



Raphael Mendonça Guimarães^a
 <https://orcid.org/0000-0003-1225-6719>

Viviane Gomes Parreira Dutra^a
 <https://orcid.org/0000-0001-6939-742X>

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres^b
 <https://orcid.org/0000-0001-8331-0343>

Helena Beatriz da Rocha Garbin^a
 <https://orcid.org/0000-0002-9606-9349>

Thalyta Cássia de Freitas Martins^a
 <https://orcid.org/0000-0002-6225-7245>

Karina Cardoso Meira^c
 <https://orcid.org/0000-0002-1722-5703>

^a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz),
Escola Nacional de Saúde Pública.
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^b Universidade Federal do Estado
do Rio de Janeiro (UNIRIO), Hospital
Universitário Gaffrée e Guinle. Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

^c Universidade Federal do Rio Grande
do Norte (UFRN), Escola de Saúde.
Natal, RN, Brasil.

Contato:
Raphael Mendonça Guimarães
E-mail:
raphael.guimaraes@fiocruz.br

Os autores informam que o trabalho não
foi apresentado em evento científico.

Os autores declaram que o trabalho
não foi subvencionado e que não há
conflitos de interesses.

Exposição ocupacional e câncer: uma revisão guarda-chuva

*Occupational exposure and cancer:
an umbrella review*

Resumo

Objetivo: fornecer uma visão geral das associações entre exposição ocupacional e risco da ocorrência ou morte por câncer. **Métodos:** esta revisão guarda-chuva da literatura utilizou as bases Medline e Web of Science. A partir de protocolo de busca, foram incluídas metanálises para diversas circunstâncias ocupacionais e cânceres selecionados que possuísem algum nível de evidência para associação com ocupação. **Resultados:** foram incluídas 37 metanálises, abrangendo 18 localizações de câncer. Considerando a avaliação da heterogeneidade dos estudos, da qualidade da evidência e da força de associação, obteve-se evidências altamente sugestivas de associações entre exposição a solvente e mieloma múltiplo; amianto e câncer de pulmão; hidrocarbonetos e câncer de trato aerodigestivo superior; e estresse ocupacional e câncer colorretal. **Conclusão:** há evidências robustas para associar exposições ocupacionais e tipos de câncer não previstos, inicialmente, nas orientações de vigilância do câncer relacionado ao trabalho no Brasil. Permanecem lacunas sobre exposições de grande relevância, que carecem de metanálises mais consistentes, por exemplo, exposição a poeiras inorgânicas e câncer de pulmão e mesotelioma; exposição a solventes e tumores hematológicos. Evidências de câncer em outras regiões anatômicas foram menos robustas, apresentando indícios de incerteza ou viés.

Palavras-Chave: *exposição ocupacional; câncer; câncer ocupacional, saúde do trabalhador.*

Abstract

Objective: to provide an overview of the associations between occupational exposure and risk of occurrence or death from cancer. **Methods:** this umbrella review used the Medline and Web of Science databases. Based on the search protocol, meta-analysis was included for several occupational circumstances and selected cancers that had some level of evidence associated with the occupation. **Results:** 37 meta-analysis were included, covering 18 cancer locations. By assessing the heterogeneity of studies, quality of evidence, and strength of association, results highly indicated associations between solvent exposure and multiple myeloma, asbestos and lung cancer, hydrocarbons and upper aerodigestive tract cancer, occupational stress and colorectal cancer. **Conclusion:** robust evidence shows an association between occupational exposures and types of cancer not initially foreseen in the guidelines for work-related cancer surveillance in Brazil. Gaps in relevant exposures require further research and more consistent meta-analysis, including: exposure to inorganic dust and lung cancer and mesothelioma; solvents and hematological tumors. Evidence of cancer in other anatomical regions was less robust, showing signs of uncertainty or bias.

Keywords: *occupational exposure; cancer; occupational cancer, occupational health.*

Recebido: 05/11/2020

Revisado: 20/02/2021

Aprovado: 02/03/2021

Introdução

No mundo, o câncer é a primeira ou a segunda principal causa de morte prematura (mortes entre 30 e 69 anos) em 73% dos países. Ao considerar apenas as mortes por doenças não transmissíveis, em 2016, 29,8% foram causadas por câncer¹. No Brasil, as estimativas de incidência desta doença para o triênio 2020-2022 apontam para o surgimento de mais de 625 mil novos casos anuais².

Há atualmente suficientes evidências científicas para apoiar a associação entre o trabalho e alguns tipos de câncer^{3,4,5}. De fato, a Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 19% de todos os cânceres são atribuídos ao meio ambiente, inclusive em ambientes de trabalho⁶. Sabe-se que a exposição ocupacional é a principal rota de exposição humana a cerca de metade dos produtos químicos e misturas classificadas pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) como cancerígenas para os seres humanos^{7,8}.

No Brasil, os cânceres relacionados ao trabalho têm sido mal dimensionados, devido à escassez de evidências nacionais e registro insuficiente, tanto pelo subregistro de casos, quanto pela invisibilidade da localização de cânceres reconhecidos pelo sistema de vigilância brasileiro⁹. Originalmente, a definição de câncer relacionado ao trabalho adotada pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação considera casos confirmados como eventos sentinelas, entre outros, aqueles que resultarem em leucemia por exposição ao benzeno; mesotelioma por amianto; e angiossarcoma hepático por exposição a cloreto de vinila¹⁰. Mais recentemente, o Ministério da Saúde passou a adotar o critério de “todo caso de câncer que tem entre seus elementos causais a exposição a fatores, agentes e situações de risco presentes no ambiente e processo de trabalho, mesmo após a cessação da exposição” (p.2)¹¹.

Anualmente, inúmeros novos estudos epidemiológicos são conduzidos e publicados para examinar se a exposição ocupacional aumenta o risco de desenvolvimento para outros tipos de câncer. Recentemente, foi estimada a carga global de doença para os cânceres de rim, mama, nasofaringe, laringe, pulmão, mesotelioma, ovário e leucemia, considerando-os relacionados ao trabalho¹². Entretanto, estudos prospectivos de coorte e metanálises revelam associação entre exposições ocupacionais e cânceres em outras localizações, como sistema nervoso central, próstata, cavidade nasal, esôfago, bexiga, fígado e vias biliares¹³. Assumindo que estas associações possam ser

causais, uma carga substancial de câncer pode ser evitada, considerando o fato de que as exposições ocupacionais são, em grande parte, preveníveis¹⁴.

A IARC vem, ao longo de mais de meio século, classificando agentes, combinações de agentes e circunstâncias de exposição de acordo com sua carcinogenicidade/ameaça para o ser humano, através das suas monografias. Entre os itens avaliados, classificados como “definitivamente”, “provavelmente” ou “possivelmente” carcinogênicos, muitos estão relacionados ao trabalho¹⁵.

Há, outrossim, um efeito, da evidência apontada pelo estado da arte, explicado por vieses na literatura. De fato, estudos mostrando resultados positivos e associações estatisticamente significativas têm mais probabilidade de serem publicados do que com achados negativos e sem significância estatística, orientando mal as decisões clínicas e de saúde pública¹⁶. Visando contribuir para a tomada de decisão baseada em evidência, este estudo tem por objetivo fornecer uma visão geral das associações entre a exposição ocupacional e o risco de desenvolver ou morrer de câncer.

Métodos

Para resumir e avaliar as evidências existentes e sua qualidade, realizou-se uma revisão guarda-chuva (*umbrella review*) de metanálises que investigaram a associação entre exposição ocupacional e risco de ocorrência ou morte por câncer¹⁷.

Questão de pesquisa

Foi utilizada a estratégia PECOS, considerando: os trabalhadores adultos com idade igual ou maior que 18 anos (P = população), avaliados quanto à exposição ocupacional a agentes cancerígenos (E= exposição) e comparados com trabalhadores não expostos (C = comparação de exposições ou controle), para que pudesse ser verificada a associação com o desenvolvimento de câncer relacionado ao trabalho (O = *outcome* ou desfecho), em revisões sistemáticas e metanálises (S= *studies* ou estudos), tendo sido construída a seguinte pergunta norteadora: “Que cânceres estão mais associados à exposição ocupacional?”.

Crterios de elegibilidade

Foram elegíveis metanálises que descrevessem a associação entre exposições ocupacionais e risco de câncer. Não houve restrições quanto ao tipo ou ano de publicação. Restringiu-se a publicações em inglês, espanhol, francês e português. Estudos realizados em

grupos populacionais de não trabalhadores e com crianças foram excluídos.

