feminina)	0,72	0,03	0	0,32	0,71	1,04	3,00
IDHM	0,740	0,00	0,670	0,720	0,740	0,760	0,820

DP: desvio padrão.

Fonte: Departamento de Informática do SUS (<http://www.datasus.gov.br>, acessado em 20/Jul 2017); Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (<http://censo2010.ibge.gov.br>, acessado em 20/Jul/2017).

* Para neoplasias malignas do estômago no período de 2004-2015.

Tabela 2

Número de municípios por variável de exposição.

Variável	Municípios	% individual	% acumulada
Tipo de abastecimento			
Exclusivamente por água subterrânea	265	81,29	81,29
Misto (superficial e subterrâneo)	48	14,72	96,01
Exclusivamente por água superficial	13	3,99	100,00
Total	326	100,00	-
Ocorrência de cromo			
UGRHI sem anomalia	76	23,31	23,31
UGRHI com anomalia	250	76,69	100,00
Total	326	100,00	-
Atendimento SABESP			
Não atendido pela SABESP	148	45,50	45,50
Atendido pela SABESP	178	54,60	100,00
Total	326	100,00	-

SABESP: Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo; UGRHI: Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos.

Fonte: Companhia Ambiental do Estado de São Paulo 5.

Quanto às empresas fornecedoras de água, 54,6% dos municípios investigados são atendidos pela SABESP, enquanto 45,5% são atendidos por outras concessionárias ou por autarquias municipais.

Os resultados das análises de regressão linear, ajustadas por IDHM, são apresentados na Tabela 3. Valores de β negativos foram observados para as três variáveis de exposição, mas, em grande parte, com resultados estatisticamente não significantes. Contudo, a variável Concessão SABESP para o sexo feminino apresentou valor significativo ($p = 0,022$). Nesse caso, os valores negativos de β indicam que a RMP para câncer de estômago é menor nos municípios que têm água tratada pela SABESP.

Foram realizadas subanálises da associação entre a RMP e as diferentes medidas de exposição, ajustadas por IDHM, considerando somente os municípios da área do estudo com $RMP > 1$ (Tabela 4). Observa-se que, embora os resultados não sejam estatisticamente significantes, o modelo sugere risco para o abastecimento exclusivamente por água subterrânea, tanto em homens como em mulheres.

Discussão

Este estudo mostrou que a RMP para câncer de estômago na população investigada representou 79% dos óbitos esperados, não indicando, por isso, aumento do risco de câncer de estômago em 249 (76,4%) dos municípios avaliados, como evidenciado em outros estudos ecológicos que analisaram a exposição ao cromo pela água de consumo humano^{22,24}. No entanto, 77 (23,6%) dos municípios investigados apresentaram $RMP > 1$, sendo possível que esses sejam os mais expostos ao Cr(VI). Beaumont et al.²³ evidenciaram que a mortalidade por câncer de estômago é substancialmente mais elevada nas regiões com água contaminada por Cr(VI) em comparação com regiões não contaminadas.

No geral, os resultados do presente estudo mostraram efeito protetor quando a água é tratada pela SABESP, sendo mais evidente e estatisticamente significativa na população feminina. Por outro lado, o modelo de regressão para os municípios com $RMP > 1$, embora sem significância estatística, sugeriu risco para aqueles que têm abastecimento exclusivamente por água subterrânea, denotado

Tabela 3

Associação entre razão de mortalidade padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento, Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) com cromo e concessão da Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP), nos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos limítrofes, São Paulo, Brasil, no período de 2004-2015.

Sexo/Variáveis	β	EP	IC95%	Valor de p
Ambos				
Água subterrânea	-0,009	0,107	-0,220; 0,202	0,931
Misto	0,043	0,118	-0,189; 0,275	0,714
UGRHI com cromo	-0,025	0,049	-0,122; 0,072	0,607
Concessão SABESP	-0,066	0,042	-0,148; 0,017	0,117
Masculino				
Água subterrânea	0,036	0,127	-0,214; 0,286	0,776
Misto	0,073	0,139	-0,201; 0,347	0,601
UGRHI com cromo	-0,026	0,058	-0,141; 0,089	0,653
Concessão SABESP	-0,031	0,050	-0,129; 0,067	0,531
Feminino				
Água subterrânea	-0,122	0,163	-0,442; 0,199	0,456
Misto	-0,034	0,179	-0,386; 0,318	0,849
UGRHI com cromo	-0,039	0,075	-0,187; 0,108	0,600
Concessão SABESP	-0,146	0,063	-0,270; -0,021	0,022

EP: erro padrão; IC95%: intervalo de 95% de confiança.

