

C P
34
coll. H. H. H. H.

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Vol. 26 — Nº 1, Janeiro/Fevereiro/76

Fundadores:

Alberto Lima de Moraes Coutinho
Jorge Sampaio de Marsillac Motta
Mario Kroeff
Moacyr Santos-Silva
Sergio Lima de Barros Azevedo

Diretor da Divisão Nacional de Câncer:

Humberto Torloni

Editor científico:

Heládio José Martins
in memoriam

Editores-assistentes:

Romero Bezerra Barbosa
Djalma Oliveira

Revisora:

Dr^a Corina Desirée da Costa Braga

Representantes:

Associações Nacionais de Controle ao Câncer
Universidades e Faculdades de Medicina e Odontologia
Secretarias de Saúde dos Estados
Instituições Médicas Públicas e Privadas

A
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
é o órgão oficial da
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

Publicação de distribuição gratuita às instituições médicas do País e do estrangeiro e aos médicos em geral, de acordo com o critério da Divisão Nacional de Câncer.

Solicita-se permuta com Revistas Médicas

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE

ESPLANADA DOS MINISTÉRIOS — BLOCO 11
3º ANDAR — TELs. (0612) 24-9494 — 24-4676
70.000 BRASÍLIA — DF
BRASIL

Índice

| | Pág. |
|--|------|
| — PROFESSORES DO CURSO INTERNACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA BÁSICA DO CÂNCER | 5 |
| — CURSO DE EPIDEMIOLOGIA BÁSICA DO CÂNCER — APRESENTAÇÃO Dr. Humberto Torloni | 7 |
| — INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER Prof. Dr. Bertoldo Kruse Grande de Arruda | 9 |
| — ESTUDIOS DE FRECUENCIA RELATIVA Prof. Dr. Carlos Cuello | 19 |
| — EPIDEMIOLOGIA DAS NEOPLASIAS MALIGNAS Estudos de Mortalidade Prof. Dr. Ruy Laurenti | 25 ✓ |
| — ESTUDOS DE MORBIDADE Dr. Edmur Flávio Pastorelo | 33 |
| — REGISTROS DE CÂNCER Dr. Antônio Pedro Mirra | 39 |
| — SOME ASPECTS OF RETROSPECTIVE STUDIES Dr. William Haenzel | 45 |
| — USO DA TÉCNICA DE TÁBUA DE SOBREVIVÊNCIA PARA ESTIMAR SOBREVIDA EM CA- SOS DE CÂNCER Dr. José Maria Pacheco de Souza | 57 |
| — PRUEBAS CLINICAS CONTROLADAS Dr. Eduardo Caceres G. | 61 |
| — CÂNCER DE MAMA Estudos de Mortalidade Prof. Dr. Ruy Laurenti | 67 ✓ |

| | |
|---|------|
| — IMPORTÂNCIA DA ANATOMIA PATOLÓGICA NOS ESTUDOS DE EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA Dr. João Paulo Aché de Freitas | 71 ✓ |
| — EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA Epidemiologia Analítica Dr. Antonio Pedro Mirra | 75 ✓ |
| — NOTICIÁRIO | 79 ✓ |
| — NORMAS | 83 |

Apresentação

Curso de Epidemiologia Básica do Câncer

Recife — PE, 14 a 17 de novembro de 1975

A escassez de trabalhos sobre Epidemiologia em Câncer é um fato indiscutível em nosso meio. Tal situação ocorre apesar de existirem no País especialistas de renome na Cirurgia, Radioterapia, Anatomia Patológica e Quimioterapia do Câncer.

Em virtude do interesse crescente das classes Médica e Odontológica para o problema do Câncer em nosso meio, a Divisão Nacional de Câncer procurou, através do 1º Curso, interessar clínicos, patologistas e odontólogos no estudo da Epidemiologia do Câncer. Esse Curso foi realizado em Recife, de 14 a 17 de novembro de 1975, precedendo, de alguns dias, os Congressos Integrados de Patologia. O Curso foi inicialmente previsto para 30 candidatos, os quais foram selecionados por uma comissão, com base no currículo e na experiência individual anterior do candidato, na área Câncer.

O número de participantes excedeu largamente o número previsto, o que demonstra o interesse e o potencial deste setor, justificando, assim, a formação de especialistas nesta área.

Os candidatos selecionados receberam com antecedência de cerca de 3 meses farto material bibliográfico, especialmente selecionado e relacionado com os temas incluídos no programa. Foram designados, previamente, entre os alunos, expositores para temas específicos, indicados pelo Diretor do Curso.

Esta metodologia foi responsável pelo grande interesse e sucesso das discussões de grupo.

Tendo em vista o grande número de solicitações, por parte de interessados que não puderam se inscrever no Curso, a Divisão Nacional de Câncer resolveu dedicar um número da Revista Brasileira de Cancerologia para transcrever os assuntos que despertaram maior interesse durante o Curso.

A fim de atender ao interesse despertado, a Divisão Nacional de Câncer programou, para o ano de 1976, um 2º Curso, que será divulgado posteriormente pela Revista Brasileira de Cancerologia e outros meios de divulgação desta Divisão.

Desejamos, nesta ocasião, agradecer aos especialistas Nacionais e Internacionais, bem como às Instituições que colaboraram para o sucesso dessa iniciativa.

Queremos expressar, também, sinceros agradecimentos aos professores Pelayo Corrêa e Antônio Pedro Mirra pelo trabalho que realizaram como diretor e coordenador, respectivamente, do referido Curso.

Introdução ao Estudo da Epidemiologia do Câncer

14 DE NOVEMBRO DE 1975 — SEXTA-FEIRA — 8:20 h

Prof. Bertoldo Kruse Grande de Arruda

No puede privarse al patólogo del beneficio de conocer los factores ecológicos, ambientales y socio-económicos de su comunidad, tan importantes en el estudio de la enfermedad como en el éxito de la práctica de su especialidad. — ERNESTO HOFFMANN

Esta iniciativa da Divisão Nacional de Câncer, de proporcionar um Curso de Epidemiologia Básica do Câncer para Patologistas, demonstra uma tendência que abre perspectivas animadoras ao Programa Nacional de Controle do Câncer, que em muitas regiões irá contar com o patólogo que propõe **Shively**, o "patólogo completo", o qual deve ter em dia seus conhecimentos de matemática e de ciências físicas e epidemiológicas, porque a automatização, o uso de computadores e o desenvolvimento da patologia geográfica vieram aumentar seu arsenal de instrumentos de trabalho.

1 — CONCEITUAÇÃO

No trabalho apresentado na 4ª Conferência de Diretores de Escolas de Saúde Pública (San Juan, Porto Rico, novembro de 1965), como introdução às discussões sobre o ensino da Epidemiologia, referiu o Prof. **Payne** que, "lamentavelmente, não há consenso geral a respeito do que entendemos por Epidemiologia, nem sequer entre os principais especialistas na matéria. Talvez só haja acordo unânime em que a antiga definição — estudo das epidemias — resulta inadequada". E mesmo aquelas mais recentes, conceituando-a como ciência que se ocupa da distribui-

ção e causas das doenças nas populações, ou então das circunstâncias em que as mesmas se produzem, aproximando-se pois da maneira atual de pensar, são consideradas por alguns como "demasiado restritivas", em virtude de acentuarem de forma especial a enfermidade.

Autores há que preferem não defini-la, visto considerar uma disciplina que se encontra em desenvolvimento, mas aceitam-na como o estudo do homem dentro de um contexto ecológico, onde os fatores sociais, culturais e econômicos têm valor fundamental, ao lado dos aspectos físicos e biológicos. Por isso tem sido definida como a ciência que se encarrega do estudo dos aspectos ecológicos que condicionam os fenômenos de saúde e doença em grupos humanos.

Entretanto, surge aí a maior dificuldade: como fazer na prática a distinção entre estado de saúde e estado de doença? Entre os dois extremos são admitidas diferentes situações e aponta **Mario Chaves**, com muita propriedade, um verdadeiro "gradiente de sanidade", com 10 escalas, indo dos "indivíduos gozando plena saúde", até a "morte", constituindo, portanto, um espectro de fronteiras muitas vezes imprecisas ou quase imper-

ceptíveis, que nos leva a meditar sobre a profunda significação da frase de **Jules Romain**: "cada homem sadio é um doente que ignora sua doença".

Em sendo arbitrária essa delimitação, a revisão periódica dos critérios produz modificações na posição da linha divisória dos dois grupos: sadios e doentes. Para contornar tais dificuldades propôs o Prof. **Payne** a seguinte definição (criticada como demasiado ampla): "A Epidemiologia é o estudo da saúde do homem (de grupos de população) em relação com seu meio (em sua totalidade)".

Vemos, então, a pertinência da conclusão do Prof. **Stallones**: "As definições da Epidemiologia são abundantes, porém, a meu ver, é mais importante o propósito dessa disciplina. O ideal que move o estudo epidemiológico é o de um mundo isento de doenças e sofrimentos. A medicina tem um propósito igualmente elevado e trata de alcançá-lo atendendo os enfermos e restabelecendo-lhes quanto antes a saúde. A diferença é que o epidemiologista deve considerar toda pessoa doente como um fracasso e não como uma oportunidade".

Assim como a patologia e a medicina clínica, a Epidemiologia é um modo de estudar a dinâmica da doença nas condições naturais, porém tomando uma população como base para observação e interpretando os resultados desse estudo em função do grupo e não do indivíduo. Por conseguinte, ela se ocupa da patologia da população e não da patologia clínica nem da patologia microscópica. Diz-se que, para o patologista, a doença é alguma coisa que acontece nas células, tecidos ou órgãos; para o clínico, alguma coisa que acontece numa pessoa isolada — o seu paciente; e para o epidemiologista, alguma coisa que acontece nas populações.

Em resumo, a Epidemiologia é uma ciência complexa pelas suas variadas conexões com outras disciplinas, exigindo dos que a ela se dedicam uma atitude inquiridora diante dos problemas que se apresentam. Como em toda ciência, nela se distinguem dois componentes de igual importância: um corpo de conhecimentos e um método.

O primeiro, caracteriza-se pela busca da certeza, exatidão, universalidade e sistematização. Para isso se vale de todos os setores do conhecimento científico (microbiologia, bioquímica, sociologia, antropologia, etc.) que possam ser úteis ao estudo dos problemas específicos. Entretanto, três deles têm interesse especial: a clínica, pela descrição das doenças; a patologia, que proporciona uma classificação das mesmas; e a estatística, que determina se as variações observadas na frequência das doenças na população ou em grupos de população, são ou não causais.

O método epidemiológico nada mais é do que a aplicação do método científico à Epidemiologia, baseando-se mais na observação do que na experimentação. **Forattini** julga inadequada a expressão "método epidemiológico", uma vez que sugere a existência de método único e exclusivo ou, pelo menos, característico da Epidemiologia. Conclui que existe o que se pode denominar de "metodologia epidemiológica", com o emprego mais acentuado desta ou daquela técnica, mas em essência, ela não se divorcia do método científico, ou seja, do cumprimento das seguintes metas: 1) observação exata; 2) interpretação correta; 3) explicação racional; 4) formulação da hipótese causal; 5) verificação da hipótese; 6) conclusão.

Em seu manuseio são reconhecidas duas fases distintas: a descritiva e a analítica.

Na descritiva, os vários atributos são estudados através de dados brutos ou elaborados

de maneira sistemática: é a Epidemiologia Descritiva.

Na analítica, intimamente ligada à anterior, verifica ou testa a hipótese formulada após os conhecimentos adquiridos naquela etapa, combinando harmonicamente o método comparativo e o método experimental. O primeiro, procura isolar uma variável, a fim de estudar seu comportamento em dois grupos, comparáveis quanto aos demais atributos — é a Epidemiologia analítica; o segundo, embora com numerosas restrições quando se trata de utilizar o ser humano, tem sido aplicado em animais — é a Epidemiologia experimental.

A seqüência desse raciocínio enseja a atitude e, conseqüentemente, o pensamento epidemiológico, o qual, segundo a concepção moderna da medicina integral, é também uma forma de pensamento sistematizado, não apenas de uso exclusivo dos epidemiologistas, mas que pode e deve ser utilizado pelos médicos e demais profissionais ligados aos problemas de saúde e bem-estar das comunidades.

Com o uso dessa metodologia uma série organizada de atividades pode ser realizada, procurando:

- a) identificar os problemas que afetam a saúde e o bem-estar dos indivíduos, através dos meios disponíveis para cada caso;
- b) descrever a sua distribuição em função dos diversos atributos e variáveis relativas às características das pessoas, do tempo e do lugar, por meio do método estatístico;
- c) avaliar a sua magnitude e importância relativa, comparando os dados obtidos com os anteriores, a fim de observar a história natural e possíveis tendências dos problemas;

d) interpretar a distribuição observada, isto é, formular hipóteses acerca de uma possível associação com fatores que possam interferir, direta ou indiretamente, no aparecimento ou evolução dos problemas e analisar, através de estudos especiais, as relações causais observadas;

e) indicar os métodos mais adequados de prevenção e pôr em prática as medidas recomendadas, de maneira fácil e efetiva, para obter o máximo rendimento dos recursos disponíveis.

2 — PRINCÍPIOS GERAIS

Pondera o Prof. **Payne** que da definição por ele proposta podem ser deduzidos alguns princípios relevantes:

2.1 — Preocupando-se a Epidemiologia com a saúde do homem em seu meio natural, os estudos epidemiológicos devem ser efetuados em dito ambiente e não podem ser dele separados. No seu entender, isto se opõe ao importante princípio científico, segundo o qual a validade de um estudo da relação entre dois fenômenos, isto é, entre uma causa hipotética e seu efeito, depende do grau em que eles podem ser isolados de outras influências.