Fontes de informação e estratégias de busca

Foram realizadas buscas nas fontes Medline e Web of Science por revisões sistemáticas e metanálises publicadas até março de 2020, com o objetivo de investigar a associação entre exposições ocupacionais e risco de câncer. Inicialmente, foi verificada a concordância entre as diferentes bases, ao verificar que foi superior a 90%, optou-se por fazer a busca a partir da base mais abrangente, o Medline, a busca foi realizada com os seguintes termos: (*occupational OR work-related*) AND (*cancer OR neoplasm OR tumour*) AND (*risk factor OR attributable risk*) AND (*exposure*) AND (*systematic review OR meta-analysis*).

Seleção das revisões e avaliação da qualidade metodológica

Os artigos inicialmente selecionados foram submetidos à checagem de duplicidades. Após exclusão dos duplicados, duas pesquisadoras (Ayres e Garbin), de forma independente, selecionaram as revisões sistemáticas e metanálises elegíveis a partir da leitura de títulos e resumo. Os dados de elegibilidade foram armazenados com dupla digitação. As discordâncias entre as avaliadoras em relação à elegibilidade foram resolvidas por uma terceira pesquisadora (Dutra).

Ao final desta etapa, os artigos selecionados foram lidos de forma completa para verificar se atendiam aos critérios do PECOS. Na fase seguinte, a qualidade dos artigos remanescentes foi verificada. A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e metanálises incluídas foi realizada através da ferramenta AMSTAR-2 (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*)¹⁸, e foi desempenhada também de forma independente.

A concordância da avaliação pelas pesquisadoras foi mensurada por diferentes critérios: i) foi avaliada a concordância da classificação dos artigos, atribuída pelo AMSTAR-2 (qualidade crítica; baixa qualidade; qualidade moderada e alta qualidade) e medida através do *kappa* ponderado; ii) a concordância item a item foi avaliada através do *kappa* simples; iii) o AMSTAR-2 possui 16 itens para avaliação. Eles são ponderados de forma diferente, de acordo com o grau de relevância dos domínios avaliados (por exemplo, qualidade das medidas estatísticas, informação sobre viés de publicação, etc.). A fim de obter medida de concordância simples para os artigos, foi criado um escore geral, resultado do somatório simples dos

itens. A concordância deste escore foi avaliada através da plotagem de Bland-Altman.

Extração dos dados

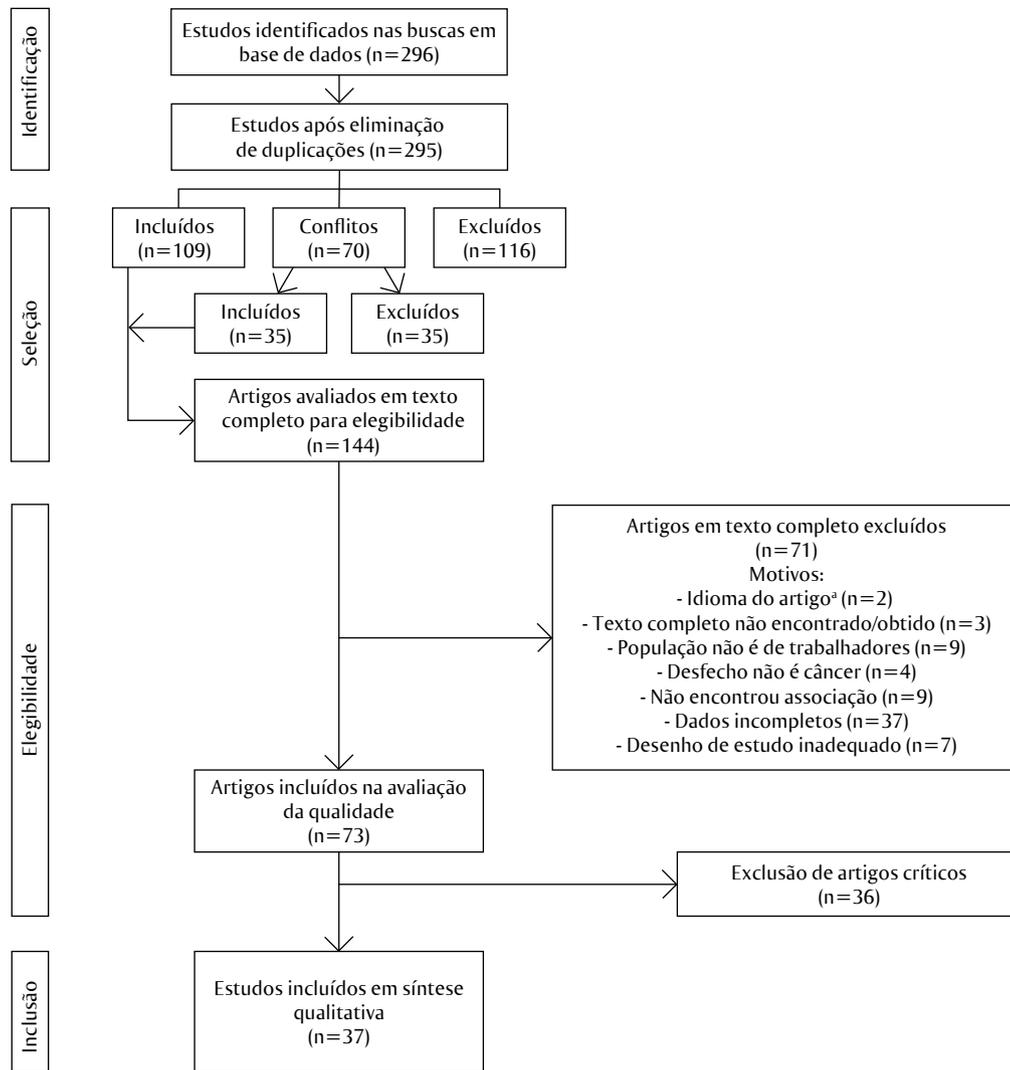
Foi elaborado um formulário de extração de dados. A primeira etapa incluiu dados do tipo de estudo, grupo de investigação, ano de publicação, periódico, tipo de câncer, tipo de exposição, medida epidemiológica (mortalidade, incidência, prevalência) e estratégia de busca (descritores).

Obteve-se as informações sobre tipos de estudos incluídos (transversal, caso-controle e coorte), número de estudos, variáveis do instrumento de avaliação da qualidade (AMSTAR-2), heterogeneidade (sim, não ou não aplicável), medida sumária de associação (com respectivo intervalo de confiança de 95%), medida sumária para efeitos aleatórios (com respectivo intervalo de confiança de 95%), valor de p para efeitos aleatórios, valor de p de Egger ou inspeção visual pelo gráfico de funil, I², valor para credibilidade e excesso de significância (O/E e p valor)¹⁹.

Resultados

Inicialmente, foram encontrados 296 artigos a partir da estratégia de busca. Um artigo foi excluído por duplicidade, restando 295, que foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumo. O índice de concordância *kappa* entre as duas pesquisadoras, observado para a decisão nesta etapa (inclusão ou exclusão), foi igual a 0,86. Ao final desta fase, 144 artigos foram lidos de forma completa para verificar se atendiam aos critérios do PECOS. Após a leitura completa, 71 artigos foram excluídos. Na fase seguinte, a qualidade dos estudos foi verificada para os 73 artigos incluídos. Após esta etapa, obteve-se 36 artigos classificados como tendo qualidade crítica, que foram excluídos. Por fim, foram selecionados 37 artigos. (**Figura 1**).

A concordância interobservador entre os artigos selecionados, com relação à verificação de qualidade, mostrou-se satisfatória. A concordância item a item para os quesitos do AMSTAR, obtida pelo *kappa* simples, foi de 0,83. Por sua vez, a classificação atribuída a cada artigo foi comparada através do *kappa* ponderado, que obteve classificação excelente ($k_w=0,92$). Adicionalmente, o escore obtido para cada artigo, calculado a partir do somatório simples dos itens do AMSTAR-2, foi comparado pelo método Bland-Altman, apresentando ausência de viés de classificação, conforme pode ser observado na **Figura 2**.



^a foram excluídos artigos não redigidos em inglês, espanhol, francês ou português.