Nota: valores ajustados pelo Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

Tabela 4

Associação entre razão de mortalidade padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento, Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) com cromo e concessão da Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP), nos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos limítrofes com RMP > 1, São Paulo, Brasil, no período de 2004-2015.

Sexo/Variáveis	β	EP	IC95%	Valor de p
Ambos				
Água subterrânea	0,219	0,173	-0,125; 0,563	0,208
Misto	0,155	0,190	-0,224; 0,534	0,417
UGRHI com cromo	0,020	0,078	-0,135; 0,174	0,799
Concessão SABESP	0,086	0,066	-0,046; 0,217	0,200
Masculino				
Água subterrânea	0,247	0,183	-0,116; 0,610	0,180
Misto	0,182	0,209	-0,234; 0,597	0,387
UGRHI com cromo	-0,039	0,091	-0,220; 0,143	0,671
Concessão SABESP	0,137	0,073	-0,008; 0,282	0,064
Feminino				
Água subterrânea	0,258	0,209	-0,159; 0,674	0,222
Misto	0,042	0,237	-0,429; 0,514	0,858
UGRHI com cromo	-0,038	0,105	-0,247; 0,171	0,720
Concessão SABESP	0,060	0,092	-0,124; 0,244	0,515

EP: erro padrão; IC95%: intervalo de 95% de confiança.

Nota: valores ajustados pelo Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

por um gradiente biológico³⁵ para a variável tipo de abastecimento. Um estudo transversal realizado em Kanpur, na Índia²⁶, mostrou que viver em comunidades com água subterrânea contendo Cr(VI) está associado a queixas gastrointestinais e dermatológicas. Sazakli et al.²⁷ evidenciaram alterações nos parâmetros bioquímicos de indivíduos cronicamente expostos a cromo por via oral. Também, Shams et al.³⁰, em um estudo em vilarejos próximos a áreas com depósitos de cromita, mostraram que a contaminação por arsênio, cromo e cádmio na água de algumas aldeias representou maior risco de câncer para a saúde humana.

O corrente estudo possui algumas limitações, por exemplo, as RMP dos municípios não constituem estimativas independentes. Existe um grau de autocorrelação ou dependência espacial que não foi levado em conta no modelo de análise utilizado. Entretanto, o ajuste para dependência espacial, por meio de modelos de regressão bayesiana³⁵, não implica alterações nas estimativas obtidas, mas sim apenas em seus erros padrões. Assim, dado o caráter exploratório desse estudo, as limitações dos dados disponíveis e os poucos resultados estatisticamente significantes obtidos, considera-se que a utilização de modelos de análise mais sofisticados não se justificava.

Quanto à escolha do desenho da pesquisa, justifica-se o estudo ecológico pela rapidez de execução, o baixo custo e o tamanho da amostra. Todavia, as maiores limitações desses estudos estão na incapacidade de se aplicar os resultados obtidos no agregado diretamente no nível individual, condição denominada falácia ecológica, e na dificuldade de controlar os efeitos dos fatores de confusão³⁶.

A avaliação da exposição, por sua vez, é uma das maiores dificuldades para a epidemiologia ambiental³⁷. No corrente estudo, o agente tóxico é o Cr(VI), que é predominante na água do SAB, em ambiente alcalino, condição observada entre os 40 metros de profundidade e a base do aquífero 4, à profundidade máxima de cerca de 300 metros, em contato com a Formação Serra Geral³⁸. Entretanto, a população, geralmente, não consome água bruta proveniente do SAB. Assim, as medidas de exposição não representaram diretamente a qualidade da água distribuída para a população, mas sim as concentrações de cromo que se encontram nos mananciais subterrâneos.

Na ausência de dados sobre a água de consumo humano, as medidas de exposição ao Cr(VI) foram abordadas de modo indireto, por meio de variáveis substitutas (*proxy*) baseadas em dados de água não tratada. Consequentemente, foram obtidos os dados sobre concentrações de cromo total na água subterrânea, referentes ao monitoramento 2013-2015 da CETESB ⁵, tomados como representativos das concentrações adotadas como constantes para o SAB.