Nas ciências físicas e químicas básicas e nas ciências biológicas de laboratório, a obediência a dito princípio constitui uma preocupação primordial, porém, em Epidemiologia não se podem empregar métodos de laboratório para isolar um fenômeno e, portanto, é preciso elaborar métodos complexos e completamente distintos para lograr o mesmo fim.

2.2 — Outro importante princípio é o de que a população a respeito da qual se reü-

nem dados deve ser definida precisamente, quer se trate da população total ou de uma amostra da população, caso em que é essencial definir a relação da amostra com o total da população. Se não se procede dessa maneira os resultados obtidos com a amostra não poderão ser extrapolados e assim terão valor limitado.

2.3 — O exposto anteriormente implica no princípio de que a Epidemiologia se ocupa das relações quantitativas entre dois ou mais fenômenos. Sabe-se que toda ciência se baseia em medições cujo grau de previsão é conhecido, porém em Epidemiologia isto é comumente muito difícil devido, em parte, às circunstâncias em que devem ser efetuadas as observações e à dificuldade de reduzir a valores quantitativos muitos dos fatores que interessem ao epidemiologista.

2.4 — Isto nos conduz ao importante princípio de que os estudos epidemiológicos devem ser organizados de modo a evitar qualquer influência prejudicial, tanto da parte do observador como do indivíduo.

2.5 — Finalmente, o princípio mais importante da Epidemiologia é o de que nenhuma doença tem uma única causa, pois na etiologia de todas elas intervêm múltiplos fatores. O reconhecimento desta multiplicidade de fatores, sua identificação e a avaliação de sua importância relativa é talvez a maior contribuição da Epidemiologia.

Aliás, o conceito da complexidade das circunstâncias que precedem uma doença não é novo. **Mac Mahon**, **Ipsen** e **Puch** introduziram uma expressão acertada para descrever esta situação: "a rede da causalidade". "Felizmente — aduziram — para a aplicação de medidas preventivas não é necessário compreender integralmente os mecanismos causais. O conhecimento de um pequeno com-

ponente já pode permitir algum grau de prevenção".

Entretanto, diz **Stallones**, estes problemas surgem tanto ao considerar o futuro como o passado. Por conseguinte, temos de agregar outra expressão: "a rede dos efeitos".

Segundo esse autor, "esses três conceitos — um efeito tem uma trama de antecedentes, uma causa produz uma intrincada ramificação de efeitos e a modificação de um dos elementos de um sistema pode ser transformado, pelos elos do sistema, em reações longínquas — tornam possível um enfoque genuinamente ecológico da prevenção das doenças.

Para isso seria necessário um critério essencialmente diferente daquele que comumente tem orientado os estudos epidemiológicos. Indiscutivelmente, não podemos nem devemos ignorar a utilidade do conhecimento dos fatores etiológicos e específicos. Mas em vez de nos dedicarmos a desenredar os fios etiológicos do emaranhado ecológico, devemos nos preocupar pelos agrupamentos de causas e as combinações de efeitos, assim como de suas relações recíprocas".

3 — A HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER

3.1 — Enfatiza o Prof. **Payne** que a ação recíproca do homem e seu meio é um processo contínuo de adaptação: o homem adapta-se ao seu meio e acomoda esse meio às suas necessidades ou, ainda melhor, aos seus desejos. Se a adaptação tem êxito, a consequência é a saúde; se fracassa, é a enfermidade. Este processo pode ser dividido em três etapas:

a) a causalidade, isto é, os múltiplos fatores que iniciam a reação de adaptação;

b) os mecanismos fisiológicos, patológicos ou da conduta, mediante os quais o homem trata de se adaptar;

c) a mudança, isto é, a reação ou resposta fisiológica, ou patológica, ou da conduta produzida pelos mecanismos mencionados.

A maioria das investigações biomédicas dedica-se às etapas segunda e terceira, isto é, aos mecanismos e às reações, a tal ponto que amiúde se confundem os mecanismos com as causas. É aqui onde a Epidemiologia tem um papel especial e provavelmente exclusivo a desempenhar, já que se preocupa com as causas e, ao esclarecê-las, permite assinalar os meios para impedir a iniciação daqueles mecanismos que podem levar à doença. Esta é a verdadeira prevenção.

Disto se conclui que um caso de doença não é um evento inexplicável e imprevisível. Ele é a expressão, num momento dado, de um complexo formado basicamente pelo agente etiológico, o hospedeiro e o ambiente que, mediante interações recíprocas, vão compor o que se denomina **estrutura epidemiológica** de uma comunidade.

3.2 — Para ocorrer a doença é necessária a coexistência de uma série de fatores que dependem dos três componentes da estrutura epidemiológica (agente causal, hospedeiro e ambiente), dos quais o ambiente tem fundamental importância, permitindo, de vários modos e sob inúmeras circunstâncias, que os agentes nocivos potenciais e as populações de organismos nele se encontrem e interajam continuamente.

Mas convém não esquecer, acentua **Stallones**, que a aplicação dos conhecimentos ecológicos à saúde e às doenças humanas supõe uma consideração necessariamente

antropocêntrica de um sistema. E uma das características de um sistema complexo é que uma perturbação em um lugar pode ter repercussões muito distantes no tempo e no espaço.

A interação preliminar dos estímulos provocadores da doença com o organismo humano é denominada período de pré-patogênese (processo no ambiente). As modificações físicas e funcionais disso resultante constituem o período de patogênese (processo no homem). A combinação desses dois períodos é denominada, para fins preventivos, a história natural de uma doença humana qualquer. No caso das doenças não transmissíveis temos:

a) agente causal — extrínseco (origem fora do organismo), depende basicamente do meio externo e intrínseco, representado principalmente pelos fatores genéticos;

b) hospedeiro — basicamente o que condiciona as características do hospedeiro são o seu comportamento genético e o modo como ele se situa e age no meio ambiente, expresso pelas condições ou hábitos pessoais, nível de vida, hábito de fumar, vida sedentária, etc.

Desse modo, a análise das características dos componentes do complexo **agente, hospedeiro e ambiente** não deve perder de vista que inclusive o agente e o hospedeiro são partes integrantes do meio ambiente e daí a importância do estudo das relações que estabelecem os seres vivos com o ambiente físico e biológico.

No quadro 1 está descrita a história natural do câncer.

3.3 — Os estados de saúde e doença não decorrem simplesmente da ação isolada de

qualquer fator, seja do agente, do meio ou do hospedeiro, mas sim de uma interação entre esses fatores, num estado de equilíbrio instável, dinâmico. Essa inter-relação constitui a **estrutura epidemiológica** da área e condiciona, em última análise, o quadro nosológico da comunidade respectiva, na qual se encontram doenças ocorrendo em vários níveis e atingindo grupos variáveis da população. Esses modos de ocorrência natural das doenças nas comunidades, em função de sua estrutura epidemiológica, representam os seus **caracteres epidemiológicos**, que significam, para uma determinada doença, o efeito da estrutura epidemiológica da região considerada, em um determinado período de tempo. Muitas peculiaridades da distribuição das doenças são demonstráveis por uma análise completa da população e por registros adequados de morbidade. Por isso necessita o profissional de saúde estar compenetrado da importância que tem o estudo completo, clínico e epidemiológico, de cada caso, bem como a coleta e registro adequado dos dados (registros de câncer).

3.4 — Os caracteres epidemiológicos podem ser classificados segundo o lugar (distribuição geográfica), o tempo (distribuição cronológica) e as pessoas (distribuição segundo os atributos da população).

3.4.1 — distribuição geográfica:

- a) comparações internacionais
- b) variações dentro de um mesmo país (interestaduais)
- c) comparações urbano-rurais
- d) distribuição local — mapeamento
- e) migrações

3.4.2 — distribuição cronológica — tem interesse a tendência secular e a tendência cíclica.

3.4.3 — distribuição segundo os atributos das pessoas:

a) idade — as taxas de incidência aumentam progressivamente à medida que avança a idade, devido a:

— um processo endógeno de envelhecimento o qual determina o incremento da suscetibilidade;

— um período longo de incubação ou latência, havendo necessidade de prolongada exposição aos agentes etiológicos, e assim os casos tendem a se acumular com a idade;

— maiores facilidades de diagnóstico e maior contato da população com fatores carcinogênicos introduzidos pela civilização.

b) raça — é preferível a referência a **grupo étnico**, que exprime as características de ordem cultural determinantes de grupos sociais e, dessa maneira, com maior significado em Epidemiologia. O grupo étnico pode ser identificado pela raça (no sentido da palavra), lugar de nascimento (quando uma pessoa emigra tende a manter no novo país, durante prazo razoável, os padrões de alimentação, ocupação, recreação, etc.) e religião (a ascendência étnica e a crença religiosa estão fortemente correlacionadas):

— ca do estômago nos japoneses emigrados (Steiner, 1954 e Mirra, 1961), ca primitivo do fígado na África, ca do pênis e do colo do útero em judeus;

— o câncer da pele é um dos poucos que parece de fato envolver fatores raciais.

c) sexo — o câncer pulmonar apresenta a surpreendente proporção de 4 homens para

1 mulher; nas regiões tropicais o ca da boca é mais freqüente no sexo feminino.

d) ocupação — leucemias e lesões cutâneas de radiologistas; ca do pulmão e operários que trabalham na produção de cromatos, níquel e gás mostarda, nas indústrias que usam amianto e arsênico, na extração de minerais radioativos e na fundição de metais; ca da bexiga e operários de fábricas de anilinas; ca da cavidade nasal e seios acessórios paranasais e operários de indústrias: madeireira, de produção de álcool isopropílico, refinação de níquel; ca da próstata e indústrias de cádmio. A lista de carcinógenos industriais identificados já atinge mais de 200 substâncias.

e) condição sócio-econômica — pode-se utilizar a renda familiar como variável mais concreta. Nível sócio-econômico e ca do colo do útero e do pênis.

f) estado civil — ca do colo uterino aumentar e o da mama diminuir com o número de gestações.

3.5 — Ambiente (físico, biológico e social):

a) urbanização, industrialização, poluição;

b) hábitos e fatores culturais — ca do pulmão e uso do cigarro (a comprovação da hipótese de que o hábito de fumar cigarros é causa do câncer do pulmão foi efetuada pela epidemiologia analítica);

— ca da boca — na Índia foi estabelecida a correlação com os mascadores de betel e de fumadores de chutta, bem como dos mascadores de Melia Agadirachta;

— ca do colo e do pênis e circuncisão;

— ca do esôfago e grandes bebedores (França); e chimarrão (Sul do Brasil);

— ca de faringe, na Índia, e fumadores de bidis.

c) ca primitivo do fígado, na África, e ingestão de amendoim contaminado com *Aspergillus flavus*; associação com cirrose hepática e hepatite.

d) ca de bexiga e *Schistosoma haematobium*, no Egito;

e) ca do esôfago, na RAU, e umidade e salinidade do solo;

f) nos países escandinavos foi demonstrada uma relação entre a carência de ferro e o ca esofágico;

g) ca da pele em habitantes de zonas com águas de alto teor arsenical.

4 — A PREVENÇÃO DAS DOENÇAS

A compreensão do processo pelo qual é gerada a doença, no indivíduo ou na comunidade, possibilita a intervenção racional dos profissionais de saúde através de um conjunto de técnicas que, em última análise, visam à obtenção de um "completo estado de bem-estar físico, mental e social" do ser humano.

Nisto reside o objetivo principal da Epidemiologia — procurar ou indicar as medidas de prevenção do risco a que está sujeito o homem, em face das numerosas condições ou inúmeros fatores do ambiente em que vive.

Por conseguinte, essas medidas abrangem não só a prevenção da ocorrência como da evolução dos danos que podem atingir o homem e podem ser aplicadas em qualquer etapa da história natural de uma doença e dependem do conhecimento das múltiplas causas relacionadas com os fatores do agente, do hospedeiro e do ambiente, assim como da facilidade com que elas possam ser neutralizadas ou eliminadas.

Quando algumas ou todas as causas de um processo mórbido são identificadas, a prevenção consiste em tomar medidas adequadas, instituindo-se várias espécies de barreiras para impedir a interação desses elementos. Todavia, não é necessário saber tudo sobre a história natural de uma doença para iniciar medidas preventivas, visto que muitas vezes não se pode obter sucesso absoluto porque as informações disponíveis são escassas.

No quadro 2, adaptado do livro "Saúde e Sistemas", de **Mário Chaves**, estão resumidos os diferentes conceitos e denominações das atividades preventivas a cargo dos profissionais de saúde.

Convém ficar bem claro que a prevenção pode ser realizada tanto no período de pré-patogênese como no de patogênese e o profissional de saúde deve estar consciente de que o processo evolutivo da doença, em muitos casos, é vulnerável às ações preventivas, seja para deter a sua marcha, seja para diminuir a velocidade de sua progressão.

Leavel e Clark distinguem três fases de prevenção — primária, secundária e terciária, com cinco diferentes níveis nos quais podem ser aplicadas medidas preventivas, conforme o conhecimento que se tenha da história natural das doenças ou de qualquer dano, sem contudo constituírem fases estáticas ou isoladas de prevenção.

Portanto, ao se pretender, realmente, compreender um agravo de saúde, é imprescindível o conhecimento de seus aspectos epidemiológicos, tanto quanto os patológicos, imunológicos, clínicos, etc. Trata-se, então, de estabelecer o quadro completo da história natural da doença e isso só poderá ser conseguido mediante o concurso da Epidemiologia. É, pois, através da Epidemiologia que a saúde pública pode auferir subsídios para o reconhecimento e solução dos problemas sanitários.