Figura 1 Fluxograma da seleção dos estudos

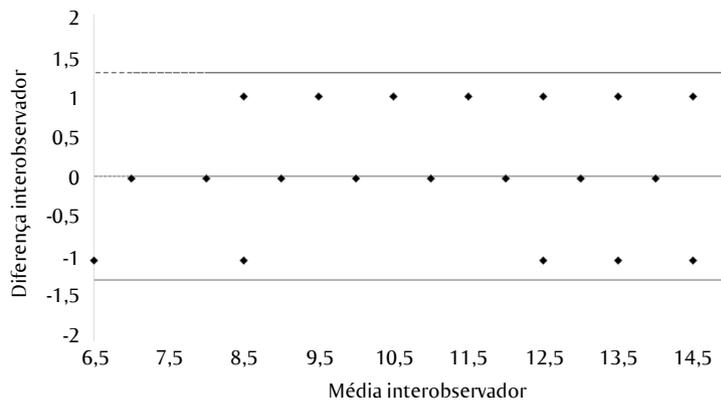


Figura 2 Gráfico de Bland-Altman, utilizado para avaliação da concordância do escore de classificação da qualidade dos artigos incluídos na revisão *umbrella* (n=37)

Com relação à evidência encontrada, dos 37 artigos incluídos, 19 foram publicados a partir de 2012. A respeito do desenho de estudo, 10 estudos realizaram metanálises a partir de estudos de coorte; três utilizaram estudos de caso-controle e 24 ambos os desenhos, estimando medidas sumárias que o considerassem para o cálculo. A respeito das medidas epidemiológicas consideradas pelos artigos, seis deles utilizaram exclusivamente medidas de mortalidade; oito utilizaram exclusivamente medidas de incidência e 23 utilizaram ambas as medidas.

Com relação à sua qualidade, os estudos puderam ser classificados, a partir do AMSTAR-2 como tendo baixa qualidade (n=15), média qualidade (n=17) e alta qualidade (n=5).

A principal medida de efeitos aleatórios utilizada foi o risco relativo, presente em 23 estudos. A razão de chances foi utilizada em oito pesquisas, e os demais (n=6) utilizaram medidas padronizadas, como a Razão de Mortalidade Proporcional e razão de incidência proporcional. Além disso, 26 artigos não apresentaram o valor de p para as medidas de efeitos aleatórios. No entanto, para manter a qualidade da medida sumária, 20 artigos apresentaram análise de sensibilidade para a obtenção da medida. Nenhum estudo apresentou informação a respeito do excesso de significância.

Para verificar a magnitude da heterogeneidade nos estudos, 24 artigos apresentaram o valor do I². Destes, seis estudos tinham valores de I² entre 50% e 75%, indicando heterogeneidade intermediária; e três

apresentaram I² acima de 75%, ou seja, heterogeneidade alta. Com relação à análise de viés de publicação, 14 estudos não fizeram análise através do teste de Egger. No entanto, nove estudos realizaram a inspeção visual através do gráfico de funil, e destes, apenas três apresentaram simetria, sugerindo viés de publicação²⁰. Entre aqueles que fizeram o teste de Egger (n=23) apenas dois encontraram tal evidência (p<0,05).

As principais exposições identificadas se referem à agricultura, em três artigos, a exposição a poeiras inorgânicas (n=5), construção civil (n=3), exposição a solventes (n=4) e serviços que utilizam pintura e tinta (n=4). Os cânceres mais frequentes na lista foram o câncer de pulmão e mesotelioma (n=15); câncer de bexiga (n=8), câncer de rim (21), câncer de estômago, mama e cólon, cada um presente em três estudos (8,10%).

A partir da avaliação da heterogeneidade dos estudos, da qualidade da evidência obtido pelo escore AMSTAR, da força de associação e tipo de medida de associação (ou seja, se foi obtida a partir de dados longitudinais), os resultados mais robustos e consistentes são para associações entre exposição a solvente e mieloma múltiplo; exposição ao amianto e câncer de pulmão; exposição a hidrocarbonetos e câncer de trato aerodigestivo superior; e exposição a estresse ocupacional e câncer colorretal. Um resumo das características dos estudos pode ser encontrado nos **Quadros 1 e 2** na **Tabela 1**, respectivamente, contendo a descrição dos estudos selecionados, a tipologia dos estudos e a avaliação da qualidade e heterogeneidade.

Quadro 1 Descrição geral dos estudos selecionados (n=37)

<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>Periódico</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Tipo de Exposição</i>
Lenters et al ²¹	2010	Cancer Causes Control	Pulmão	Endotoxina em trabalhadores da agricultura de algodão
Kwak et al ²²	2019	Occup Environ Med	Colorretal	Asbesto
Yang et al ²³	2019	International Journal of Cancer	Todos os cânceres	Estresse
			Pulmão	
			Colorretal	
			Esôfago	
			Bexiga	
Kabir et al ²⁴	2017	Iran J Public Health	Próstata	Dioxina para produção de Agrotóxicos
Mundt et al ²⁵	2018	American College of Occupational and Environmental Medicine	Pulmão	Betume – Pavimentação
				Betume – Telhados
			Trato aerodigestivo superior	Betume – Telhados
			Esôfago	Betume – Telhados

(Continua)

Quadro 1 Continuação...

<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>Periódico</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Tipo de Exposição</i>
Chang et al ²⁶	2017	Canadian Respiratory Journal	Pulmão	Talco
Boniol et al ²⁷	2017	International Journal of Epidemiology,	Bexiga	Indústria de borracha
			Leucemia	
			Linfático e Sistema Hematopoético	
			Laringe	
Lu et al ²⁸	2017	Oncotarget	Linfoma não Hodgkin	Raios ultravioletas
Guo et al ²⁹	2017	Medicine	Estômago	Açougueiro
			Cavidade oral, faringe	
			Pulmão	
			Fígado	
			Glioma	
Poinen–Rughooputh et al ³⁰	2016	BMC Public Health	Pulmão	Pó de Sílica
Lee et al ³¹	2016	Occup Environ Med	Estômago	Sílica cristalina (Total)
				Sílica cristalina (Construção Civil)
				Sílica cristalina (Fundição)
				Sílica cristalina (Mineração)
				Sílica Cristalina (Outras indústrias)
Liu et al ³²	2016	Journal of Travel Medicine	Mama	Serviço de bordo
Ju–Kun et al ³³	2016	Medicine	Próstata	Cádmio
Ju kun et al ³⁴	2015	Scientific Reports	Rim	Cádmio
Hancock et al ³⁵	2015	Occup Environ Med	Pulmão	Pó de madeira
Ngamwong et al ³⁶	2015	Plos One	Pulmão	Amianto
He et al ³⁷	2014	Int Arch Occup Environ Health	Mama	Trabalho em turno
Liu et al ³⁸	2013	Cancer Causes Control	Mieloma Múltiplo	Cloreto de metileno – Solvente
Karami et al ³⁹	2012	Occup Environ Med	Rim	Tricloroetileno – Solvente
Tsoi et al ⁴⁰	2012	Occup Environ Med	Pulmão	Motorista
Guha et al ⁴¹	2010	Environmental Health Perspectives	Pulmão	Pintor
Schmitt et al ⁴²	2011	British Journal of Dermatology	Carcinoma de pele de células escamosas	Raios ultravioletas
Guha et al ⁴³	2010	Occup Environ Med	Bexiga	Pintor
Khalade et al ⁴⁴	2010	Environmental Health	Leucemia	Benzeno
Harling et al ⁴⁵	2010	Occup Environ Med	Bexiga	Cabeleireiro
Bachand et al ⁴⁶	2010	Critical Reviews in Toxicology	Pulmão	Pintor
Kelsh et al ⁴⁷	2010	Epidemiology	Rim	Tricloroetileno – Solvente

(Continua)

Quadro 1 Continuação...

<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>Periódico</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Tipo de Exposição</i>
Takkouche et al ⁴⁸	2009	International Journal of Epidemiology	Pulmão	Cabeleireiro
			Laringe	
			Bexiga	
			Mieloma múltiplo	
			Mama	
			Ovário	
			Sistema hematopoiético	
			Leucemia	
Manju et al ⁴⁹	2009	Asian Pacific J Cancer Prev	Bexiga	Motorista de caminhão
				Motorista de ônibus
				Ferroviários
Lacasse et al ⁵⁰	2009	Cancer Causes Control	Pulmão	Sílica
Van Maele–Fabry et al ⁵¹	2008	Environmental Research	Leucemia mielóide	Agrotóxico do tipo herbicida (não fenólico)
Stayner et al ⁵²	2007	American Journal of Public Health	Pulmão	Fumaça ambiental do tabaco
Van Maele–Fabry ⁵³	2006	Cancer Causes Control	Próstata	Agrotóxicos
Megdal et al ⁵⁴	2005	European Journal of Cancer	Mama	Comissária de bordo
				Outros trabalhos em turno
				Geral
Boffetta et al ⁵⁵	2003	Scand J Work Environ Health	Câncer de partes moles	Cloreto de vinila
Ojajärvi et al ⁵⁶	2000	Occup Environ Med	Pâncreas	Níquel
Lipsett et al ⁵⁷	1999	American Journal of Public Health	Pulmão	Diesel– Motorista de caminhão
				Diesel– Ferroviário
				Diesel– Mecânico
				Motorista profissional

Quadro 2 Descrição dos estudos selecionados por tipologia e medida de associação (n=37)

<i>Autor</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Tipo de exposição</i>	<i>Tipos de estudos</i>	<i>Medida</i>	<i>Número de estudos</i>
Lenters et al ²¹	Pulmão	Endotoxina em trabalhadores da agricultura de algodão	Coorte, Caso-coorte e Caso-controle	Mortalidade	Coorte (n=15); Caso-controle (n=2)
Kwak et al ²²	Colorretal	Asbesto	Coorte	Mortalidade	Coorte (n=46)
Yang et al ²³	Todos os cânceres	Estresse	Coorte, Caso-controle	Incidência	Coorte (n=4); Caso-controle (n=5)
	Pulmão				
	Colorretal				
	Esôfago				
	Bexiga				
Estômago					

(Continua)

Quadro 2 Continuação...