A via de exposição principal foi a ingestão. Portanto, as exposições repetidas a Cr(VI), por meio do consumo de água, foram compreendidas como um fator reforçador na causalidade do câncer de estômago, uma vez que os fatores reforçadores são capazes de precipitar o surgimento da doença ou agravar uma condição de saúde preexistente ³².

De fato, o câncer de estômago é multifatorial, mas o Cr(VI) pode atuar como um catalisador, acelerando o tempo de indução para outros agentes etiológicos ³⁵. Na verdade, patologias como o câncer podem aparentar ter períodos de indução longos, porque têm períodos de latência longos. No entanto, qualquer componente de ação tardia no processo causal, agindo como um promotor, terá um tempo de indução curto ³⁵. Por isso, assume-se que o tempo da ação causal do Cr(VI) para a ocorrência do câncer de estômago é curto, mas o período de latência é longo, podendo ser superior a 15 anos, como frequentemente observado em agentes ambientais carcinogênicos ²³. Entretanto, as exposições ao Cr(VI) que ocorrem na população investigada são de baixas doses, sendo seus efeitos ainda pouco compreendidos. Por isso, tal fator etiológico deve ser visto com cautela.

Destaca-se que, em qualquer estudo em que se utilizam informações sobre doenças e exposição colhidas rotineiramente, a qualidade das informações que estão sendo analisadas é sempre preocupante. Os dados oriundos de estatísticas de mortalidade, por exemplo, são afetados por diversas fontes de erros, que podem ser aleatórios ou sistemáticos ³². Como medida de controle, foram utilizadas todas as subcategorias da C16 da CID-10, devido à precaução com possíveis falhas na determinação da causa básica do óbito, que resultassem em viés de mensuração nos dados utilizados.

Neste estudo, foram examinados dados de mortalidade e não de incidência do câncer gástrico, embora a taxa de mortalidade seja um tipo especial de medida de incidência. Contudo, o uso da taxa de mortalidade é somente adequado quando a doença é geralmente fatal, e o intervalo entre o diagnóstico e o óbito é pequeno ³⁶, como ocorre em algumas neoplasias. A incidência da doença seria um dado que poderia melhorar as estimativas deste estudo, mas é mais difícil de se obter do que as informações sobre mortalidade.

Devido ao recorte transversal do estudo, a exposição e o desfecho foram avaliados concomitantemente. Dessa forma, de modo a permitir resultados mais consistentes, as variáveis de exposição ao cromo foram tomadas como constantes ao longo do tempo. Essa estratégia também permitiu que a causa precedesse o efeito no tempo.

No tocante à plausibilidade biológica, os produtos do metabolismo por redução do Cr(VI), com formação de ROS, e as espécies 4+ e 5+ são, em parte, responsáveis pelos efeitos carcinogênicos observados em estudos com animais e humanos ^{12,13,14,17,39,40}. Entretanto, é importante perceber que o mecanismo reativo do DNA não se correlaciona necessariamente com a mutagenicidade, sendo que as substâncias químicas que podem reagir com DNA talvez não induzam tumores, unicamente, como resultado da interação direta com o DNA ^{12,40}. É importante mencionar que nenhuma abordagem pode transformar plausibilidade em um critério causal objetivo ³⁵.

Alguns estudos epidemiológicos revelam outros efeitos para a exposição crônica, por via oral, ao Cr(VI) como leucemia ⁴¹ e insuficiência renal ⁴². Um estudo ecológico realizado em Oinofyta, na Grécia ²⁵, com relação à exposição por via oral ao Cr(VI), relatou elevadas razões de mortalidade padronizada para desfechos como câncer renal e de pulmão, além do aumento significativo na mortalidade por câncer de fígado.

Todavia, grande parte dos estudos epidemiológicos não encontra evidências significativas de risco aumentado para o câncer devido ao consumo de água contendo Cr(VI). Recentemente, duas metanálises mostraram resultados opostos entre si quanto à associação entre Cr(VI) e neoplasias gástricas. De acordo com Deng et al. ²⁸, a exposição ao Cr(VI) está relacionada a um risco elevado de câncer do sistema respiratório, cavidade bucal, faringe, próstata e do estômago. Em contrapartida, o trabalho de Suh et al. ²⁹ mostrou que Cr(VI) não representa perigo para o câncer de estômago em humanos.