Verificamos, assim, o acerto da feliz síntese de **Urquijo**, de que o epidemiologista não investiga para "saber por saber"; ele o faz com o objetivo de "saber para melhor fazer".

FONTES:

- 1) El Patólogo completo — Ernesto O. Hoffmann y Miguel A. Pefraza. Educacion Medica y Salud. vol. 1, nº 5, out /dez/1967.
- 2) Algunos Principios de la Epidemiologia — Anthony M. Payne. Apresentado na 4ª Conferência de Diretores de Escolas de Saúde Pública — San Juan, Porto Rico, 14-19 de novembro de 1965.
- 3) Saúde e Sistemas — Mário M. Chaves. Fundação Getúlio Vargas — Rio de Janeiro, 1972.
- 4) Contribuição da Nutrição nos Serviços de Saúde para o desenvolvimento integral do indivíduo — Bertoldo Kruse Grande de Arruda. Apresentado na VI Jornada Pernambucana de Nutrição. Recife, 5/10 de agosto de 1973.
- 5) Registros de Câncer — sua participação nos programas de pesquisas em cancerologia — Bertoldo Kruse

- Grande de Arruda. Conferência pronunciada no Encontro Nacional sobre Pesquisa em Cancerologia. Rio de Janeiro, INC, 28-11-72.
- 6) Noções de Epidemiologia — Osvaldo P. Forattini. Apostila do curso de Médico do trabalho. Recife, 1973.
- 7) Introdução ao Estudo da Epidemiologia. Apostila do curso de Saúde Pública do Instituto Presidente Castello Branco. Rio de Janeiro.
- 8) Epidemiologia General — José Aranda Pastor. Universidad de Los Andes, Merida-Venezuela — 1971.
- 9) Métodos de Epidemiologia — Mac Mahon, Pugh e Ipsen. La Prensa Médica Mexicana, 1969.
- 10) O Ambiente, a Ecologia e a Epidemiologia — Prof. R. A. Stallones. Conferência Pronunciada em 30-9-71, na inauguração da sede da OPAS, Washington.
- 11) Seminário sobre Registros de Câncer en América Latina. Publicação científica da OPAS, Washington, 1970.

HISTÓRIA NATURAL DE UMA DOENÇA HUMANA QUALQUER

| PRE - PATOGÊNESE | | PATO GÊNESE (FASE CLÍNICA) | | SEQUELAS |
|---|---|--|--|---|
| INESPECÍFICA | ESPECÍFICA | PRECOCE | AVANÇADA | |
| Condições gerais do indivíduo ou do ambiente que predispoem a uma ou a várias doenças | A presença de uma constelação de fatores causais num instante dado favorece o aparecimento de uma doença dada | Da situação anterior resultou uma doença cujos primeiros sinais e sintomas se tornam aparentes | A doença segue a sua evolução própria, terminando com a morte, com a cura completa, ou deixando sequelas | As sequelas ou consequências da doença podem ser reparadas, com maior ou menor eficiência, permitindo a reabilitação do indivíduo |

POSIÇÃO DAS BARREIRAS QUE PODEMOS OPOR À MARCHA DA DOENÇA

| 1º NÍVEL | 2º NÍVEL | 3º NÍVEL | 4º NÍVEL | 5º NÍVEL |
|----------|----------|----------|----------|----------|
|----------|----------|----------|----------|----------|

| | | | | |
|-------------------|---------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------|
| Promoção da saúde | Proteção específica | Diagnóstico e tratamento - Pronto | Limitação do dano | Reabilitação |
|-------------------|---------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------|

Leavell e Clark:

| | | |
|--------------------|----------------------|---------------------|
| Prevenção Primária | Prevenção Secundária | Prevenção terciária |
|--------------------|----------------------|---------------------|

Hilleboe

| | |
|-------------------------|-----------------------|
| Prevenção da ocorrência | Prevenção da evolução |
|-------------------------|-----------------------|

Terminologia usada em países da América Latina

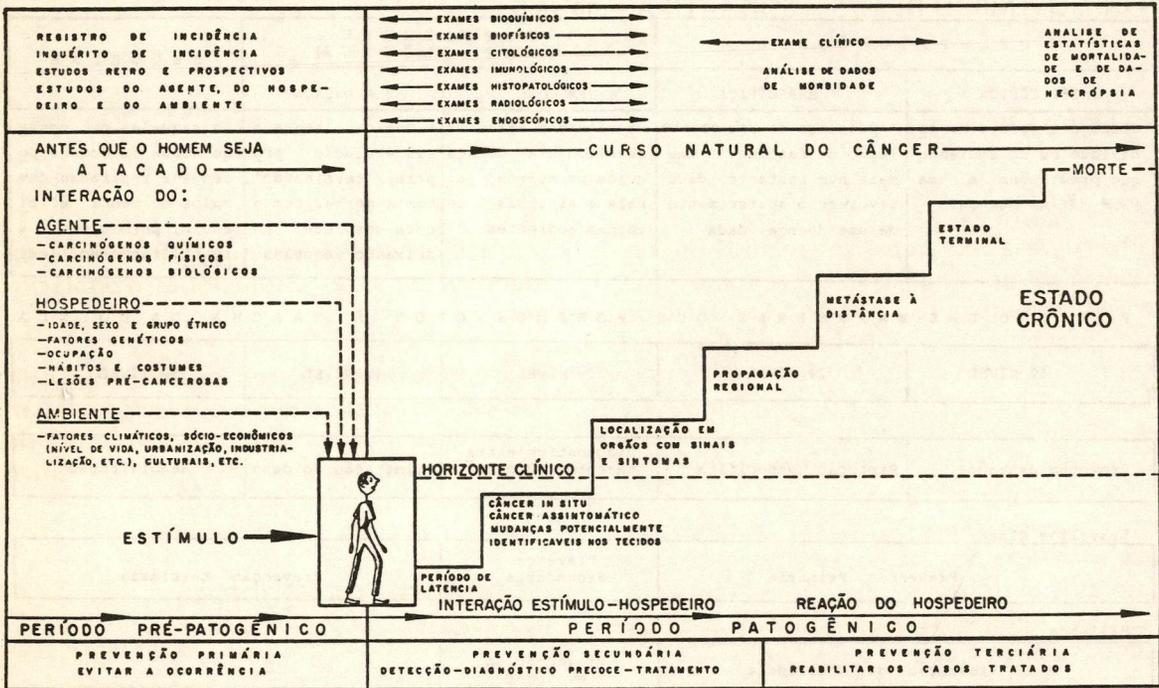
| | | |
|-------------------|-------------------|----------------------|
| Promoção da saúde | Proteção da saúde | RECUPERAÇÃO DA SAÚDE |
|-------------------|-------------------|----------------------|

Acepção tradicional

| | |
|---------------------------------------|-------------------|
| Medicina Preventiva (sentido estrito) | MEDICINA CURATIVA |
|---------------------------------------|-------------------|

| |
|---|
| Medicina integral ou medicina preventiva em sentido amplo |
|---|

REGISTRO DE CÂNCER DE PERNAMBUCO
O CONCEITO DA HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA APLICADO AO ESTUDO DO CÂNCER NAS POPULAÇÕES



— ADAPTAÇÃO DO ESQUEMA DE LEAVELL E CLARK MODIFICADO POR ARANDA PASTOR (*Revista Krebs*)

Estudios De Frecuencia Relativa

14 DE NOVIEMBRE DE 1975 — SEXTA-FEIRA — 10:15 h

Dr. Carlos Cuello

La frecuencia relativa es una medida de frecuencia de un fenómeno, en términos que permiten comparar su ocurrencia en relación con un conjunto de fenómenos. Es pues, una medida que indica en término de porcentaje el número de casos de una enfermedad en forma relativa al total del número de casos de todas las enfermedades sin considerar ni la población ni un periodo específico de tiempo. Es una medida que por su naturaleza no expresa en términos absolutos el riesgo de una población a contraer una determinada enfermedad. Sin embargo, la comparación de dos tablas de frecuencia relativa en grupos o subgrupos de población puede poner de manifiesto la presencia de diferencias que evidentemente despertarán la curiosidad investigativa y estimularán el mejor conocimiento de las diferencias encontradas. El significado del riesgo en términos absolutos solo podrá conocerse después de hacer **análisis de tasas** estas si basadas en un denominador dado por la población y en un numerador dado por el número de casos y en un período determinado.

Una cifra alta de frecuencia relativa puede indicar o un exceso de la enfermedad en estudio en la población, o un defecto del resto del grupo de enfermedades en la misma población. Los resultados de frecuencia relativa de cáncer en una institución o población reflejan una experiencia en condiciones peculiares propias de la institución o

población, condiciones que difícilmente son idénticas en otras instituciones o poblaciones.

Estas condiciones difieren en cantidad y calidad en cada institución o población y están constituidas por los numerosos factores de selección que muchas veces son de difícil identificación y cuantificación.

OBJETIVO DE LOS ESTUDIOS DE FRECUENCIA RELATIVA

A pesar de las múltiples limitaciones que más tarde se relatarán, es un hecho innegable que este método, usado racionalmente, puede brindar información de alto valor cuyos beneficios pueden sintetizarse de la siguiente manera: a) En muchos sitios donde no existen buenos indicadores de frecuencia, en particular aquellas donde no existen estudios demográficos adecuados, los estudios de frecuencia relativa pueden proveer información de alto valor. b) En cualquier lugar es fácil obtener datos que manejados de una manera cuidadosa permiten hacer cálculos de indudable significación epidemiológica. c) Puede evaluar la magnitud de la enfermedad en una institución con el fin de planificar la distribución de los recursos, señalar prioridades en la capacitación del personal, etc. d) Puede identificar riesgos diferentes en sectores de una misma población. e) Puede identificar situaciones

peculiares en la presentación de una enfermedad en un conjunto, lo cual estimulará la investigación alrededor del problema. f) Es indudable también el beneficio que se obtiene del estudio de frecuencia relativa cuando se quieren estudiar las variaciones de las tendencias en diferentes períodos de tiempo para diferentes tipos de tumores. g) Desde el punto de vista del patólogo es importante relieves el hecho de que la precisión diagnóstica del material que él tiene a la mano le permiten estudios de incalculable valor en la complementación de las investigaciones sobre patología geográfica.

FUENTE DE LOS DATOS

Muertes en una población
 Muertes en una institución
 Total
 Autopsias
 Diagnósticos Clínicos de ingresos y egresos hospitalarios
 Diagnósticos patológicos de biopsias y autopsias

TIPOS DE COMPARACION

1 — Comparación. Entre regiones geográficas (ciudades, países)

Los siguientes son los tipos de estudios de frecuencia relativa que más frecuentemente se hacen:

a) Distribución porcentual de muertes por cáncer en relación con todas las muertes en la comunidad. Este tipo de cálculo es de indudable utilidad cuando se quiere conocer la problemática de cáncer en una comunidad con el fin de planificar la distribución de los recursos médicos, señalar prioridades en capacitación de personal, etc. Pero es necesario tener en cuenta que cuando se trata de

comparar riesgo entre poblaciones los resultados estarán influenciados por las condiciones de sanidad ambiental y la cobertura médica que en caso de ser pobres facilitarán la posibilidad de muerte por enfermedades diferentes al cáncer.

b) Distribución porcentual de las muertes por cáncer por localización. Un buen ejemplo de éste son los mapas de Dunham and Bailar (). El estudio de tales mapas muestra diferencias geográficas en el riesgo para algunos tipos de tumores, diferencias en riesgo que se pueden ratificar si se estudian tasas de morbilidad o de mortalidad. Al estudiar estos mapas es posible concretar situaciones reales de riesgo por ejemplo en relación con cáncer de cérvix, estómago, pulmón, colon, etc. En este modelo las características de los recursos de atención médica afectan los resultados, ya que en caso de ser limitados inducirán a la sobreestimación de los tumores de más fácil diagnóstico (piel, cérvix, boca, mama, etc.) ya la subestimación de los tumores que sean solamente diagnosticables con técnicas médicas muy refinadas (cerebro, pulmón, estómago, etc.).

2 — Comparación entre instituciones.

Es posible utilizar fuentes de información variadas para este tipo de cálculos (material quirúrgico, autopsias, diagnósticos de ingresos y egresos, etc.). En este tipo de material son necesarias muchas precauciones si se quieren usar para comparar riesgo de poblaciones ya que los resultados estarán influenciadas por numerosos factores de selección de difícil identificación y cuantificación tales como: sexo, edad y estado económico de los usuarios, desarrollo de los diferentes servicios, políticos en la admisión de pacientes, prestigio de los grupos de especialistas, facilidades de equipos. etc. Es

lógico que en el modelo número dos la premisa es falsa, ya que las diferencias relatadas dependen de algunos de los factores de selección antes mencionados en la muestra del ICSS de Medellín, ya que en realidad no existen diferencias significativas de riesgo entre las poblaciones de Medellín y Cali.

Cuando se usa material de autopsias o la mortalidad en una institución, hay que tener en cuenta, además de los factores antes mencionados, el tipo de enfermedad que se quiere evaluar. El modelo número tres es un ejemplo de una falsa conclusión ya que en autopsias es de esperar una sobreestimación de aquellos tumores que producen con mayor frecuencia una alta mortalidad hospitalaria como sucede los tumores cerebrales y del estómago y una subestimación de otros como el carcinoma del cuello uterino cuya mortalidad post-operatoria es baja y cuyo tratamiento se hace predominantemente en los servicios ambulatorios de los hospitales.