<i>Autor</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Tipo de exposição</i>	<i>Tipos de estudos</i>	<i>Medida</i>	<i>Número de estudos</i>
Kabir et al ²⁴	Próstata	Dioxina para produção de agrotóxicos	Coorte	Mortalidade	Coorte (n=5)
Mundt et al ²⁵	Pulmão	Betume – Pavimentação	Coorte, Caso–controle	Associação Global	Coorte (n=8); Caso–controle (n=13)
		Betume – Telhados			Coorte (n=11); Caso–controle (n=8)
	Trato aerodigestivo superior	Caso–controle (n=5)			
	Esôfago	Caso–controle (n=4)			
Chang et al ²⁶	Pulmão	Talco	Coorte	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=13)
Boniol et al ²⁷	Bexiga	Indústria de borracha	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=35); Caso–controle (n=19)
	Leucemia				Coorte (n=35); Caso–controle (n=4)
	Linfático e Sistema Hematopoiético				Coorte (n=32); Caso–controle (n=2)
	Laringe				Coorte (n=22); Caso–controle (n=2)
Lu et al ²⁸	Linfoma não Hodgkin	Raios ultravioletas	Coorte, Caso–controle	Incidência	Coorte (n=1); Caso–controle (n=10)
Guo et al ²⁹	Estômago	Açougueiro	Coorte, Caso–controle	Incidência	Coorte (n=3)
	Cavidade oral, faringe				Coorte (n=2)
	Pulmão				Coorte (n=3); Caso–controle (n=3)
	Fígado				Coorte (n=2)
	Glioma				Caso–controle (n=2)
Poinen–Rughoopath et al ³⁰	Pulmão	Pó de Sílica	Coorte, Caso–controle e estudos de mortalidade proporcional	Incidência e Mortalidade	Coorte=63 estudos
					Coorte=19 estudos
					Coorte=1 estudo
					Caso–controle mortalidade (n=5)
					Caso–controle incidência (n=9)
					Caso–controle (n=3)
Lee et al ³¹	Estômago	Sílica cristalina (Total)	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=20); Caso–controle (n=9)
		Sílica cristalina (Construção Civil)			
		Sílica cristalina (Fundição)			
		Sílica cristalina (Mineração)			
		Sílica Cristalina (Outras indústrias)			
Liu et al ³²	Mama	Serviço de bordo	Coorte	Incidência	Coorte (n=10)
Ju–Kun et al ³³	Próstata	Cádmio	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=14); Caso–controle (n=8)

(Continua)

Quadro 2 Continuação...

<i>Autor</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Tipo de exposição</i>	<i>Tipos de estudos</i>	<i>Medida</i>	<i>Número de estudos</i>
Ju kun et al ³⁴	Rim	Cádmio	Caso–controle	Mortalidade	Caso–controle (n=9)
Hancock et al ³⁵	Pulmão	Pó de madeira	Coorte, Caso–controle	Incidência	Coorte (n=9); Caso–controle (n=29)
Ngamwong et al ³⁶	Pulmão	Amianto	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=7); Caso–controle (n=10)
He et al ³⁷	Mama	Trabalho em turno	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=10); Caso–controle (n=18)
Liu et al ³⁸	Mieloma Múltiplo	Cloreto de metileno – Solvente	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=2); Caso–controle (n=1)
Karami et al ³⁹	Rim	Tricloroetileno – Solvente	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=15); Caso–controle (n=13)
Tsoi et al ⁴⁰	Pulmão	Motorista	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=8); Caso–controle (n=11)
Guha et al ⁴¹	Pulmão	Pintor	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=18); Caso–controle (n=29)
Schmitt et al ⁴²	Carcinoma de células escamosas	Raios ultravioletas	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=6); Caso–controle (n=12)
Guha et al ⁴³	Bexiga	Pintor	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=11); Caso–controle (n=30)
Khalade et al ⁴⁴	Leucemia	Benzeno	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=12); Caso–controle (n=3)
Harling et al ⁴⁵	Bexiga	Cabeleireiro	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=14); Caso–controle (n=28)
Bachand et al ⁴⁶	Pulmão	Pintor	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=16); Caso–controle (n=24)
Kelsh et al ⁴⁷	Rim	Tricloroetileno – Solvente	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Coorte (n=23); Caso–controle (n=7)
Takkouche et al ⁴⁸	Pulmão	Cabeleireiro	Coorte, Caso– controle	Incidência e Mortalidade	coorte (n=8), caso–controle (n=10)
	Laringe				coorte (n=7), caso–controle (n=5)
	Bexiga				coorte (n=8), caso–controle (n=26)
	Mieloma múltiplo				coorte (n=8), caso–controle (n=1)
	Mama				coorte (n=7), caso–controle (n=9)
	Ovário				coorte (n=6), caso–controle (n=4)
	Sistema hematopoiético				coorte (n=24), caso–controle (n=35)
	Leucemia				coorte (n=6), caso–controle (n=10)
	Colon				coorte (n=6), caso–controle (n=5)
Manju et al ⁴⁹	Bexiga	Motorista de caminhão	Caso–controle	Incidência e Mortalidade	caso–controle (n=22)
		Motorista de ônibus			caso–controle (n=12)
		Ferroviários			caso–controle (n=16)
Lacasse et al ⁵⁰	Pulmão	Silica	Coorte, Caso– controle	Incidência e Mortalidade	coorte (n=4), caso–controle (n=5)

(Continua)

Quadro 2 Continuação...

<i>Autor</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Tipo de exposição</i>	<i>Tipos de estudos</i>	<i>Medida</i>	<i>Número de estudos</i>
Van Maele–Fabry et al ⁵¹	Leucemia mielóide	Agrotóxico do tipo herbicida (não fenóxico)	Coorte	Mortalidade	Coorte (n= 3)
Stayner et al ⁵²	Pulmão	Fumaça ambiental do tabaco	Coorte	Incidência	Coorte (n= 21)
Van Maele–Fabry ⁵³	Próstata	Agrotóxico	Coorte	Incidência	Coorte (n= 16)
Megdal et al ⁵⁴	Mama	Comissária de bordo	Coorte, Caso–controle	Incidência	Coorte (n=7)
		Outros trabalhos em turno			coorte (n=4), caso–controle (n=2)
		Geral			coorte (n=11), caso–controle (n=2)
Boffetta et al ⁵⁵	Câncer de partes moles	Cloreto de vinila	coorte	Mortalidade	coorte (n=4)
Ojajärvi et al ⁵⁶	Pâncreas	Níquel	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	Caso–controle (n=4)
Lipsett et al ⁵⁷	Pulmão	Diesel–Motorista de caminhão	Coorte, Caso–controle	Incidência e Mortalidade	coorte (n=9)
		Diesel–Ferroviário			coorte (n=6)
		Diesel–Mecânico			coorte (n=6)
		Motorista profissional			coorte (n=6)

Tabela 1 Descrição dos estudos selecionados por avaliação de heterogeneidade e qualidade da evidência (n=37)

<i>Autor</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Tipo de exposição</i>	<i>Associação do maior estudo</i>		<i>Medida para efeitos aleatórios</i>			<i>I²</i>	<i>p–valor teste de Egger</i>	<i>Valor para credibilidade</i>	<i>AMSTAR 2</i>
			<i>Medida</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Medida</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p valor</i>				
Lenters et al ²¹	Pulmão	Endotoxina em trabalhadores da agricultura de algodão	RR=0,36	0,34–0,38	RR=0,62	0,52–0,75	< 0,001	97,9	0,20	Não	MQ
Kwak et al ²²	Colorretal	Asbesto	SMR=1,36	1,24–1,49	RR=1,16	1,05–1,29	< 0,001	62	0,645	Sim	HQ
Yang et al ²³	Todos os cânceres	Estresse	#	#	RR=1,17	1,09–1,25	NI	7,3	#	Sim	HQ
	Pulmão		NI	NI	RR=1,24	1,02–1,49	NI	0	0,976		
	Colorretal		NI	NI	RR=1,36	1,16–1,59	NI	0	0,008		
	Esôfago		NI	NI	RR=2,12	1,30–3,47	NI	30	0,139		
	Bexiga		#	#	RR=1,37	1,03–1,81	NI	#	NI		
	Estômago		#	#	RR=1,53	1,08–2,15	NI	#	NI		
	Kabir et al ²⁴	Próstata	Dioxina para produção de Agrotóxicos	RR=1,10	0,85–1,39	SMR=1,20	1,02–1,42	0,027	0	NI	Não
Mundt et al ²⁵	Pulmão	Betume – Pavimentação	SMR=1,26	1,20–1,31	RR=1,12	1,04–1,21	NI	50,2	0,267	Sim	MQ
		Betume – Telhados	SMR=1,37	1,28–1,47	RR=1,79	1,46–2,19	NI	83,7			
	Trato aerodigestivo superior	Betume – Telhados	SMR=1,27	1,10–1,46	RR=1,32	1,17–1,49	NI	0	0,013		
	Esôfago	Betume – Telhados	SMR=1,34	1,07–1,66	RR=1,34	1,07–1,67	NI	25,2	0,021		
Chang et al ²⁶	Pulmão	Talco	RR=1,39	1,32–1,47	SMR=1,45	1,22–1,72	< 0,001	72,9	0,65	Sim	HQ

(Continua)

Tabela 1 Continuação...