Entre os fatores de confusão para o câncer de estômago que trazem limitações para o corrente estudo, podem ser citados o tabagismo e os hábitos alimentares, como dietas ricas em alimentos defu-

mados ou conservados no sal e por aditivos alimentares ⁴³. Além disso, a presença de agrotóxicos e de nitrato em água de consumo humano, em altas concentrações, pode contribuir para a etiologia do câncer de estômago, embora a infecção por *H. pylori* ¹⁹ seja a responsável por mais da metade dos casos de câncer gástrico no mundo ⁴⁴. Os dados sobre esses fatores de confusão não estavam disponíveis para esta pesquisa.

Na literatura, não foram encontrados estudos realizados no Brasil que avaliassem os fatores geológicos reforçadores na etiologia do câncer gástrico, tampouco sobre a associação entre câncer de estômago e exposição a Cr(VI) em água de consumo humano. Na verdade, os problemas de contaminação ambiental natural são raros no Brasil e no mundo, trazendo grande desafio para os gestores de saúde quando os contaminantes podem alcançar receptores humanos causando-lhes doenças, com especial atenção para aqueles que utilizam água subterrânea como solução alternativa de abastecimento.

Portanto, esta pesquisa, apesar de suas limitações metodológicas, pretende contribuir na descrição do cenário das exposições ambientais crônicas a Cr(VI) em baixas doses, podendo ser utilizada como referência para novos estudos epidemiológicos e para auxiliar as autoridades de saúde do interior paulista no reconhecimento da contaminação geogênica por Cr(VI) no SAB, apoiando, inclusive, os programas de prevenção para as neoplasias gástricas.

Conclusões

O maior consumo de água fornecida pela SABESP foi associado a um menor risco de mortalidade por câncer gástrico, principalmente para o sexo feminino. Portanto, as práticas de tratamento da água subterrânea parecem estar sendo eficazes para uma parte da população dos municípios avaliados. Por outro lado, mesmo sem significância estatística, os resultados para os municípios com RMP > 1 sugerem risco em algumas exposições, sendo possível que esses sejam os mais expostos ao Cr(VI). Ainda que os dados da pesquisa sejam limitados, em 23,6% dos municípios avaliados, houve aumento do risco para câncer gástrico. Entre esses municípios, quase 70% se abastecem de manancial subterrâneo, associado às bacias hidrográficas com anomalias geoquímicas de Cr(VI). Portanto, ressalta-se a necessidade de trabalhos futuros com a importância de novas análises.

Colaboradores

F. L. V. Oliveira contribuiu com a concepção do estudo, análise e interpretação dos resultados, redação e aprovação do manuscrito final. R. Kuno, F. P. Nascimento e N. Gouveia contribuíram com a concepção do estudo, análise e interpretação dos resultados, revisão crítica e aprovação do manuscrito final.

Conflito de interesses

Nenhum.

Informações adicionais

ORCID: Fabio Luiz Vieira de Oliveira (0000-0002-2279-0395); Rúbia Kuno (0000-0003-1459-5802); Felipe Parra do Nascimento (0000-0002-2184-2931); Nelson Gouveia (0000-0003-0625-0265).