3 — Comparaciones entre grupos de edad.

El modelo número cuatro es un ejemplo de una conclusión falsa ya que la disminución brusca de la frecuencia relativa en el último grupo de edad (85 y más) es el resultado de la brusca disminución de la población que puede aportar casos de cáncer en este grupo.

4 — Comparaciones entre grupos migrantes.

Las diferencias en las distribuciones porcentuales por localización entre grupos migrantes puede aportar datos con un alto significado de riesgo. En el modelo número cinco la premisa es verdadera ya que los factores de selección afectan de igual manera tanto a la población migrante como a la nativa. Sin embargo es necesario tener en cuenta que la diferencia señalada puede ser también el

resultado de diferencias en otras localizaciones.

5 — Comparación entre tipos histológicos.

En el modelo número seis la conclusión a que se llega en el análisis de la tabla es correcto ya que tratándose básicamente de una misma enfermedad (cáncer del estómago) los factores de selección aplicados por las instituciones en las cuales se hizo el cálculo no ejercerán una influencia selectiva sobre el tipo histológico.

6 — Comparaciones en el tiempo.

En el modelo número siete la premisa es cierta, a menos que la institución en la cual se midió la diferencia ya ha cambiado de una manera fundamental algún facto de selección tales como cambio de objetivos, creación y desarrollo de alguna área especial de servicios, etc. Cuando el cambio en la frecuencia de la enfermedad así medida se repite en varias instituciones de la misma comunidad, la validez de la conclusión es incuestionable.

EVALUACION DE LOS RESULTADOS

El significado de las conclusiones que resultan de un estudio de frecuencia relativa dependen de una análisis cuidadosa y de un razonamiento juicioso. Los modelos números ocho, nueve y diez son ejemplos de conclusiones falsas.

Existen muchos otros factores capaces de originar interpretaciones equívocas, cuya enumeración es difícil en tipo de presentación. Algunas de las recomendaciones de orden general que aumentan la veracidad de los resultados son entre otras: Ajuste por edad y sexo y el uso de un número suficiente de casos.

MODELOS DE ESTUDIOS ESTADÍSTICOS

1. — Al estudiar los mapas mundiales de cáncer de Dunham y Bailar (J. Nat. Cáncer Inst. 41: 165, 1968) se encuentran diferencias geográficas que representan diferencias reales de riesgo en relación con cáncer de cérvix, pulmón, estómago, intestino y otros.

2. — La frecuencia relativa de cáncer de la glándula mamaria es igual a la de cáncer de cérvix en las afiliadas al Instituto de Seguros Sociales de la ciudad de Medellín (Colombia), mientras que en la población de Cali (Colombia) la frecuencia relativa de cáncer del cérvix casi triplica la de cáncer de mama. Se puede deducir entonces que, en la ciudad de Cali el cáncer de cérvix es mucho más frecuente que en la ciudad de Medellín o que el cáncer de mama es menos frecuente en Medellín que en Cali.

3. — En estudios de frecuencia relativa por localización en un conjunto de autopsias de mujeres, practicadas en Bogotá se obtuvieron los siguientes datos:

| | |
|-------------------------|------|
| Estómago | 34.5 |
| Cérvix | 6.4 |
| Glioblastoma multiforme | 6.3 |

Es posible deducir que en las mujeres de Bogotá el riesgo de morir de cáncer de cérvix es tan bajo como el de morir de glioblastoma multiforme, mientras que el riesgo de morir de cáncer del estómago es cinco veces mayor que el de morir de los dos primeros.

4. — La distribución porcentual por grupos de edad de las muertes por cáncer en una población es la siguiente:

| | |
|------------------|------|
| Menores de 1 año | 0.1 |
| 1 — 4 | 0.7 |
| 5 — 14 | 0.8 |
| 15 — 24 | 0.9 |
| 25 — 34 | 2.3 |
| 35 — 44 | 6.4 |
| 45 — 64 | 39.2 |
| 65 — 84 | 45.6 |
| 85 y más | 4.0 |

Se puede decir que el riesgo de morir de cáncer es mayor en la población del grupo de edad 65 a 84 años.

5. — En migrantes de Nariño de 40 a 60 años el porcentaje de carcinoma de estómago en relación con el total de tumores es del 40%, mientras que en nativos de Cali el porcentaje es de 20. Podemos concluir que el riesgo para cáncer de estómago es más alto en migrantes de Nariño que en nativos de Cali.

6. — Si sabemos que las poblaciones residentes en las ciudades de México y Cartagena son de bajo riesgo para cáncer del estómago mientras que la de Cali es de alto riesgo, el análisis de la tabla siguiente nos permite concluir que el carcinoma de tipo intestinal es responsable del exceso de riesgo en Cali.

FRECUENCIA RELATIVA POR TIPO HISTOLÓGICO

| | <i>Intestinal</i> | <i>Difuso</i> | <i>Otros</i> |
|-----------|-------------------|---------------|--------------|
| Cali | 51.8 | 34.0 | 14.1 |
| Mexico | 28.9 | 55.3 | 15.8 |
| Cartagena | 38.7 | 46.3 | 15.0 |

7. — En 1910 el porcentaje de ca del pulmón en el total de autopsias de una institución fué de 0% mientras que en 1970 el porcentaje aumentó a 3.5%. Ello significa que durante tal período de tiempo ha habido un aumento de riesgo.

8. — Table de Frecuencia Relativa (%) por tipos histológicos de cáncer de Tiroides.

| Tipo | CALI (COL) | Hartford (USA) |
|----------------------|------------|----------------|
| Papilar | 40 | 65 |
| Folicular-Anaplásico | 57 | 31 |
| Medular | 3 | 4 |

En base a la tabla anterior podemos deducir que en Cali la incidencia de carcinoma papilar es más baja o que la incidencia de los carcinomas folicular y anaplásico es más alta.

9. — La frecuencia relativa de los diferentes tipos de carcinoma de tiroides asociados a

tiroiditis linfocítica en Cali es la siguiente: Papilar, 75%; folicular, 17%; anaplásico, 8%; y medular 0.0%. En base a estos resultados es posible concluir que un 75% de los pacientes con tiroiditis linfocítica presentan cáncer papilar del tiroides.

10. — A pesar de que en muchos países las tablas de frecuencia relativa para las diferentes localizaciones de cáncer colon demuestran un franco predominio (65%) de las focalizaciones en el colon izquierdo (Descendente y Sigmoide), en dos hospitales de Cali el 78% de los tumores estaban localizados en el colon derecho y transversal. Significa ello que la población de Cali tiene un mayor riesgo de sufrir de cáncer de ciego, ascendente y transversal que las otras ciudades.

Epidemiologia das Neoplasias Malignas

Estudos de Mortalidade

14 DE NOVEMBRO DE 1975 — SEXTA-FEIRA — 10:45 h

Prof. Ruy Laurenti

A mortalidade observada em uma população é medida pelos chamados coeficientes ou taxas de mortalidade, que representam um quociente em cujo numerador é colocado o número de óbitos e no denominador a população exposta ao risco de sofrer esse evento. Assim, por exemplo, o coeficiente geral de mortalidade para a população de uma determinada área é calculado pela relação:

$$\frac{\text{nº de óbitos observados na área no ano } t}{\text{população da área no ano } t} \times 1000$$

O coeficiente, como está exposto acima, é chamado de coeficiente geral ou global, pois não especifica os óbitos ou a população segundo características tais como sexo, idade ou causa da morte. Quando é feita alguma especificação, os coeficientes são chamados coeficientes específicos. A medida da mortalidade no sexo masculino, por exemplo, é dada pela redação:

$$\frac{\text{óbitos do sexo masculino na área e no ano } t}{\text{população masculina na área e no ano } t} \times 10.000$$

Um coeficiente específico muito utilizado é o chamado coeficiente de mortalidade por causa, que mede o risco da população de uma área morrer por uma determinada causa, num determinado período, geralmen-

te o ano calendário. Assim, o coeficiente de mortalidade por neoplasias malignas é calculado por:

$$\frac{\text{óbitos por neoplasias malignas na área e ano } t}{\text{população da área no ano } t} \times 10.000$$

Da mesma maneira pode-se calcular o coeficiente de mortalidade por um tipo específico de neoplasia maligna na população ou em certos estratos da população, como sexo e idade. O coeficiente de mortalidade por câncer de pulmão no sexo masculino é dado por:

$$\frac{\text{óbitos por câncer de pulmão no sexo masculino na área e ano } t}{\text{população masculina na área e ano } t} \times 10.000$$

Pode-se, igualmente, calcular o coeficiente de mortalidade por câncer de pulmão, ou outro tipo, num determinado sexo e segundo diferentes idades.

As estatísticas de mortalidade constituem instrumento fundamental para estudos epidemiológicos permitindo caracterizar a mortalidade por causa, o que traduz, até certo ponto, a frequência de determinada doença na população de uma área. Isto é válido, principalmente, para aquelas doenças de

alta letalidade como ocorre, por exemplo, para numerosos tipos de cânceres. Nesses casos pode-se ter uma boa descrição da doença quanto à sua distribuição por sexo, idade, qual o comportamento no tempo, permitindo também comparar diferentes regiões, o que é extremamente valioso para alguns tipos de estudos analíticos.

A comparação da mortalidade por neoplasias malignas em alguns países do mundo permite inferir que em alguns a população está mais exposta ao risco de adquirir a doença do que em outros. A Tabela 1 mostra esse aspecto não só para o conjunto das neoplasias malignas como também para alguns tipos específicos.

TABELA 1 — Desvios (= as diferenças absolutas nos coef. x 100.000 hab.) na mortalidade por câncer (coeficientes padronizados) para 14 países em relação ao coeficiente observado na população branca dos Estados Unidos, por sexo, 1956/1957.

| PAÍSES | SEXO MASCULINO | | | |
|---------------|----------------|----------|-------|---------------------|
| | Total | Estômago | Reto | Pulmões e Brônquios |
| Áustria | + 48,0 | + 32,4 | + 1,5 | + 18,0 |
| Finlândia | + 47,1 | + 40,9 | - 2,5 | + 20,2 |
| Escócia | + 43,6 | + 15,2 | + 4,1 | + 29,1 |
| Inglaterra | + 31,3 | + 13,1 | + 4,1 | + 27,6 |
| Alemanha | + 20,4 | + 29,7 | + 1,4 | + 2,3 |
| Dinamarca | + 13,0 | + 15,5 | + 5,8 | - 3,9 |
| <hr/> | | | | |
| N. Zelândia | - 2,2 | + 6,0 | + 2,0 | + 0,2 |
| Canadá | - 5,7 | + 8,8 | - 0,9 | + 1,9 |
| Irlanda | - 8,2 | + 15,1 | + 1,6 | - 0,1 |
| Itália | - 9,0 | + 22,5 | - 2,3 | + 3,5 |
| Japão | - 12,0 | + 56,2 | - 2,3 | + 3,6 |
| Noruega | - 14,7 | + 20,7 | - 1,5 | - 0,4 |
| Suécia | - 19,7 | + 15,7 | - 0,4 | - 0,7 |
| Israel | - 23,6 | + 8,7 | - 3,5 | + 2,7 |
| <hr/> | | | | |
| SEXO FEMININO | | | | |
| Dinamarca | + 30,5 | + 11,7 | + 3,2 | + 0,2 |
| Áustria | + 25,8 | + 21,3 | + 0,5 | + 1,9 |
| Alemanha | + 17,6 | + 19,2 | + 0,2 | - 0,1 |
| Escócia | + 16,7 | + 12,1 | + 1,7 | + 3,5 |
| Israel | + 5,6 | + 8,5 | - 1,9 | + 3,6 |
| Finlândia | + 5,1 | + 24,8 | - 0,9 | - 0,4 |
| Canadá | + 3,3 | + 4,1 | + 0,4 | - 0,7 |
| Inglaterra | + 2,3 | + 7,2 | + 1,2 | + 2,7 |

| PAÍSES | SEXO FEMININO | | | |
|---------------|---------------|----------|-------|---------------------|
| | Total | Estômago | Reto | Pulmões e Brônquios |
| Irlanda | - 0,5 | + 11,7 | - 0,3 | + 1,6 |
| Suécia | - 1,9 | + 10,8 | - 0,8 | - 0,4 |
| Nova Zelândia | - 3,6 | + 4,0 | + 0,7 | - 0,8 |
| Noruega | - 4,6 | + 13,4 | - 1,4 | - 1,8 |
| Itália | - 11,4 | + 13,2 | - 1,5 | - 0,8 |
| Japão | - 17,1 | + 30,1 | - 1,1 | - 1,6 |

Fonte: Haenszel, W. — Mortality and Morbidity statistics on all forms of Cancer. In: Extrait de Acts Union Internationale Contre le Cancer. Vol. XVI — nº 7, 1961.

A análise da Tabela 1 mostra que, em relação aos Estados Unidos, há alguns países com maior e outros com menor risco de morrer por câncer. Por outro lado, o comportamento da mortalidade não é uniforme em relação a todos os tipos de câncer. Assim, mesmo para aqueles países com menor mortalidade, quer para o sexo masculino, quer para o sexo feminino, verifica-se que é maior a mortalidade por câncer do estômago, chamando a atenção, principalmente, o observado no Japão. Tal fato indica que, nos Estados Unidos, é bem menor o risco de câncer do estômago e em alguns países, como o Japão, esse risco é bastante alto.

Análises deste tipo, baseadas nas estatísticas de mortalidade disponíveis, são extremamente úteis como ponto de partida para estudos epidemiológicos analíticos de vários tipos e que trazem importante contribuição ao conhecimento da história natural das neoplasias malignas.