Autor	Tipo de câncer	Tipo de exposição	Associação do maior estudo		Medida para efeitos aleatórios			I ²	p-valor teste de Egger	Valor para credibilidade	AMSTAR 2
			Medida	IC 95%	Medida	IC 95%	p valor				
Boniol et al ²⁷	Bexiga	Indústria de borracha	RR=1,00	0,82–1,22	SRR=1,36	1,18–1,57	NI	43	1,69	Não	LQ
	Leucemia		RR=1,16	0,91–1,47	SRR=1,29	1,11–1,52	NI	32	0,98		
	Linfático e Sistema Hematopoiético		RR=1,13	1,02–1,26	SRR=1,136	1,02–1,31	NI	NI	NI		
	Laringe		RR=1,31	1,24–1,37	SRR=1,46	1,10–1,94	NI	39	NI		
Lu et al ²⁸	Linfoma não Hodgkin	RUV	OR=1,1	1,00–1,20	OR ^a =1,14	1,05–1,23	NI	25,4	0,37	Sim	HQ
Guo et al ²⁹	Estômago	Açougueiro	OR=1,33	1,00–1,77	OR=1,42	1,14–1,76	0,002	0	0,979	Sim	MQ
	Cavidade oral, faringe		OR=1,60	1,00–2,70	OR=1,6	1,07–2,40	0,022	0			
	Pulmão		SMR=1,03	0,97–1,08	OR=1,47	1,23–1,74	0	9,4			
	Fígado		OR=2,77	1,38–4,99	OR=2,56	1,52–4,32	0	0			
	Glioma		OR=1,78	0,99–3,18	OR=1,95	1,19–3,97	0,008	0			
Poinen–Rughoopath et al ³⁰	Pulmão	Pó de Sílica	SMR=1,10	1,03–1,18	SMR=1,55	1,38–1,75	<0,0001	96,18	0,02	Não	MQ
			SIR=1,30	1,12–1,51	SIR=1,68	1,45–1,96	<0,0001	74,51	0,24		
			#	#	RR=1,65	1,13–2,40	1	#	#		
			NI	NI	OR=1,82	1,25–2,66	0,0017	51,17	0,51		
			OR=1,41	1,22–1,62	OR=1,34	1,24–1,46	<0,0001	0	0,46		
			NI	NI	MOR=1,69	1,26–2,26	<0,0001	86,70	1,00		
Lee et al ³¹	Estômago	Sílica cristalina (Total)	RR=1,28	1,13–1,44	RR=1,25	1,18–1,34	NI	74,3	<0,10	Sim	LQ
		Sílica cristalina (Construção Civil)	#	#	RR=1,18	1,04–1,35	NI	80,5	0,5		
		Sílica cristalina (Fundição)	#	#	RR=1,31	1,21–1,43	NI	11,5	0,9		
		Sílica cristalina (Mineração)	#	#	RR=1,36	1,23–1,50	NI	49,8	0,3		
		Sílica Cristalina (outras indústrias)	#	#	RR=1,31	1,06–1,61	NI	62,1	0,1		
Liu et al ³²	Mama	Serviço de bordo	SIR=1,37	1,23–1,52	SIR=1,40	1,30–1,50	0,744	0	0,25	Sim	MQ
Ju–Kun et al ³³	Próstata	Cádmio	SMR=0,90	0,61–1,29	SMR=1,66	1,10–2,50	NI	69,9	0,881	Sim	LQ
Ju kun et al ³⁴	Rim	Cádmio	OR=1,48	1,17–1,87	OR=1,47	1,27–1,71	0,000	0	<0,10	Sim	MQ
Hancock et al ³⁵	Pulmão	Pó de madeira	RR=1,17	1,04–1,31	RR=1,25	1,11–1,41	NI	82,1	0,456	Não	MQ
Ngamwong et al ³⁶	Pulmão	Amianto	OR=1,75	0,96–3,18	OR=1,7	1,31–2,21	NI	0	0,079	Sim	MQ
He et al ³⁷	Mama	Trabalho em turno	RR=0,97	0,67–1,40	RR=1,14	1,08–1,21	NI	77,5	0,548	Sim	MQ
Liu et al ³⁸	Mieloma Múltiplo	Cloreto de metileno	OR=2,0	1,22–3,27	OR=2,04	1,31–3,17	NI	0	NI	Não	MQ
Karami et al ³⁹	Rim	Tricloroetileno	SMR=0,83	0,36–1,64	RR=1,32	1,17–1,50	NI	0,63	0,81	Não	LQ
Tsoi et al ⁴⁰	Pulmão	Motorista	RR=1,00	0,92–1,09	RR ^b =1,18	1,05–1,33	0,004	48	NI	Sim	HQ
Guha et al ⁴¹	Pulmão	Pintor	RR=1,32	1,30–1,35	RR=1,35	1,29–1,41	NI	63,6	NI	Sim	LQ
Schmitt et al ⁴²	Carcinoma de células escamosas	RUV	OR=1,3	1,10–1,60	OR=1,77	1,40–2,22	0,0001	NI	0,84	Sim	LQ

(Continua)

Tabela 1 Continuação...

Autor	Tipo de câncer	Tipo de exposição	Associação do maior estudo		Medida para efeitos aleatórios			I ²	p-valor teste de Egger	Valor para credibilidade	AMSTAR 2
			Medida	IC 95%	Medida	IC 95%	p valor				
Guha et al ⁴³	Bexiga	Pintor	OR=1,08	1,30–1,44	RR ^b =1,28	1,15–1,43	NI	40,1	NI	Sim	LQ
Khalade et al ⁴⁴	Leucemia	Benzeno	RR=1,07	0,88–1,31	RR=1,40	1,23–1,57	NI	56,5	0,57	Não	LQ
Harling et al ⁴⁵	Bexiga	Cabeleireiro	RR=1,42	SI	SRR=1,34	1,34–1,48	NI	39,8	0,37	Sim	MQ
Bachand et al ⁴⁶	Pulmão	Pintor	RR=1,49	1,39–1,59	RR ^c =1,29	1,10–1,51	NI	NI	NI	Sim	MQ
			RR=1,23	1,11–1,35	RR ^d =1,36	1,34–1,41	NI	NI	NI		
			RE=1,3	1,22–1,38	RR ^e =1,22	1,16–1,29	NI	NI	NI		
Kelsh et al ⁴⁷	Rim	Tricloroetileno	SMR=0,99	0,40–2,00	SMR=1,42	1,17–1,77	0,0001	NI	NI	Sim	MQ
Takkouche et al ⁴⁸	Pulmão	Cabeleireiro	RR=1,13	1,08–1,18	RR=1,27	1,15–1,41	NI	NI	NI	Sim	MQ
			RR=0,94	0,71–1,25	RR=1,52	1,11–2,08					
			RR=1,3	0,80–2,30	RR=1,30	1,20–1,42					
			RR=1,7	1,10–2,60	RR=1,62	1,22–2,14					
			RR=1,05	0,46–2,41	RR=1,06	1,02–1,10					
			RR=1,02	0,92–1,14	RR=1,20	1,05–1,38					
			RR=2,10	0,70–6,50	RR=1,26	1,14–1,38					
			RR=1,0	0,30–3,20	RR=1,11	1,03–1,19					
Manju et al ⁴⁹	Bexiga	Motorista de caminhão	OR=1,23	0,88–1,75	OR=1,20	1,11–1,30	NI	NI	NI	Não	LQ
			OR=0,50	0,25–1,00	OR=1,19	1,02–1,38					
			OR=1,41	0,87–2,28	OR=1,25	1,07–1,47					
Lacasse et al ⁵⁰	Pulmão	Sílica	NI	NI	RR ^f =1,22	1,01–1,47	NI	NI	NI	Sim	LQ
					RR ^g =1,84	1,48–2,28					
Van Maele–Fabry et al ⁵¹	Leucemia mieloide	Agrotóxico do tipo herbicida (não fenólico)	SMR=1,75	0,96–2,94	SMR=1,60	1,02–2,52	NI	0	0,1	Sim	LQ
Stayner et al ⁵²	Pulmão	Fumaça ambiental do tabaco	RR=1,20	0,90–1,50	RR=1,24	1,18–1,29	NI	NI	NI	Sim	MQ
Van Maele–Fabry ⁵³	Próstata	Agrotóxico	RR=1,17	0,78–1,69	RR=1,28	1,05–1,58	NI	NI	0,612	Sim	LQ
Megdal et al ⁵⁴	Mama	Comissária de bordo	SIR=1,42	1,09–1,83	SIR=1,44	1,26–1,65	NI	NI	0,7	Não	LQ
			RR=1,79	1,06–3,01	RR=1,51	1,36–1,68	NI	NI			
			RR=1,36	1,04–1,78	RR=1,48	1,36–1,61	NI	NI			
Boffetta et al ⁵⁵	Câncer de partes moles	Cloreto de vinila	SMR=2,70	1,39–4,72	SMR=2,52	1,56–4,07	NI	NI	NI	Não	LQ
Ojajärvi et al ⁵⁶	Pâncreas	Níquel	SMR=1,6	0,40–6,90	MMR=1,9	1,20–3,20	NI	NI	NI	Não	MQ
Lipsett et al ⁵⁷	Pulmão	Diesel–Motorista de caminhão	RR=1,59	1,00–2,53	RR=1,47	1,33–1,63	NI	NI	NI	Sim	LQ
			RR=0,90	0,79–1,04	RR=1,45	1,08–1,93		NI			
			RR=1,06	0,73–1,54	RR=1,35	1,03–1,78		NI			
			RR=1,48	1,30–1,68	RR=1,45	1,31–1,60		NI			