Referências

1. Silva CS. Cromo. In: Azevedo FA, Chasin AAM, organizadores. Metais: gerenciamento da toxicidade. São Paulo: Editora Atheneu; 2003. p. 35-65.
2. Klein C. Manual of mineral science (after James D. Dana). 22nd Ed. New York: John Wiley & Sons; 2002.
3. Apte AD, Tare V, Bose P. Extent of oxidation of Cr(III) to Cr(VI) under various conditions pertaining to natural environment. *J Hazard Mater* 2006; 128:164-74.
4. Bertolo RA, Marcolan LNO, Bourotte CLM. Relações água-rocha e a hidrogeoquímica do cromo na água subterrânea de poços de monitoramento multiníveis de Urânia, SP, Brasil. *Geologia USP. Série Científica* 2009; 9:47-62.
5. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Qualidade das águas subterrâneas no Estado de São Paulo 2013-2015. São Paulo: Companhia Ambiental do Estado de São Paulo; 2016. (Série Relatórios).
6. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União* 2017; 3 out.
7. Conselho Nacional de Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 396, de 3 de abril de 2008. Dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2008; 7 abr.
8. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950eng.pdf> (acessado em 01/Jun/2018).
9. Almodovar MLN, Pacheco A. Anomalia de cromo nas águas subterrâneas de Urânia no Noroeste do Estado de São Paulo. *Geologia USP. Série Científica* 1995; 26:1-12.
10. Bourotte C, Bertolo R, Almodovar M, Hirata R. Natural occurrence of hexavalent chromium in a sedimentary aquifer in the State of São Paulo, Brazil. *An Acad Bras Ciênc* 2009; 81:227-42.
11. Leme ACM, Peixoto GJ. Resinas de troca iônica para adequação da qualidade de água. *Hydro* 2017; XI:20-5.
12. Sun H, Brocato J, Costa M. Oral chromium exposure and toxicity. *Curr Environ Health Rep* 2015; 2:295-303.
13. Yuan W, Yang N, Li X. Advances in understanding how heavy metal pollution triggers gastric cancer. *Biomed Res Int* 2016; 2016:7825432.
14. International Agency for Research on Cancer. Chromium, nickel and welding. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1990. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 49).
15. Integrated Risk Information System. Chromium (VI); CASRN 18540-29-9. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0144_summary.pdf (acessado em 18/Jan/2019).
16. Zhitkovich A. Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks. *Chem Res Toxicol* 2011; 24:1617-29.
17. Bose RN, Fonkeng BS, Moghaddas S, Stroup D. Mechanisms of DNA damage by chromium(V) carcinogens. *Nucleic Acids Res* 1998; 26:1588-96.
18. Global Cancer Observatory. Cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer/Global Cancer Observatory; 2018.
19. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life* 2017; 10:112-7.
20. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3:251-61.
21. Zhang JD, Li XL. Chromium pollution of soil and water in Jinzhou. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1987; 21:262-4.
22. Fryzek JP, Mumma MT, McLaughlin JK, Henderson BE, Blot WJ. Cancer mortality in relation to environmental chromium exposure. *J Occup Environ Med* 2001; 43:635-40.
23. Beaumont JJ, Sedman RM, Reynolds SD, Sherman CD, Ling-Hong L, Howd RA, et al. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 2008; 19:12-23.
24. Kerger BD, Butler WJ, Paustenbach DJ, Jian-Dong Z, ShuKun L. Cancer mortality in Chinese populations surrounding an alloy plant with chromium smelting operations. *J Toxicol Environ Health* 2009; 72:329-44.
25. Linos A, Petralias A, Christophi CA, Christoforidou E, Kouroutou P, Stoltidis M, et al. Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece: an ecological study. *Environ Health* 2011; 10:50.
26. Sharma P, Bihari V, Agarwal SK, Verma V, Kesavachandran CN, Pangtey BS. Groundwater contaminated with hexavalent chromium [Cr (VI)]: a health survey and clinical examination of community inhabitants (Kanpur, India). *PLoS One* 2012; 7:e47877.
27. Sazakli E, Villanueva CM, Kogevinas M, Maltezos K, Mouzaki A, Leotsinidis M. Chromium in drinking water: association with biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11:10125-45.

28. Deng Y, Wang M, Tian T, Lin S, Xu P, Zhou L, et al. The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: a meta-analysis based on published epidemiological cohort studies. *Front Oncol* 2019; 9:24.
29. Suh M, Wikoff D, Lipworth L, Goodman M, Fitch S, Mittal L, et al. Hexavalent chromium and stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Toxicol* 2019; 49:140-59.
30. Shams M, Nezhad NT, Dehghan A, Alidadi H, Paydar M, Mohammadi AA, et al. Heavy metals exposure, carcinogenic and non-carcinogenic human health risks assessment of groundwater around mines in Joghatai, Iran. *Int J Environ Anal Chem* 2020; [Online ahead of print].
31. Silva FP, Kiang CH, Chang MRC. Hidroestratigrafia do Grupo Bauru (K) no Estado de São Paulo. *Águas Subterrâneas* 2005; 19:19-36.
32. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia básica*. 2ª Ed. São Paulo: Editora Santos; 2010.
33. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. Série Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013. Brasília: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento/Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada/Fundação João Pinheiro; 2013.
34. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd Ed. Garsington Road: Blackwell Publishing; 2003.
35. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Epidemiologia moderna*. 3ª Ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
36. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Company; 1987.
37. Rothman KJ. Methodologic frontiers in environmental epidemiology. *Environ Health Perspect* 1993; 101 Suppl:19-21.
38. Fernandes LA, Coimbra AM. Revisão estratégica da parte oriental da Bacia Bauru (Neocretáceo). *Revista Brasileira de Geociências* 2000; 30:717-28.
39. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for chromium*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012.
40. Thompson CM, Proctor DM, Suh M, Haws LC, Kirman CR, Harris MA. Assessment of the mode of action underlying development of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent chromium and relevance to humans. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43:244-74.
41. Durant JL, Chen J, Hemond HF, Thilly WG. Elevated incidence of childhood leukemia in Woburn, Massachusetts: NIEHS Superfund Basic Research Program searches for causes. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl 6:93-8.
42. Wedeen RP, Qian L. Chromium-induced kidney disease. *Environ Health Perspect* 1991; 92:71-4.
43. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2017.
44. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2014.