As estatísticas de mortalidade permitem também avaliar a tendência de uma doença no tempo. No caso das neoplasias malignas,

tem sido verificada uma tendência ascendente em, praticamente, todos os países desenvolvidos e mesmo naqueles subdesenvolvidos, ou pelo menos nas grandes áreas urbanas destes. Admitindo-se que a mortalidade por câncer seja um reflexo de sua incidência, podemos deduzir que está aumentando. Tomando-se como exemplo o que vem sendo observado na cidade de S. Paulo, pode-se verificar que de fato isso está ocorrendo. Assim, 1940/1941 a 1968/1969 o coeficiente de mortalidade aumentou 1,2 vezes, sendo que a mortalidade proporcional (mortes por câncer em relação ao total de mortes) aumentou 1,8 vezes (Tabela 2).

TABELA 2 — Coeficiente de mortalidade (x 100.000 hab.) e mortalidade proporcional (%) por neoplasias malignas. Município de São Paulo; 1940/1941 a 1968/1969

| ANOS | COEFICIENTES (x 100.000 hab.) | Mortalidade Proporcional (%) |
|---------|-------------------------------|------------------------------|
| 1940/41 | 84,4 | 6,2 |
| 1950/51 | 92,3 | 9,0 |
| 1960/61 | 103,1 | 12,3 |
| 1968/69 | 97,8 | 11,2 |

Uma dúvida que surge quando se analisa o comportamento de uma doença por meio das estatísticas de mortalidade é a seguinte: quanto são fidedignas essas estatísticas? Sabe-se que a fonte de onde são retiradas é o atestado de óbito e que nem sempre os médicos o preenchem corretamente, não só por não declararem a verdadeira causa básica, ou por a declararem de maneira incorreta, não sendo possível a sua seleção, mesmo aplicando as regras de codificação.

Ao se comparar a mortalidade por câncer em vários países ou áreas e verificando que em algumas delas o coeficiente é bastante alto (ou bastante baixo) — achado de grande importância epidemiológica — não se pode deixar de pensar que tal fato poderia ser artificial e que a diferença observada estaria correndo por conta da má qualidade das estatísticas.

Em 1958, Puffer e Verhostrate (*) analisaram a mortalidade por doenças cardiovasculares em vários países do mundo. Chamaram a atenção para as notáveis diferenças verificadas quando se comparavam países com altos coeficientes e outros que se apresentavam bastante baixos; expressaram dúvidas quanto a uma real mortalidade diferencial, achando que tal fato era devido a uma diferença na qualidade dos dados. Essa preocupação levou-os então a propor a realização de uma pesquisa internacional, na qual seria feita uma análise em profundidade da mortalidade, partindo-se não dos dados oficiais, mas sim estudando-se os óbitos um a um, por meio de entrevistas às famílias, aos médicos que haviam tratado dos casos, verificando-se os prontuários de hospitais, exames complementares, laudos de autópsias, etc.

A pesquisa foi realizada sob os auspícios da OPS, no período 1962/1964 e foi chamada

“Investigação de Mortalidade em Adultos de 15 a 74 anos”. Estiveram incluídas na “Investigação” duas áreas brasileiras — São Paulo e Ribeirão Preto — sendo que as outras cidades foram: Caracas, Lima, Bogotá, Cali, Santiago, Cidade do México, Cidade da Guatemala, La Plata, S. Francisco (USA) e Bristol (Inglaterra) (**)

Os resultados permitiram caracterizar com rigor as causas de morte em adultos de 15 a 74 anos e destacar a importância das doenças crônicas e degenerativas em áreas latino-americanas. Permitiram também, trazer importante contribuição à epidemiologia daquelas doenças, entre as quais as neoplasias malignas. Verificou-se que algumas áreas latino-americanas apresentavam mortalidade por câncer igual ou mesmo superior à observada na área norte-americana (S. Francisco) e inglesa (Bristol).

Na Tabela 3 são apresentados os coeficientes de mortalidade por neoplasias malignas, podendo-se comparar as áreas latino-americanas entre si e com as áreas norte-americana e inglesa. Chama a atenção o fato, quer para o sexo masculino quer para o feminino, das altas taxas de mortalidade para algumas cidades latino-americanas, destacando-se algumas com valores superiores aos observados em Bristol e S. Francisco.

(*) Puffer, R. R. e Verhostrate, L. J. — Mortality from cardiovascular Diseases in various countries with special reference to arteriosclerotic heart disease. Bull. Wld. Hlth. Org, 19: 315-324, 1958

(**) Puffer, R.R. e Griffith, G.W. — Patterns of urban mortality. — WHO/PAHO — Scientific Publ. 151, 1967.

TABELA 3 — Coeficientes de mortalidade por neoplasias malignas (ajustados por idade) e mortalidade proporcional (%) segundo o sexo, adultos de 15 a 74 anos. Investigação Interamericana de Mortalidade em Adultos, 1962/1964

(COEFICIENTES POR 100.000 HABITANTES)

| CIDADES | MASCULINO | | FEMININO | |
|--------------|-----------|------|----------|------|
| | Coef. | % | Coef. | % |
| Bogotá | 115,2 | 15,6 | 128,0 | 20,0 |
| Bristol | 155,8 | 24,9 | 97,3 | 28,2 |
| Cali | 96,6 | 14,5 | 120,0 | 22,8 |
| Caracas | 128,2 | 18,1 | 114,2 | 28,5 |
| Guatemala | 98,0 | 13,5 | 110,0 | 22,0 |
| La Plata | 182,6 | 27,5 | 113,1 | 31,0 |
| Lima | 112,5 | 16,9 | 135,5 | 28,7 |
| México | 62,2 | 8,4 | 94,9 | 18,9 |
| Rib. Preto | 137,6 | 17,6 | 87,1 | 17,8 |
| S. Francisco | 128,2 | 19,9 | 98,9 | 25,8 |
| Santiago | 127,6 | 13,0 | 121,2 | 22,8 |
| S. Paulo | 102,6 | 16,2 | 95,9 | 22,5 |

Fonte: Puffer, R.R e Griffith, G.W.

O estudo mostrou que cada área apresenta características próprias quanto a tipos de neoplasias mais freqüentes, o que traduz aspectos epidemiológicos específicos. Assim, por exemplo, no que diz respeito ao câncer de estômago, Bogotá apresentou um nível

de mortalidade muito alto, que foi 6 vezes superior ao observado na cidade do México e 1,4 vezes maior que na cidade da Guatemala que apresentou a segunda maior mortalidade (Tabela 4).

TABELA 4 — Nível dos coeficientes de mortalidade, ajustados por idade, por câncer de estômago. Adultos 15 a 74 anos. Investigação Interamericana de Mortalidade em Adultos, 1961/1964.

(COEFICIENTES POR 100.000 HABITANTES)

| NÍVEL DE MORTALIDADE | CIDADES | COEFICIENTES |
|----------------------|--------------|--------------|
| Muito Alto | Bogotá | 41,3 |
| Alto | Guatemala | 28,8 |
| | Rib. Preto | 28,6 |
| | Santiago | 27,6 |
| | Lima | 25,4 |
| Médio | Cali | 23,4 |
| | S. Paulo | 21,2 |
| | Caracas | 19,7 |
| Baixo | La Plata | 15,7 |
| | Bristol | 13,1 |
| Muito Baixo | S. Francisco | 8,1 |
| | México | 6,8 |

Fonte: Puffer, R.R e Griffith, G.W.

Também o câncer do pulmão e dos brônquios apresentou uma grande variação quanto ao nível de mortalidade nas diferentes áreas latino-americanas, sendo que em uma delas (La Plata), no sexo masculino, foi, praticamente igual à observada na área inglesa (Bristol) e superior à observada na área norte-americana (S. Francisco). A mortalidade por câncer de pulmão em La Plata

foi bastante superior à observada em outras áreas latino-americanas, no sexo masculino, (2,4 a 10 vezes maior). Para o sexo feminino a mortalidade foi bastante menor em todas as áreas, sendo que em La Plata os coeficientes correspondentes ao sexo masculino e feminino apresentaram um contraste surpreendente.

TABELA 5 — Nível dos coeficientes de mortalidade, ajustados por idade, por câncer de pulmão e brônquios. Adultos 15 a 74 anos. Investigação Interamericana de Mortalidade em Adultos, 1962/1964.

COEFICIENTE POR 100.000 HABITANTES

| NÍVEL DE MORTALIDADE SEXO MASCULINO | CIDADES | COEFICIENTES | |
|--|--------------|--------------|------|
| | | Masc. | Fem. |
| Muito Alto | Bristol | 60,1 | 6,8 |
| | La Plata | 59,0 | 2,9 |
| Alto | S. Francisco | 37,0 | 8,8 |
| | Caracas | 24,0 | 5,7 |
| Médio | Santiago | 23,7 | 5,0 |
| | Lima | 17,9 | 5,5 |
| Baixo | S. Paulo | 14,8 | 2,9 |
| | Rib. Preto | 9,4 | 6,1 |
| Muito Baixo | Bogotá | 9,1 | 3,5 |
| | Cali | 8,8 | 2,9 |
| | México | 7,6 | 2,2 |
| | Guatemala | 6,0 | 2,0 |

Fonte: Puffer, R.R. e Griffith, G.W.

Estudos de mortalidade deste tipo trazem uma grande contribuição à epidemiologia do câncer permitindo evidenciar, de maneira a mais exata possível, que cada área apresenta um padrão específico quanto aos tipos de neoplasias mais incidentes. Assim, como se mostrou acima, em Bogotá a população de 15 a 74 anos está muito mais exposta ao risco de morrer de câncer de estômago do que nas outras áreas, o que está

indicando que essa população está sofrendo muito mais intensamente a ação de um ou alguns fatores cancerígenos. O mesmo se pode dizer para La Plata, quanto ao câncer de pulmão no sexo masculino. O melhor conhecimento desses fatores, geralmente, é obtido por outros tipos de estudos epidemiológicos, porém, os estudos feitos a partir da mortalidade, como os aqui relatados, são pontos de partida de real importância.

Mais uma vez é interessante insistir no fato de que as estatísticas oficiais nem sempre são fidedignas e que precisam ser vistas com uma certa cautela ao serem tomadas como fonte de dados para certos tipos de estudos. Os resultados da "Investigação de Mortalidade em Adultos" permitiu avaliar a qualidade das estatísticas e, como exemplo, pode-se mostrar o que ocorreu em São Paulo (Tabela 6) onde na amostra estudada (4.361 casos) nos atestados de óbitos originais havia 818 casos de câncer (causa básica) e após o es-

tudo minucioso de cada caso, verificou-se que esse número, praticamente, não se alterou, pois havia 822 casos. Ocorreu, porém, que para vários tipos de câncer houve mudanças substanciais entre o que mostravam os atestados originais e o resultado final da pesquisa; como exemplo, pode-se citar o câncer de colo de útero, que passou de 22 para 53 casos, o câncer de fígado de 3 para 9 casos, entre outros, como está exposta na Tabela 6.

TABELA 6 — Câncer como causa básica, segundo as várias localizações, nos atestados de óbito originais e após a realização do estudo dos casos. Área de estudo de São Paulo (n = 4.361 casos). Investigação Interamericana de Mortalidade 1962/1964.

| TIPO DE CÂNCER | ORIGINAL | EXCLUI | INCLUI | FINAL |
|--|----------|--------|--------|-------|
| Todos os tipos | 818 | 196 | 200 | 822 |
| Boca e faringe | 14 | 3 | 4 | 15 |
| Esôfago | 168 | 22 | 25 | 171 |
| Intestino (exceto reto) | 48 | 18 | 8 | 38 |
| Reto | 21 | 4 | 5 | 22 |
| Fígado (lârio) | 3 | 2 | 9 | 10 |
| Pâncreas | 19 | 6 | 3 | 16 |
| Outros órgãos digestivos | 68 | 34 | 12 | 46 |
| Laringe | 20 | 6 | 6 | 20 |
| Traquéia, pulmões, brônquios | 74 | 11 | 8 | 71 |
| Outros Ap. Aparelho Digestivo | 4 | 1 | 4 | 7 |
| Mama | 63 | — | 7 | 70 |
| Colo útero | 22 | — | 31 | 53 |
| Corpo útero | 6 | 1 | 8 | 13 |
| Útero não especificado | 35 | 30 | 2 | 7 |
| Próstata | 19 | 2 | 2 | 19 |
| Outros órgãos genitais | 28 | 5 | 13 | 36 |
| Rim | 5 | — | 1 | 6 |
| Bexiga | 21 | 4 | — | 17 |
| Pele | 10 | 2 | 4 | 12 |
| Cérebro e tecido nervoso | 13 | 2 | 7 | 18 |
| Ossos e tecido conjuntivo | 14 | 4 | 4 | 14 |
| Outros e não especificados | 45 | 28 | 21 | 38 |
| Linfossarcoma e outros do tecido linfático | 28 | 3 | 7 | 32 |
| Leucemias | 29 | 4 | 5 | 30 |

Fonte: Puffer, R.R. e Griffith, G.W.

Outros estudos realizados, nos moldes da "Investigação Interamericana de Mortalidade em Adultos", como a "Investigação de Mortalidade na Infância" (*) (1968/70) e o "Estudo de Causas Múltiplas de Morte (**)" (1972), confirmaram o fato de que a qualidade das informações existentes nos atestados de óbito não é boa. Confirmaram também que, quando se compara o número total de óbitos, por neoplasias malignas, nos atestados originais e após o estudo dos casos, não é grande a diferença. Porém, quando se chega a detalhar os tipos específicos de câncer, observam-se, muitas vezes, diferenças apreciáveis.