Legenda: HQ: Alta Qualidade; MQ: Qualidade Média; LQ: Baixa Qualidade; RR: risco relativo; OR: razão de chance (odds ratio); SMR: Razão de Mortalidade Padronizada (standardized mortality ratio); SIR: Razão de Incidência Padronizada (standardized incidence ratio); NI: não informado; SRR: razão de taxas padronizada (standardized rate ratio); MOR: Razão de Chance de Mortalidade (mortality odds ratio); RUV: Raios Ultravioleta; #: Apenas 1 estudo;

^a: (ajustada por raça, refere-se a brancos); ^b: (ajustada por fumo, refere-se aos não fumantes); ^c: (estudos caso controle); ^d: (coorte – mortalidade);

^e: (coorte – morbidade); ^f: (exposição = 1,0 mg/m³ por ano); ^g: (exposição = 6,0 mg/m³ por ano).

Discussão

O câncer é uma doença complexa e multicausal. Um conjunto importante de cânceres evitáveis possui como causa componente a exposição ocupacional. Diferente dos demais fatores de risco, os ocupacionais não são resultado da escolha individual, mas de atividades e/ou instituições que não protegem os trabalhadores dos efeitos nocivos presentes nos ambientes e processos produtivos⁵⁸.

O presente estudo, corroborando as evidências produzidas por estudos prévios, aponta que os cânceres de pulmão, bexiga, estômago e cólon possuem associação consistente com circunstâncias de exposição ocupacional a carcinógenos. Apontou-se ainda, que as atividades preferencialmente de serviços, ou que são compostas por grupos ocupacionais de baixa escolaridade, como trabalhadores da construção civil e motoristas, apresentam exposição potencialmente danosa.

É importante destacar que certas exposições bastante consolidadas na literatura⁹ não têm destaque dentre os artigos selecionados: poeiras inorgânicas e o mesotelioma de pleura; policloreto de vinila e o angiossarcoma hepático; e solventes e a leucemia. A esse respeito, convém mencionar que estas exposições, mais recentemente, têm sido abordadas a partir de novos modelos teóricos, conforme descrito neste estudo.

O mesotelioma, um tumor raro, está altamente correlacionado com a exposição ao amianto⁵⁹. A evidência para esta associação é robusta, portanto, a produção e o uso deste tipo de substância são proibidos há décadas nos países europeus e nos Estados Unidos⁶⁰. Há uma expectativa de que estudos sobre este tipo de exposição sejam conduzidos em outros países, onde o banimento destas substâncias ainda não ocorreu⁶¹.

A respeito do angiossarcoma hepático, os estudos mais recentes têm procurado estimar a associação ao tentar minimizar a ocorrência de viés. Isto porque, aparentemente, há um efeito de interação com o álcool e infecções virais que precisa ser considerado. Além disso, mais recentemente, justamente pelo estudo mais detalhado sobre essa interação, outros estudos têm investigado a associação com outras formas de câncer hepático, como o carcinoma hepatocelular⁶². O caminho mais recente neste aspecto tem sido o estudo *in vitro* da avaliação genotóxica do cloreto de vinila^{63,64}.

Finalmente, com relação à leucemia, diversos estudos sugerem que seu risco pode estar associado a exposições ocupacionais ou industriais. Contudo, o que se percebe mais recentemente é que o risco pode variar de acordo com o tipo histológico da doença⁶⁵. As avaliações de risco mais recentes têm procurado estabelecer o dano genético que envolva exposições ocupacionais parentais e intrauterinas⁶⁶.

Por fim, os modelos explicativos mais recentes têm procurado criar métodos mais arrojados que consigam isolar a exposição ocupacional da ambiental⁶⁷.

Desta forma, é importante o estudo de medidas de impacto que possibilitem uma interpretação adequada. Nesse contexto, a fração atribuível populacional (FAP) é a ferramenta utilizada para estimar a fração do câncer resultante das exposições ocupacionais⁶⁸.

As FAP são cada vez mais usadas para definir prioridades de prevenção ao câncer. Contudo, pouco se sabe sobre esta medida quando se considera a exposição ocupacional, mesmo que a maioria dos autores reconheça que este tipo de exposição se concentra em grupos de status socioeconômico mais baixo e em trabalhadores mais vulneráveis⁶⁹. Essa lacuna de conhecimento está ligada à escassez de dados que permitam conhecer o padrão ocupacional de exposições e a ocorrência de câncer e, por esta razão, considera-se relevante que se estabeleça quais circunstâncias ocupacionais e quais cânceres compõem este cenário, para que se possa mitigar o problema.

Pode-se dizer, portanto, que a determinação da fração atribuível é altamente dependente de fontes de dados válidas e robustas em termos de informações. Este aspecto se constitui em um dos maiores nós críticos no estudo do câncer ocupacional, visto que há carência de informações confiáveis sobre a exposição ocupacional a agentes cancerígenos. Desta forma, além da fração atribuível, é necessário determinar as estimativas de proporção de expostos através de busca na literatura e fontes de dados nacionais por meio do emprego de metodologias como a CARcinogen EXposure (CAREX)⁷⁰.

Muitos são os desafios encontrados pelos epidemiologistas para a condução desses estudos, porém, em países de média e baixa renda, como o Brasil, existem ainda mais empecilhos para o estudo do câncer relacionado ao trabalho, pela escassez de fontes de dados e pela provável maior exposição ocupacional, devido à carência de políticas públicas⁷¹. No entanto, antagonicamente, esses são os cenários em que a necessidade dessas pesquisas se faz mais presente.

No Brasil, diferente de outros fatores reconhecidamente carcinogênicos, como dieta e tabagismo, para os quais há vasta literatura, há uma quantidade incipiente de estudos para o câncer relacionado ao trabalho. Além disso, a literatura em nível nacional é restrita a poucas exposições ocupacionais que não refletem a exposição atual, e que fazem a estimativa da prevalência de exposição a fatores carcinogênicos de origem ocupacional. Esta restrição limita as formas de estimativa da fração de câncer atribuível à ocupação. Há tentativas em realizar esta estimativa⁷² que, por sua vez, possuem críticas, devido principalmente ao fato da alta especificidade dos critérios de seleção

dos agentes – haja vista que foram considerados apenas aqueles classificados como grupo 1 pela IARC¹⁵; e ainda pela classificação quanto à intensidade de exposição – por considerar apenas categorias ocupacionais e atividades econômicas definitivamente expostas⁷³.