Abstract

Total chromium concentrations from 0.45 to 110 µg/L have been detected in the Bauru Water Table in the São Paulo State, Brazil, sometimes exceeding the quality threshold adopted by Brazilian legislation, which is 50 µg/L. According to the São Paulo State Environmental Company (CETESB), part of the chromium consists of the hexavalent form [Cr(VI)], which presents controversial evidence as to carcinogenicity by the oral route. This article aims to evaluate the effect of exposure to low-dose Cr(VI) on gastric cancer mortality in the population 15 to 75 years and older who consumed water from the Bauru Water Table from 2004 to 2015. An ecological study was performed in 326 municipalities situated in the Western São Paulo High Plain and that used water from the Bauru Water Table. The associations were estimated via linear regression, using indicators of exposure to chromium (proxy) and standardized mortality ratio (SMR) for gastric neoplasms as the response variable. The Municipal Human Development Index (MHDI) was used to control for possible socioeconomic differences in the target population. The estimated SMR for gastric cancer corresponded to 79% of the expected deaths, and the risk was lower in municipalities that have water treated by the São Paulo State Basic Sanitation Company (SABESP), with special attention to the female population ($\beta = -0.146$; 95%CI: -0.270; -0.021; $p = 0.022$). Although the research data are limited, 77 (23.6%) of the municipalities evaluated reveal an increase in the risk of gastric cancer. Among these, nearly 70% are supplied by water tables associated with river basins with geochemical Cr(VI) anomalies.

Descriptive Epidemiology; Chromium Compounds; Environmental Pollution; Stomach Neoplasms

Resumen

Concentraciones de cromo total entre 0,45 y 110 µg/L han sido detectadas en el Sistema Acuífero Bauru (SAB) en el estado de São Paulo, Brasil, excediendo algunas veces el patrón de calidad adoptado por la legislación brasileña, que es de 50 µg/L. Según la Compañía Ambiental del Estado de São Paulo (CETESB), parte del cromo está compuesto por la forma hexavalente [Cr(VI)], que presenta controvertidas evidencias respecto a la carcinogenicidad por vía oral. Este artículo tiene como objetivo evaluar el efecto de la exposición al Cr(VI) en bajas dosis en la mortalidad por cáncer gástrico de la población entre 15 y 75 años o más, que consumió agua del SAB, en el período entre 2004 y 2015. Se realizó un estudio ecológico en 326 municipios situados en el Planalto Occidental Paulista y que usan agua del SAB. Las asociaciones fueron estimadas por el modelo de regresión lineal, utilizándose indicadores de exposición al cromo (proxy) y razón de mortalidad estandarizada (RMP) para las neoplasias gástricas como variable de respuesta. El Índice de Desarrollo Humano Municipal (IDHM) se empleó para controlar posibles diferencias socioeconómicas de la población investigada. La RMP estimada para el cáncer gástrico correspondió a un 79% de los óbitos esperados, siendo que el riesgo fue menor en los municipios que tienen agua tratada por la Compañía de Saneamiento Básico del Estado de São Paulo (SABESP), con especial atención para la población femenina ($\beta = -0,146$; IC95%: -0,270; -0,021; $p = 0,022$). A pesar de que los datos de la investigación sean limitados, en 77 (23,6%) de los municipios evaluados hubo un aumento del riesgo de cáncer gástrico. Entre estos, casi un 70% se abastecen de manantial subterráneo, asociado a las cuencas hidrográficas con anomalías geoquímicas de Cr(VI).

Epidemiología Descriptiva; Compuestos de Cromo; Contaminación Ambiental; Neoplasias Gástricas

Recebido em 11/Fev/2020
Versão final reapresentada em 06/Ago/2020
Aprovado em 31/Ago/2020