Apesar das falhas apontadas nas estatísticas oficiais de mortalidade elas trouxeram valiosa contribuição à epidemiologia do câncer e são consideradas de importância, principalmente para estudos de tendência da doença.

(*) Puffer, R.R. e Serrano, C.V. — Patterns of Mortality in Child hood. Washington D.C. Pan American Health Organization, 1973 (Scientific Publication, 262).

(**) Laurenti, R. — Causas Múltiplas de Morte. Tese de Livre-Docência, Faculdade de Saúde Pública, USP — São Paulo, 1973.

Estudos de Morbidade

14 DE NOVEMBRO DE 1975 — SEXTA-FEIRA — 15:00 h.

Dr. Edmur Flávio Pastorelo

Os estudos de morbidade têm, entre outros, como objetivo a análise dos fatores determinantes dos agravos da Saúde na população, análise essa, baseada no estudo dos fatores que influem sobre a frequência e, ou, duração das doenças. Para esta medida de frequência utiliza-se o termo **incidência** nos casos de doença (ou número de pessoas doentes) que se **iniciam** em determinado intervalo de tempo, e o termo **prevalência** nos casos de doença (ou número de pessoas doentes) que **existem** em determinado intervalo de tempo.

A prevalência pode ser: **prevalência num período** — quando se trata da frequência de doença (ou pessoas doentes) existentes num período determinado do tempo (ano, mês, semana) e **prevalência num ponto** — quando se trata de um particular ponto do período de tempo considerado (último dia do mês, etc.).

Desse modo, para o estudo da incidência utiliza-se o coeficiente de incidência assim expresso:

$$\text{Coeficiente de Incidência} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos (ou doentes) novos que se iniciam em determinado período de tempo em certa área}}{\text{n}^\circ \text{ médio de expostos ao risco neste período de tempo e nesta área.}} \quad \text{X base}$$

Para o estudo da prevalência utilizam-se os coeficientes de:

$$\text{Coeficiente de prevalência num período} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos (ou doentes) presentes durante um período de tempo em determinada área}}{\text{n}^\circ \text{ médio de pessoas expostas ao risco durante este período, nesta área}} \quad \text{X base}$$

e

$$\text{Coeficiente de prevalência num ponto.} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos (ou doentes) que existem em determinado momento em certa área}}{\text{n}^\circ \text{ de pessoas expostas ao risco no mesmo momento nesta área}} \quad \text{X base}$$

A base dos coeficientes é sempre 10 ou potência de 10, sendo um artifício utilizado para tornar os coeficientes mais cômodos para serem escritos ou lidos. Em geral, utiliza-se como base: 1.000, 10.000 ou 100.000.

No âmbito deste curso, interessa sobretudo o estudo da **incidência**, uma vez que será através da análise dos casos novos de câncer, das mais diversas localizações, que ocorrem em uma população, relacionados aos atributos dos seus componentes (sexo, idade, grupo étnico, etc.), ou através de estudos populacionais comparativos, que serão fornecidos elementos para posteriores estudos de epidemiologia analítica na identificação dos fatores de risco ou mecanismos causais do câncer.

As principais fontes de dados de morbidade serão analisadas detalhadamente na aula sobre Registros de Câncer.

Uma primeira abordagem seria a de apresentar a incidência de câncer (todas as localizações) por sexo e idade (Gráfico 1). Esse modo de apresentação tem mais utilidade na apreciação da magnitude do problema câncer na população, do que, propriamente, fornecer subsídios para estudos analíticos.

Um detalhamento, todavia, de mais interesse para o estudo causal seria o da incidência de determinadas localizações de câncer por idade (Gráficos 2 e 3). A análise desses gráficos tem interesse por duas razões: primeiro, a ocorrência de um "pico" da incidência e uma idade particular chama a atenção no que diz respeito a anterior exposição a agentes cancerígenos; segundo, a variação da incidência com o tempo pode ajudar a definir os mecanismos através dos quais o agente produz a doença.

Um outro detalhamento, por exemplo, onde além do relacionamento localização do câncer com idade, a variável sexo fornece sua contribuição para a elucidação dos fatores causais (Gráficos 4 e 5). Desse modo, a menor incidência de câncer brônquico e pulmonar nas mulheres do que nos homens pode estar relacionada com o hábito de fumar, menor entre as mulheres.

Seria, então, através do conjunto de informações obtidas a partir do relacionamento da incidência do câncer com os atributos inerentes à população, que fatores de risco e hipóteses de associação causal seriam identificados e levantados, para posterior análise epidemiológica populacional e experimental.

Uma outra forma de utilização dos dados de incidência seria para comparação geográfica, tanto nacional como internacional (Gráfico 6). Assim, qualquer teoria etiológica deverá, uma vez completa, estar em consonância com as variações geográficas observadas.

Especificamente, em relação à morbidade por câncer de mama na América Latina, são apresentados os coeficientes de incidência para Lima, Recife e São Paulo.

TABELA 1 — Coeficiente de incidência por câncer de mama, todas as idades, para Lima (1968/1970), Recife (1967) e São Paulo (1969)

| CIDADES | Câncer de mama Incidência/100.000 mulheres |
|----------|---|
| Lima | 15,19 |
| Recife | 16,49 |
| S. Paulo | 37,00 |

Fonte: 4, 5 e 6.

Se bem que a comparabilidade encontra-se prejudicada por não serem coeficientes padronizados por idade, pode-se ter uma

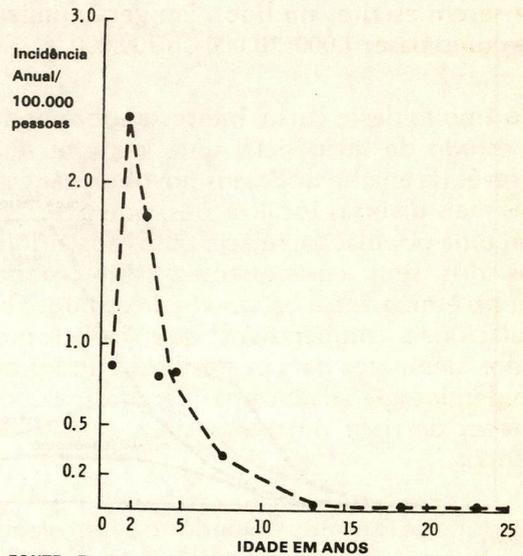
idéia da magnitude do problema quanto a outros países.

TABELA 2 — Coeficientes de incidência por câncer de mama, todas as idades, algumas localidades.

| LOCALIDADES | Câncer de mama Incidência/100.000 mulheres |
|---|---|
| Iugoslávia | |
| (Slovênia — 1961/1965) | 27,0 |
| Finlândia (1963/1965) | 35,2 |
| Escócia (1963/1966) | 58,8 |
| Dinamarca (1958/1962) | 61,4 |
| Inglaterra (Região Sudoeste—1962/1965) | 81,2 |

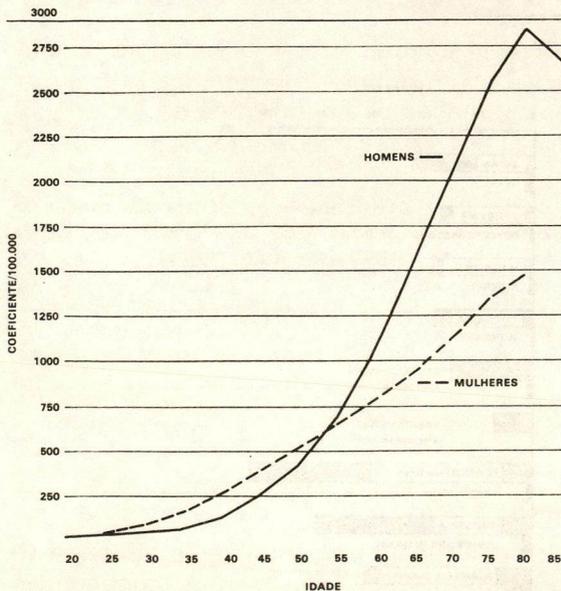
Fonte: 3

GRÁFICO 2 — Coeficiente de incidência por nefroblastoma em diferentes idades, região de Birmingham, Inglaterra (1957/1968).



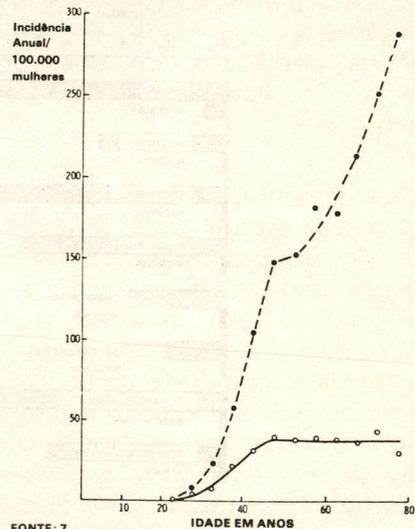
Fonte: 7

GRÁFICO 1 — Coeficiente de incidência por causa (todas as localizações exceto pele e carcinoma "in situ"), segundo sexo e idade. Estados Unidos, (1969/1971).



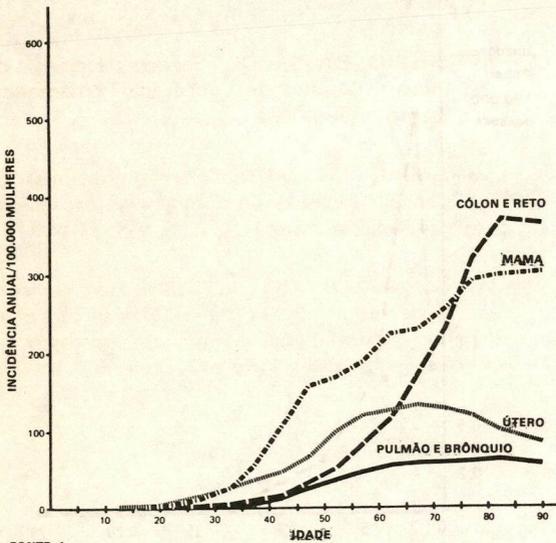
Fonte: 2

GRÁFICO 3 — Coeficiente de incidência por causa de mama (o) em Connecticut USA (1960/1965) e câncer de colo uterino (x) na população branca da Nova Zelândia (1962/1966), em diferentes idades.



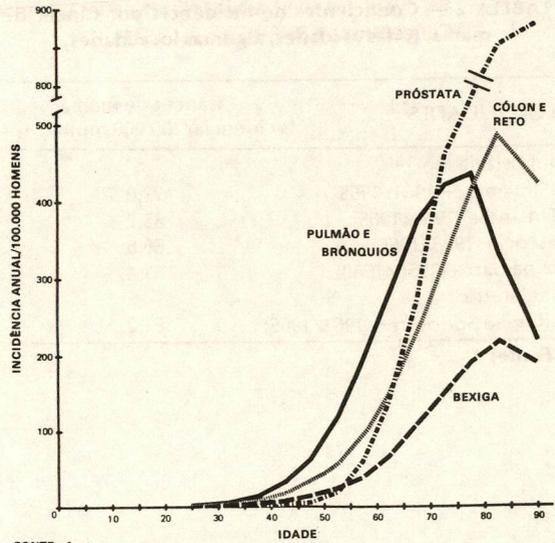
Fonte: 7

GRÁFICO 4 — Coeficiente de incidência, por localizações freqüentes de câncer, em mulheres, todas as idades, USA — (1969/1971).



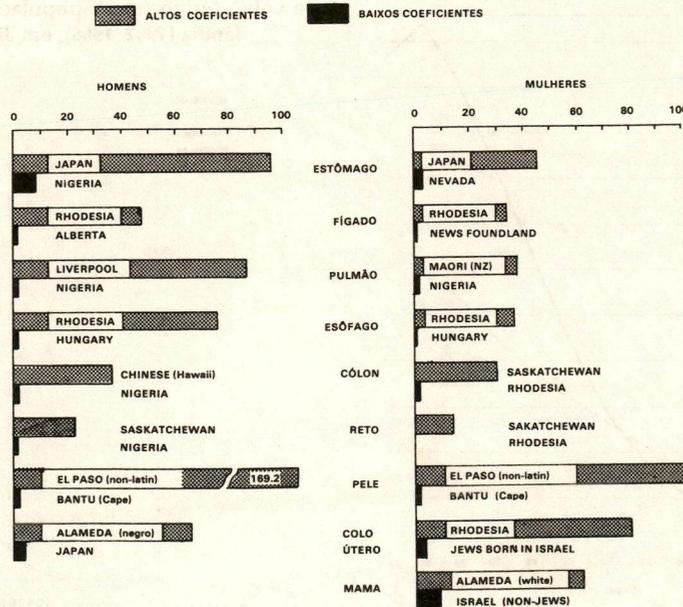
FONTE: 1

GRÁFICO 5 — Coeficiente de incidência, por localizações freqüentes de câncer, em homens, todas as idades, USA — (1969/1971).