Ainda é importante reconhecer que a discussão a respeito do câncer se insere dentro de uma das estratégias do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis no Brasil, na qual são previstas as realizações de pesquisas sobre incidência, prevalência, morbimortalidade e fatores de risco e proteção para essas doenças⁷⁴. Neste sentido, uma possibilidade é a ação articulada com a Coordenação Geral de Saúde do Trabalhador do Ministério da Saúde, cuja agenda prioritária inclui a vigilância do câncer ocupacional¹⁰, nela, é necessário definir prioridades claras para prevenir os principais riscos para a saúde relacionados ao trabalho e identificar soluções⁷⁵. A exemplo do que vem ocorrendo historicamente com o banimento do amianto, medidas lentas e pouco agressivas não oferecem redução efetiva do risco^{76,77}. Neste sentido, são necessárias metas mais ambiciosas para o futuro. Modelos que abordam fatores de risco ocupacionais e pessoais, e suas interações, podem, portanto, melhorar a compreensão dos riscos para a saúde e orientar pesquisas e intervenções.

Finalmente, é importante compreender os mecanismos de plausibilidade biológica para os principais achados. Um mecanismo pelo qual os solventes podem induzir o câncer danificando ou alterando o DNA por mutação, também pode afetar o sistema imunológico. A imunidade suprimida pode levar à suscetibilidade ao vírus, que pode causar transformações citogenéticas críticas, levando ao mieloma múltiplo⁷⁸. Já os cânceres de trato aerodigestivo, se desenvolvem por progressão de lesões displásicas dentro do epitélio escamoso, e por mutação do gene p53. Ambos os mecanismos são induzidos pela ação dos hidrocarbonetos⁷⁹. Já o estresse psicológico pode afetar diretamente o risco de câncer colorretal ao suprimir a função imunológica de forma direta; ou indiretamente, alterando os níveis de atividade física e hábitos alimentares, que são reconhecidos mecanismos para a ocorrência deste tipo de neoplasia⁸⁰.

Estas observações são relevantes pois demonstram a complexidade dos mecanismos de carcinogênese para estas localizações, que não têm na exposição ocupacional uma causa suficiente, mas uma causa componente. Desta forma, é essencial a compreensão dos eventos celulares e moleculares provocados por exposições a carcinógenos químicos, reforçando o papel da epigenética. Ao mesmo tempo, os fatores que levam a esta exposição precisam ser analisados à luz do efeito de interação de outros fatores comportamentais.

A revisão possui limitações. Os estudos classificados como tendo qualidade crítica foram excluídos

na seleção. É importante mencionar que esta classificação é realizada a partir da ponderação dos critérios de classificação, e alguns destes são melhor aplicados a ensaios clínicos, de forma que a ausência de certas características do AMSTAR-2 comprometem a classificação, o que não significa que os estudos em si apresentam má qualidade. Um exemplo disso é o critério “risco de viés”, uma característica que torna qualquer ensaio clínico crítico, pois a randomização pressupõe a sua ausência. Em estudos observacionais, como é o caso de todos os artigos selecionados, espera-se que haja viés, e que possam ser analisados por técnicas estatísticas. Outro exemplo é a ausência de informação sobre fontes de financiamento, em busca de conflito de interesses, uma marcada característica de estudos de intervenção com fármacos, o que não se aplica a estudos como os selecionados.

Além disso, esta revisão abordou todo e qualquer câncer que apresentasse evidência de associação com exposição ocupacional, não sendo selecionada nenhuma localização *a priori*. Sempre que possível, deve-se utilizar o vocabulário controlado, que é o descritor de assunto no qual o artigo foi indexado na base de dados. Infelizmente, a inclusão dos descritores é “operador-dependente”, de forma que, em um estudo sobre as associações bastante consolidadas na literatura, como entre leucemia e benzeno, não constar o descritor “*occupational cancer*” ou “*work-related cancer*” pode ser considerado um viés. Considera-se, ainda que a inclusão dos cânceres de localização específica incluiria viés na busca e, por esta razão, alguns estudos de associação bem estabelecida na literatura podem ter se perdido no refinamento da busca.

Conclusão

Há evidências para associações entre exposições ocupacionais e tipos de câncer não previstos, inicialmente, nas orientações para vigilância do câncer relacionado ao trabalho no Brasil. De fato, várias revisões sistemáticas e metanálises apoiam a associação entre o trabalho e o câncer, mas existe heterogeneidade substancial entre elas. As associações relatadas podem ser causais, mas também podem ter falhas, uma vez que os vieses inerentes ao estudo, como confusão residual e relatórios seletivos de resultados positivos, foram subdimensionados ou sequer avaliados.

Portanto, permanecem lacunas sobre exposições de grande relevância no Brasil, que carecem de metanálises mais consistentes, como exposição a poeiras inorgânicas e câncer de pulmão e mesotelioma; e exposição a solventes e tumores hematológicos. Evidências de câncer em outras regiões anatômicas foram menos robustas, apresentando indícios de incerteza ou viés.

Desta forma, reconhece-se a necessidade de investimento na epidemiologia ocupacional, para a

identificação de novas associações de exposição e doença através da vigilância da saúde do trabalhador, enfatizando o uso de achados epidemiológicos de ocupação na regulamentação e na elaboração de políticas. Para isso, é necessário realizar, futuramente, metanálises específicas que reflitam melhor a demanda por evidências no contexto brasileiro, como a exposição ao

amianto e mesotelioma, exposição a solventes e tumores hematológicos específicos (como leucemias linfocíticas, linfomas não Hodgkin e mieloma múltiplo). Por fim, é importante que as Diretrizes para a Vigilância do Câncer Relacionado ao Trabalho⁹ possam ser revisadas, de forma a abranger um maior escopo de ações de vigilância.

Contribuições de autoria

Guimarães RM e Dutra VGP contribuíram substancialmente na concepção do estudo, no levantamento, na análise e interpretação dos dados. Guimarães RM, Dutra VGP, Ayres ARG, Garbin HBR, Martins TCF e Meira KC contribuíram na elaboração do manuscrito, nas revisões críticas e na aprovação da versão final publicada e assumem responsabilidade pública integral pelo estudo realizado e o conteúdo aqui publicado.

Referências

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon: IARC; 2020.
2. Instituto Nacional de Câncer (BR). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
3. Hashim D, Boffetta P. Occupational and environmental exposures and cancers in developing countries. *Ann Glob Health*. 2014;80(5):393-411.
4. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat. Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2006;608(2):157-62.
5. Clapp RW, Howe GK, Jacobs MM. Environmental and occupational causes of cancer: a call to act on what we know. *Biomed Pharmacother*. 2007;61(10):631-9.
6. World Health Organization. Prevention of occupational cancer. The Global Occupational Health Network (GOHNET) Newsletter. 2006;(11).
7. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(24):1827-39.
8. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and Occupational Causes of Cancer New Evidence, 2005–2007. *Rev Environ Health*. 2008;23(1):1-37.
9. Instituto Nacional de Câncer (BR). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Área de Vigilância do Câncer relacionado ao Trabalho e ao Ambiente. Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho; organizadora Fátima Sueli Neto Ribeiro. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e do Trabalhador. DRT – Câncer Relacionado ao Trabalho, instruções para preenchimento. Brasília, DF; 2005.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Saúde Ambiental, do Trabalhador e Vigilância das Emergências em Saúde Pública. Nota Informativa N° 94/2019-DSASTE/SVS/MS. Orientação sobre as novas definições dos agravos e doenças relacionados ao trabalho do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Brasília, DF; 2019.
12. Global Burden of Disease 2016 Occupational Carcinogens Collaborators. Occupational Carcinogens Collaborators. Global and regional burden of cancer in 2016 arising from occupational exposure to selected carcinogens: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occup Environ Med*. 2020;77(3):151-9.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Atlas do Câncer Relacionado ao Trabalho no Brasil. Brasília, DF; 2018.
14. Purdue MP, Hutchings SJ, Rushton L, Silverman DT. The proportion of cancer attributable to occupational exposures. *Ann Epidemiol*. 2015;25(3):188-92.
15. International Agency for Research Cancer [homepage na internet]. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [citado em 13 mai 2021]. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/>.
16. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias – an updated review. *PLoS One*. 2013;8(7):e66844.
17. Fusar-Poli P, Radua J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health*. 2018;21(3):95-100.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised

- or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
19. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
 20. Santos E, Cunha M. Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: estratégias metodológicas. *Millenium [Internet]*. 2013 [citado em 17 jun 2021];44:85-98. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.19/2273>.
 21. Lenters V, Basinas I, Beane-Freeman L, Boffetta P, Checkoway H, Coggon D, et al. Endotoxin exposure and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis of the published literature on agriculture and cotton textile workers. *Cancer Causes Control*. 2010;21(4):523-55.
 22. Kwak K, Paek D, Zoh KE. Exposure to asbestos and the risk of colorectal cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2019;76(11):861-71.
 23. Yang T, Qiao Y, Xiang S, Li W, Gan Y, Chen CY. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int. J. Cancer*. 2019;144(10):2390-400.
 24. Kabir A, Zendehele R, Tayefeh-Rahimian R. Dioxin exposure in the manufacture of pesticide production as a risk factor for death from prostate cancer: a meta-analysis. *Iran J Public Health [Internet]*. 2018 [citado em 13 mai 2021];47(2):148-55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445624/>
 25. Mundt KA, Dell LD, Crawford L, Sax SN, Boffetta P. Cancer risk associated with exposure to bitumen and bitumen fumes. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Occup Environ Med*. 2018;60(1):e6-54.
 26. Chang CJ, Tu YK, Chen PC, Yang HY. Occupational exposure to talc increases the risk of lung cancer: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Can Respir J*. 2017;2017:1270608.
 27. Boniol M, Koechlin A, Boyle P. Meta-analysis of occupational exposures in the rubber manufacturing industry and risk of cancer. *Int J Epidemiol*. 2017;46(6):1940-7.
 28. Lu D, Xu F, Hu K, Yin L, Duan H, Zhang J, et al. Occupational ultraviolet exposure and risk of non-Hodgkin's lymphomas: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(37):62358-70.
 29. Guo ZL, Wang JU, Li YS, Gong LL, Gan S, Wang SS. Association between butchers and cancer mortality and incidence. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(39):e8177.
 30. Poinen-Rughooputh S, Rughooputh MS, Guo Y, Rong Y, Chen W. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1137.
 31. Lee W, Ahn YS, Lee S, Song BM, Hong S, Yoon JH. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2016;73(11):794-801.
 32. Liu T, Zhang C, Liu C. The incidence of breast cancer among female flight attendants: an updated meta-analysis. *J Travel Med*. 2016;23(6): taw055.
 33. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, Chen TF, Luan BS, Xu XM, et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer- A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(6):e2708.
 34. Ju-Kun S, Luo H, Yin X, Huang G, Luo S, Lin D, et al. Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2015;5:17976.
 35. Hancock DG, Langley ME, Chia KL, Woodman RJ, Shanahan EM. Wood dust exposure and lung cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015;72(12):889-98.
 36. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Chaiyakunapruk N, Scholfield CN, Reisfeld B, et al. Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135798.
 37. He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(5):533-47.
 38. Liu T, Xu Q, Zhang CH, Zhang P. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2013;24(12):2037-49.
 39. Karami S, Lan Q, Rothman N, Stewart PA, Lee K, Vermeulen R, et al. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2012;69:858-67.
 40. Tsoi CT, Tse LA. Professional drivers and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2012;69:831-6.
 41. Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Vincent Cogliano V, Straif K. lung cancer risk in painters: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010;118(3):303-12.
 42. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):291-307.
 43. Guha N, Steenland N, Merletti F, Altieri A, Cogliano V, Straif K. Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2010;67(8):568-73.
 44. Khalade A, Jaakkola MS, Pukkala E, Jaakkola JJK. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health*. 2010;9:31.
 45. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhau A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2010;67(5):351-8.
 46. Bachand A, Mundt KA, Mundt DJ, Carlton LE. Meta-analyses of occupational exposure as a painter and lung and bladder cancer morbidity and mortality 1950-2008. *Crit Rev Toxicol*. 2010;40(2):101-25.

47. Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH. occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2010;21(1):95-102.
48. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1512-31.
49. Manju L, George PS, Mathew A. Urinary Bladder Cancer Risk Among Motor Vehicle Drivers: A Meta-Analysis of the Evidence, 1977-2008. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(2):287-94.
50. Lacasse Y, Martin S, Gagné D, Lakkhal L. Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer. *Cancer Causes Control*. 2009;20(6):925-33.
51. van Maele-Fabry G, Duhayon S, Mertens C, Lison D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res*. 2008;106(1):121-37.
52. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*. 2007;97(3):545-51.
53. Van MFG, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control*. 2006;17(4):353-73.
54. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2005;41(13):2023-32.
55. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29(3):220-9.
56. Ojajärvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2000;57(5):316-24.
57. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 1999;89(7):1009-17.
58. Guimarães RM, Rohlfes DB, Baêta KF, Santos RD. Estabelecimento de agentes e atividades ocupacionais carcinogênicas prioritárias para a vigilância em saúde no Brasil. *Rev Bras Med Trab*. 2019;17(2):254-9.
59. Gilham C, Rake C, Hodgson J, Darnton A, Burdett G, Wild JP, et al. Past and current asbestos exposure and future mesothelioma risks in Britain: The Inhaled Particles Study (TIPS). *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1745-56.
60. Lemen RA. Mesothelioma from asbestos exposures: Epidemiologic patterns and impact in the United States. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2016;19(5-6):250-65.
61. Plato N, Martinsen JI, Sparén P, Hillerdal G, Weiderpass E. Occupation and mesothelioma in Sweden: updated incidence in men and women in the 27 years after the asbestos ban. *Epidemiol Health*. 2016;38:e2016039.
62. Fedeli U, Girardi P, Gardiman G, Zara D, Scozzato L, Ballarin MN, et al. Mortality from liver angiosarcoma, hepatocellular carcinoma, and cirrhosis among vinyl chloride workers. *Am J Ind Med*. 2019;62(1):14-20.
63. Guido M, Sarcognato S, Pelletti G, Fassan M, Murer B, Snenghi R. Sequential development of hepatocellular carcinoma and liver angiosarcoma in a vinyl chloride-exposed worker. *Hum Pathol*. 2016;57:193-6.
64. Fedeli U, Girardi P, Mastrangelo G. Occupational exposure to vinyl chloride and liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4885-91.
65. Blair A, Zheng T, Linos A, Stewart PA, Zhang YW, Cantor KP. Occupation and leukemia: a population-based case-control study in Iowa and Minnesota. *Am J Ind Med*. 2001;40(1):3-14.
66. Luijten M, Ball NS, Dearfield KL, B. Gollapudi B, Johnson GE, Madia F, et al. Utility of a next generation framework for assessment of genomic damage: A case study using the industrial chemical benzene. *Environ Mol Mutagen*. 2020;61(1):94-113.
67. Jephcote C, Brown D, Verbeek T, Mah A. A systematic review and meta-analysis of haematological malignancies in residents living near petrochemical facilities. *Environ Health*. 2020;19(1):53.
68. Bray F, Soerjomataram I. Population attributable fractions continue to unmask the power of prevention. *Br J Cancer*. 2018;118(8):1031-2.
69. Council E, Henry E. Is it time to rethink the way we assess the burden of work-related cancer? *Curr Epidemiol Rep*. 2019;6:138-47.
70. van Tongeren M, Jimenez AS, Hutchings SJ, MacCalman L, Rushton L, Cherrie JW. Occupational cancer in Britain. Exposure assessment methodology. *Br J Cancer*. 2012;107(Suppl 1):S18-26.
71. Iavicoli S, Driscoll TR, Hogan M, Iavicoli I, Rantanen JH, Straif K, et al. New avenues for prevention of occupational cancer: a global policy perspective. *Occup Environ Med*. 2019;76(6):360-2.
72. Azevedo e Silva G, Moura L, Curado MP, Gomes FS, Otero U, Rezende LFM, et al. The fraction of cancer attributable to ways of life, infections, occupation, and environmental agents in Brazil in 2020. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148761.
73. Otero UB, Mello MSC. Fração atribuível a fatores de risco ocupacionais para câncer no Brasil: evidências e limitações. *Rev Bras Cancerol*. 2016;62(1):43-5.
74. Malta DC, Silva AG, Teixeira RA, Machado IE, Coelho MRS, Hartz ZMA. Avaliação do alcance das metas do plano de enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011-2022. *Anais do IHMT*. 2019;Suppl1:S9-16.
75. Takala J. Eliminating occupational cancer. *Ind Health*. 2015;53(4):307-9.

76. Takala J, Hämäläinen P, Saarela KL, Loke YY, Manickam K, Tan WJ, et al. Global Estimates of the Burden of Injury and Illness at Work in 2012. *J Occup Environ Hyg.* 2014;11(5):326–37.
77. Siemiatycki J, Rushton L. Occupation: the need for continuing vigilance. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World cancer report: cancer research for cancer prevention.* Lyon: IARC. 2020, p. 127-36.
78. Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, et al. The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med.* 2011;68(6):391-9.
79. Roshandel G, Semnani S, Malekzadeh R, Dawsey SM. Polycyclic aromatic hydrocarbons and esophageal squamous cell carcinoma. *Arch Iran Med.* 2012;15(11):713-22.
80. Nielsen NR, Kristensen TS, Strandberg-Larsen K, Zhang ZF, Schnohr P, Grønbaek M. Perceived stress and risk of colorectal cancer in men and women: a prospective cohort study. *J Intern Med.* 2008;263(2):192-202.