FONTE: 1

GRÁFICO 6 — Coeficiente de incidência, localizações selecionadas, vários países (1970).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — CUTLER, J.S. et al. Third National Cancer Survey; an overview of available information. **J. Nat. Cancer Inst.** m 53(6): 1565-75, 1974
- 2 — LEVIN, D.L. et al. Cancer rates and risks. 2. ed., U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington D.C., 1974
- 3 — INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. Cancer incidence in five continents. Vol. II, Springer-Verlag, Switzerland, 1970
- 4 — INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS. Un programa de registro de incidencia de câncer en Lima Metropolitana, Lima, 1972
- 5 — MINISTÉRIO DA SAÚDE. Serviço Nacional de Câncer. Registro de Câncer de Pernambuco, Rio de Janeiro, 1970
- 6 — MINISTÉRIO DA SAÚDE. Divisão Nacional de Câncer. Registro de Câncer de São Paulo, São Paulo (no prelo)
- 7 — WORLD HEALTH ORGANIZATION. Host environment interactions in the etiology of cancer in man. International Agency for Research on Cancer. **Scientific Publ. nº 7**, Lyon, 1973

Registros de Câncer

14 DE NOVEMBRO DE 1975 — SEXTA-FEIRA — 15:00 h

Dr. Antonio Pedro Mirra

Em epidemiologia, as hipóteses etiológicas podem ser formuladas a partir da observação de diferenças na mortalidade e morbidade das várias formas de câncer, em diversos grupos populacionais de diferentes países ou num mesmo país. Esses grupos populacionais podem ser escolhidos segundo um critério político ou geográfico, sócio-econômico ou ocupacional, religioso ou qualquer outra característica.

Os dados de mortalidade e de morbidade, necessários a esses estudos, são obtidos através dos chamados registros de câncer, que podem ser:

A — REGISTROS DE MORTALIDADE: O registro de mortalidade tem como propósito principal estimar a mortalidade de uma doença na população total. Entretanto, pode-se registrar a mortalidade em populações limitadas, como aquelas submetidas a contratos de seguros de vida (pela classe social e peso) ou aquelas referentes às forças armadas em tempo de paz (pelo sexo e idade).

Embora as primeiras razões para se registrar os óbitos de acordo com a causa de morte, fossem de ordem legal e política, esses registros vieram a se tornar a base principal do início das investigações epidemiológicas.

As primeiras indicações das condições epidêmicas de uma doença podem ser dadas pelas variações das taxas de mortalidade; através de séries cronológicas de mortalidade podemos conhecer inúmeras doenças.

Para o câncer, do ponto de vista epidemiológico, o conhecimento das taxas de mortalidade torna-se importante, quando elas podem ser interpretadas como taxas de incidência. No entanto, essa equivalência não pode ser aceita para todas as formas de câncer: os cânceres de pele e do lábio inferior têm uma taxa de mortalidade extremamente baixa que não reflete a sua incidência; o câncer brônquico e a leucemia aguda apresentam taxas de mortalidade altas, que podem refletir bem nitidamente aquelas de incidência (embora não se deva considerar como a verdadeira incidência).

O atestado de óbito é o documento legal para esses registros, cujo preenchimento deve ser feito segundo uma série de regras estabelecidas internacionalmente e que deve ser usado por todos os países. Nele constam vários dados, que podem expressar características da doença (sexo, idade, data e local de nascimento, nacionalidade, última residência, última ocupação, estado marital, data e local do óbito, etc.) e corresponder a subgrupos da população total, cujo tamanho é conhecido, através dos censos de cada 10 anos.

Ao analisar e interpretar certos dados de mortalidade devemos levar em conta certos aspectos, os quais correspondem a verdadeiras limitações a esses registros:

a) Conhecimento do quanto esses registros são completos, com referência às mortes e suas causas, que devem ser bem assinaladas. A constatação de todos os óbitos e o preenchimento dos atestados por médicos garantem um registro bem completo, em oposição quando isso não ocorre (cemitérios clandestinos e constatação de óbitos por leigos);

b) As revisões sucessivas do Manual de Classificação Internacional de Doenças e Causas de Morte podem ser responsáveis por diferenças aparentes da mortalidade, quando não atentamos para as mudanças ocorridas na codificação das doenças e suas causas de óbitos;

c) Alterações introduzidas no preenchimento para classificar os atestados de óbitos, quando o médico anotou mais de uma doença, podem ser responsáveis pela maior ou menor mortalidade de uma dada moléstia;

d) Preenchimento não correto do atestado pelo médico, por negligência, ignorância ou dificuldades de comunicação (ex.: distinção entre câncer do colo e corpo do útero; câncer primitivo ou metastático do pulmão);

e) Mudanças da intensidade dos grupos etários na população (grupos etários mais velhos): essas alterações podem ocorrer e as taxas totais de mortalidade continuam a se apresentar iguais, mesmo em épocas diferentes. Daí a necessidade de se estudar a tendência das taxas globais, mas também aquela das taxas específicas por idade para serem mais informativas;

f) Ao fazermos comparação de taxas de mortalidade, cujas populações apresentam ou

apresentaram diferenças na sua composição etária, devemos fazer uma correção dessas idades, através do uso das chamadas populações padrões (africana, asiática ou Segi e européia). Assim, nos USA (homens brancos) verificou-se que havia realmente uma mortalidade aumentada do câncer de pulmão e das leucemias e uma sua diminuição por câncer gástrico; nas demais localizações não houve alterações significativas;

g) As diferenças existentes nas taxas de letalidade já expostas anteriormente.

B — REGISTROS DE MORBIDADE: O registro de morbidade tem como propósito principal estimar a incidência de uma doença na população total.

As fontes mais comuns de dados de morbidade são:

1) Registro Hospitalar de Câncer: Compreende aquele sistema, que permite a reunião de informes de um grupo determinado de pacientes, ou seja, pacientes hospitalizados e de ambulatorios (recebendo ou não atenção gratuita), a partir da data do diagnóstico inicial, histológico ou de outra qualquer natureza, bem como aqueles diagnosticados ou tratados primeiramente em outro local e que procuraram o hospital.

Os seus objetivos são:

a) Prestar serviços ao paciente, mediante exames posteriores e periódicos: isso facilitará de muito a identificação precoce de recidivas locais e de metástases, bem como, o diagnóstico precoce de um novo tumor;

b) Prestar serviços ao médico, através de informações referentes à sua experiência (avalia a eficácia do diagnóstico e dos vários tratamentos) e à organização a respeito do câncer;

c) Permitir ao administrador do hospital e ao pessoal médico definir a magnitude do problema do câncer e determinar as alterações que se fizerem necessárias nos seus serviços;

d) Permitir a realização de estudos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos (retrospectivos) do câncer, a partir dos pacientes atendidos;

e) Constituir um recurso para a educação contínua dos médicos e do pessoal paramédico em seus trabalhos técnico-científicos e para programas de educação popular;

f) Estudar a sobrevida dos pacientes com câncer, através de serviços organizados de seguimento (follow-up).

Os registros hospitalares devem contar com fichário de resumos, fichário nominal de pacientes, fichário de follow-up, registro ou listagem de todos os pacientes hospitalizados e de ambulatórios. Um comitê de câncer, uma secretaria e uma supervisão (médica ou não, sendo que nesta última situação precisa haver um consultor médico) completam a sua organização.

Além disso, os registros hospitalares de câncer têm papel importante como participantes de programas de registros centrais.

Eles devem ter analisadas suas atividades pelo menos uma vez por ano, para verificação de que seus objetivos previstos foram atingidos.

As limitações dadas por esses registros hospitalares de câncer ao estudo de morbidade são:

a) Não é possível se determinar com exatidão a população de origem de tais séries. É

impraticável no nosso meio, a delimitação de uma população em que todos os indivíduos fossem exclusivamente clientes do hospital considerado. Representam uma amostra selecionada de pacientes com câncer na população;

b) Não constituem o único recurso médico de determinada região;

c) Muitas das condições não relacionadas com a aparição do câncer influem sobre a delimitação dessas séries e sua fonte perde todo o valor real em matéria de incidência. Assim, certas circunstâncias podem sistematicamente afastar de um hospital, geral ou especializado, determinada (s) localização (ões), modificando a série estudada (existência de um determinado especialista, de certos serviços, etc.);

d) Nem todos os casos de câncer são hospitalizados, pois, aproximadamente 15 a 20% dos pacientes são tratados em ambulatórios ou no domicílio.

2) Registros de Patologia: São procedimentos que se valem de séries de autópsias ou de biópsias. Suas vantagens se referem mais à precisão e especificidade do diagnóstico.

As séries de autópsias se apresentam como uma amostra selecionada das admissões hospitalares. Há uma tendência a se autopsiar mais homens mortos do que mulheres; ocorre menor número de autópsia em pessoas após os 40 anos de idade e em especial após os 75 anos.

Então, não se pode usar esses dados para estimar a frequência de câncer, pela não possibilidade de se relacionar a uma população de risco bem definida. Seriam de valor, se a autópsia fosse uma prática sistemática numa população (ex.: cidade de Praga).

Entretanto, elas são de utilidade quando pretendemos, em certas circunstâncias, alguns refinamentos em estudos epidemiológicos: relação específica entre uma forma de câncer e possíveis fatores etiológicos, a qual pode ser comprovada pela relação também existente entre esses mesmos possíveis fatores e lesões pré-cancerosas.

Quando pretendemos utilizar as séries de biópsia para propósitos epidemiológicos, há uma série de limitações: mesmo nos países desenvolvidos não se obtêm mais de 75% de casos de câncer biopsiados; as biópsias são sempre altamente selecionadas, pois, são os tumores mais acessíveis que são os mais biopsiados; a idade, o sexo e a procedência urbana-rural dos casos de câncer são fatores adicionais nessa seleção; as informações que acompanham o material histológico são bem reduzidas e incompletas.

Então essas séries devem ser consideradas como indicadores pobres de frequência de câncer numa população.

3) Surveys: Esses estudos podem ser conduzidos quando pretendemos confirmar certas impressões obtidas a partir de estudos de registros hospitalares ou de séries de autópsias.

Eles podem ser feitos através de:

— Exame para detecção em massa ("case-finding surveys"): quando os dados resultantes de registros hospitalares ou de registros de mortalidade não são aceitáveis, os exames em massa podem ser de grande valia para termos idéia da frequência do câncer globalmente ou de uma de suas localizações numa determinada área, da prevalência e da sua relação com vários fatores causais — ex.: câncer de colo de útero.

— "Safari" ou expedição: em que uma equipe composta principalmente de epidemiologista, patologista e clínico faz um exame em massa de uma amostra ou da totalidade da população — ex.: tumor de Burkitt, câncer da faringe e da cavidade oral (Índia e Rússia);

— "Cancer Survey": que visa estudar a incidência e prevalência como objetivos primeiros, acompanhado às vezes da realização de um censo da população local (quando os dados existentes não são muito atualizados) — ex.: em Johannesburg (1953-55), USA (1937-38 e 1947-48).

4) Registros Centrais de Câncer: São procedimentos que têm a característica de serem permanentes ou terem grande duração.

Um registro de câncer deve coletar e centralizar informações várias e exatas de todos os novos casos de câncer surgidos a partir de uma data determinada, pertencentes a uma população de tamanho e características conhecidas e referentes a uma área geográfica bem delimitada.

Suas principais finalidades são:

a) Determinação da incidência global do câncer, bem como das suas várias localizações;

b) Servir de base para o início das pesquisas epidemiológicas em câncer. De imediato permite um estudo descritivo, seguindo-se aquele analítico;

c) Fornecimento de indicações para pesquisas experimentais e clínicas;

d) Assistência à promoção e à avaliação de programas de controle de câncer;

e) Servir e cooperar com os médicos e organizações ligadas ao problema do câncer.

Os seguintes critérios devem ser levados em conta na criação de um registro central de câncer:

a) Área geográfica bem delimitada: um país, um estado ou uma grande cidade, na qual os recursos médicos sejam suficientes;

b) População limitada: o número de habitantes deve ser suficiente para que o número total de casos novos reunidos, num ano, seja bastante para ter significação ao menos global. O tamanho ideal da população deve ser em torno de 500.000 hab., sendo o maior de 2 a 3 milhões (5.000 a 8.000 casos são notificados por ano) e o menor 100.000 hab. (desde que o número de novos casos não seja muito pequeno). Exceções podem ser feitas para áreas em que existem bons recursos médicos, de modo a permitir a obtenção de dados completos e corretos de morbidade.

É preferível registros de alta qualidade para grupos populacionais limitados, a registros de qualidade duvidosa para grandes populações;

c) Existência de informações demográficas e sociais: essas informações devem existir para a área em estudo. A população deve ser conhecida por sexo, grupos quinquênis de idade e grupos étnicos;

d) Recursos médicos disponíveis para possibilitar o diagnóstico dos casos de câncer: a área escolhida deve possuir recursos médicos suficientes e bons, inclusive serviços de anatomia patológica, de modo que a sua população tenha o hábito de utilizá-los e não se desloque para outros locais à procura de assistência médica;

e) Possibilidades de notificação dos casos por todas as fontes: A comunicação de todos os casos de câncer é indispensável, pois

assim, teremos o registro de todos eles. Essa comunicação deve ser feita por todas as fontes: hospitais, clínicas (incluindo as radiológicas), médicos práticos e especialistas, laboratórios clínicos e de anatomia patológica, serviços de controle de entorpecentes, serviços de verificação e de registro de óbitos (atestados de óbitos).

Essa notificação dos casos pode ser compulsória ou espontânea. A introdução da notificação compulsória pode ser de valor, pois estará enfatizando a importância dada pelas autoridades ao registro, bem como reduzirá de muito, o problema do sigilo médico.

A coleta de dados pode ser feita diretamente pelas fontes ou através de coletadores fornecidos pelo próprio registro. Este último procedimento é mais vantajoso, pois, não só teremos uma mais rápida obtenção de dados, como o pessoal que realiza essa coleta pode ser treinado e supervisionado pelo órgão central;

f) Solicitação de informações mínimas e básicas: Esses dados devem ser solicitados através de fichas padronizadas, que constam:

identificação pessoal: nome do paciente, endereço do paciente, idade ou data do nascimento, sexo, cor, estado civil, nacionalidade, ocupação, nome da fonte de informação;

informações diagnósticas: sede primária do tumor, meios diagnósticos usados (clínico, radiológico, cirúrgico, citológico, histológico, necroscópico e outros), data da primeira consulta ou diagnóstico, data do óbito;

g) Possibilidades de não haver registros múltiplos de casos notificados: Esse é um dos problemas mais sérios com que se deparam os registros. Todo o empenho deve

ser feito a fim de que isso não ocorra. Os dados de identificação pessoal do paciente têm um papel importante nesse procedimento, pois, sabemos que um mesmo paciente pode procurar mais de um hospital ou um médico inúmeras vezes.

Táticas devem ser adotadas, como arquivos de nomes de pacientes (primeiro e último nome), que permitirão uma verificação da possibilidade de um caso já ter sido registrado ou não (principalmente entre nós).

A unidade de registro utilizada é o tumor e não o paciente. Assim, todo paciente que ti-

ver mais de um tumor, terá essas neoplasias registradas tantas vezes quantas forem;

Além dessas condições, consideradas mínimas, há outras que são de grande utilidade e colaboram para que o registro tenha máxima eficiência:

h) Recursos humanos e materiais suficientes e constantes;

i) Relacionamento com os órgãos governamentais, órgãos de ensino (faculdades de saúde pública e de medicina), classe médica e outros registros.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1 — LILIENTHAL, A. M.; PEDERSEN, E.; e DOWD, J. A. Cancer Epidemiology: methods of study. **The Johns Hopkins Press**. 967 Baltimore, Maryland

2 — MacMAHON, B.; IPSEN, J.; e PUGH, T.P.; Métodos de Epidemiologia. Versão espanhola, **La Prensa Médica Mexicana**. México, 1969

3 — MIRRA, A.P. Registro de Câncer. Importância e problemática. **Rev. Bras. Cancerologia**, **23**: 7-12, 1967

4 — ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Seminario sobre Registros de Câncer en América Latina. **Publicación científica nº 215**. OPAS, 1970

Some Aspects of Retrospective Studies

15 DE NOVIEMBRE DE 1975 — SÁBADO — 8:00 h

Dr. William Haenszel

THE statement that a disease and a characteristic are associated can be interpreted in a number of different ways.

(1) The deliberate introduction of the characteristic into a subgroup of a population will be followed by an altered incidence of the disease in that subgroup.

(2) Those members of a population possessing the characteristic will experience a different incidence of the disease than will those lacking it, the route by which the characteristic was acquired being unspecified.

(3) The prevalence of the characteristic among newly developed cases of the disease differs from its prevalence among those in whom the disease did not develop.

The logical content of these three statements is obviously not the same, and the presence of an association of any one of the three types does not necessarily imply that a similar association exists for the other two. We may refer to the first as a causal association and to the other two as observational associations.

In studies of disease etiology, the major interest is in causal associations. It is often not possible, however, to study such associations by direct experimentation in populations of interest, especially when the introduced characteristic may lead to an increased incidence of the disease. The introduction of control measures designed to decrease the incidence of the disease will, of course, sometimes provide such an experimental test.¹ When experimental tests are not possible, however, inferences about causal associations must be drawn either from a variety of observational associations or from a study of causal associations in animal populations or from a combination of both. In the nature of the case such inferences cannot be certain and, what is perhaps worse, no quantitative characterization of the uncertainty appears possible. There appear to be no general rules of inference or routines of thought that are helpful in such situations, although a number have been proposed. Particularly mischievous in this connection, in our opinion, is the distinction sometimes drawn between "statistical" and "biologic" evidence.

MEASUREMENT OF RISK OF DISEASE OCCURRENCE

Our concern here, however, is not with these questions of inference but with observational associations, the study of which is clearly required, irrespective

of the exact nature of the causal inferences that they will support. Lacking the ability to introduce deliberately the characteristic into a subgroup, the next best step involves subclassifying the members of some well-defined population

TABLE I

| CHARACTERISTIC | DEVELOPMENT OF DISEASE | | TOTAL |
|----------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| | NUMBER OF INDIVIDUALS + | NUMBER OF INDIVIDUALS - | |
| + | a | b | a + b |
| - | c | d | c + d |
| Total | a + c | b + d | N |

(or a sample of it) according to whether they do or do not possess the characteristic. One may then count the number of cases of disease for those with and without the characteristic in a number of different ways: (1) the number of new cases of the disease developing during some period of time, say a year, usually designated by the phrase *incidence*, (2) the number of deaths from the disease occurring during a given period of time, the *mortality*, (3) the number of live individuals having the disease at some moment of time, the *point prevalence*, or (4) the number of live individuals having the disease at any time during some interval, the *interval prevalence*. Certain systematic relationships obtain among these different measures.² The interval prevalence of a disease, for example, will never be less than any point prevalence within that interval. In comparisons among groups with different characteristics, the various measures will often yield quite similar results. Although strictly speaking etiological aspects are best analyzed from the point of view of incidence, these empirical relationships have encouraged the use of the most convenient measure for study purposes, usually mortality. In strict logic, however, there is no reason why the different measures should yield even qualitatively similar results. Neyman, for instance, has constructed an example in which comparison of point prevalence in two groups showed a large difference in one direction, while comparison of incidence showed a large difference in the opposite direction.³ Furthermore, examples are sometimes encountered in practice in which this question assumes importance. Thus, because tuberculosis has a more rapidly fatal course among Negroes than among white persons, the prevalence rates in the two groups are approximately equal, even though the incidence of the disease is greater in Negroes than in white persons.⁴

In the discussion that follows, we shall assume that the measure adopted is incidence. With certain obvious modifications in language, everything said

will be applicable to other measures as well; the wisdom of using another measure in any particular instance depends upon special circumstances which must be individually evaluated.

A population may be classified by presence or absence of the characteristic and development or nondevelopment of the disease (Table I). The number of individuals among those with the characteristic newly developing the disease is designated by a ; b designates the number with the characteristic that did not develop the disease; and so forth. The incidence of the disease for the time period covered among those with the characteristic is thus $\frac{a}{a+b}$ and among those without it $\frac{c}{c+d}$. It is customary to speak of the relative risk of developing the disease, defined as the ratio of the incidence for those with and without the characteristic:

$$\text{Relative risk} = \frac{a}{a+b} \bigg/ \frac{c}{c+d}$$

Thus, if $a = 1,000$, $b = 99,000$, $c = 500$, and $d = 99,500$, the risk of developing the disease for those with the characteristic is twice the risk of those lacking it. If this relative risk is unity, we say the disease and characteristic are unassociated. The value of the relative risk, when other than unity, provides a measure of the degree of association; ratios in excess of unity indicate positive, and below unity negative, association. Other measures of association are possible, of course, but in the early stages of an investigation of the causal role of a characteristic, the relative risk provides a most useful descriptive summary of the association. A more extended discussion of this viewpoint will be presented in the section on "Potential Sources of Error in Retrospective Studies." Other discussions of interest are given by Berkson,⁵ Sheps,⁶ and Goodman and Kruskal.⁷

RELATION BETWEEN PROSPECTIVE AND RETROSPECTIVE STUDIES

Studies which start with populations grouped initially into subclasses, for each of which one counts the number of new cases of a disease which develop during some subsequent period of time, are ordinarily referred to as "prospective" or "population-based" studies. The annual incidence of most diseases is sufficiently small, so that prospective studies designed to supply estimates of the incidence rate for different classes of the population, or of their ratios, must cover large numbers of persons. Thus, in a prospective study of lung cancer in a population of 100,000 males over age 40, one might at the end of 1 year of study expect to find 50 to 75 new cases. This is a small return for a large effort. The "retrospective" or "case-control" study provides a more economical way of estimating the relative risk than the prospective method because it does not require devotion of a large part of the study resources to those who did not develop the disease. In such a study one identifies all, or a well-defined sample, of the new cases of a disease as they occur during some period of time, and only after the occurrence

of the disease does one classify them by the presence or absence of the characteristic (hence the name "retrospective"). The remainder of the population, i.e., those who did not develop the disease during the period, is also sampled and similarly classified by presence or absence of the characteristic. Thus, a retrospective study of lung cancer of the same population of 100,000 males over age 40 would (in principle) uncover exactly the same 50 to 75 newly developed cases but would be free to study the characteristics of only a fraction of the remaining 99,925 to 99,950 males who did not develop lung cancer.

Retrospective studies might on the surface appear to supply only estimates of the proportion of persons with and without the disease who possess the characteristic and not to estimate relative risk. Such an estimate can easily be derived, however.^{8,9} Denote by P the proportion of the population developing the disease during the time period of interest, i.e., the incidence rate; denote by p_1 the proportion of those developing the disease who possess the characteristic and by p_2 the proportion of those not developing the disease who possess the characteristic. All three proportions can be estimated from a prospective study. Thus, in terms of the notation of Table I:

$$P = \frac{a + c}{N}$$

$$p_1 = \frac{a}{a + c}$$

$$p_2 = \frac{b}{b + d}$$

The retrospective study will supply estimates of p_1 and p_2 but not of P . The incidence of the disease for those possessing the characteristic is

$$\frac{p_1 P}{p_1 P + p_2 (1 - P)}$$

and for those lacking the characteristic

$$\frac{(1 - p_1) P}{(1 - p_1) P + (1 - p_2) (1 - P)},$$

while the relative risk is the ratio of these expressions, namely

$$\frac{p_1}{1 - p_1} \frac{(1 - p_1) P + (1 - p_2) (1 - P)}{p_1 P + p_2 (1 - P)}$$

For investigations in which the retrospective method offers the possibilities of important economies, P will be sufficiently small so that terms containing it may be dropped and the relative risk can be written with only trivial error as

$$\frac{p_1}{1 - p_1} \frac{1 - p_2}{p_2}$$

This ratio depends only on the two proportions p_1 and p_2 , estimates of which are supplied by a retrospective study, and not on the over-all incidence, P . Its calculation can be illustrated using the data of Breslow and co-workers,¹⁰ which showed that out of 518 patients with carcinoma of the lung 499 were smokers, while out of 518 controls 462 were smokers. We thus estimate:

$$p_1 = 499/518 = 0.9633$$

$$p_2 = 462/518 = 0.8919$$

$$\text{Relative risk of lung cancer among smokers in terms of unit risk for nonsmokers} = \frac{0.9633}{0.0367} \cdot \frac{0.1081}{0.8919} = 3.2.$$

POTENTIAL SOURCES OF ERROR IN RETROSPECTIVE STUDIES

This somewhat idealized description of the retrospective study sounds so attractive as to make one wonder why any other kind should be considered. In the past, one reason for preferring the prospective study was failure to appreciate that an estimate of relative risk could be supplied by a retrospective study as well. But aside from this reason, which should now be of only historical interest, there are a number of possible sources of error that can arise in the actual conduct of a retrospective study that may take special efforts to eliminate and which may require detailed consideration in appraising the results.¹¹

A basic assumption for estimating relative risk from the retrospective study is that it is possible to enumerate all new cases of a disease, or a representative sample of them, without having to observe all the individuals in the population from which they arise and watching for cases to develop. This assumption might be correct if (1) all new patients with the disease sought medical attention, (2) all medical sources to which such patients might go were completely canvassed, and (3) an effective system for reporting such cases was in operation. In practice these conditions may be far from satisfied. Not all new patients seek medical attention, and most investigations confine their canvass to only the most convenient medical source, hospitals. That this may not be sufficient is indicated by the experience of the excellent register of cancer cases maintained by the State of Connecticut. Despite the fact that hospitals reporting to the register cover 94 per cent of the approved general hospital beds in the state, of the 76,000 cancer cases registered during the period 1935 to 1951 almost 19,000 were first discovered by examination of death certificates and consisted largely of patients who received no hospital care or were not reported.¹²

A second and closely related assumption which also requires careful examination is that the sample of individuals not developing the disease supplies an unbiased estimate of the prevalence of the characteristic under study among the entire nondiseased population of interest. Most retrospective studies are content to select a "control" group consisting of individuals with some disease other than that under investigation and to assume that the prevalence of the charac-

teristic in that control group is an unbiased estimate of the required proportion. That this can be a most dangerous assumption is illustrated by Pearl's¹³ well-known study of the association between cancer and tuberculosis.

From the first 7,500 autopsies performed at the Johns Hopkins Hospital, Pearl identified 816 individuals with cancer and 816 "control" patients matched for age, sex, race, and date of autopsy. In the control group 16.3 per cent showed active tuberculous lesions, while in the cancer group only 6.6 per cent showed such lesions. A difference in the same direction and of the same magnitude persisted when the material was examined separately for white males, white females, nonwhite males, and nonwhite females. Numerous additional checks on the same material showed the same negative association, or as Pearl called it "antagonism," between the diseases. The possibility that this negative association was causal was investigated by treating terminal cancer patients with tuberculin. We may ask, however, as Wilson¹⁴ did at the time and as Wijnsman¹⁵ has more recently, whether this negative association could even be taken as evidence that a population group with active tuberculous lesions at some moment of time would subsequently develop less cancer than a group lacking such lesions, whether or not the association was causal. But if the control autopsy group supplied a biased estimate of the prevalence of active tuberculous lesions among all noncancerous individuals in, say, Baltimore, our answer must be no. A recent examination of Pearl's original records in the Department of Biostatistics of the Johns Hopkins University shows that the control autopsy group included a considerable number of individuals dying from tuberculosis, and therefore, necessarily had a higher prevalence of active tuberculous lesions than that of all live noncancerous individuals. Had the same negative association persisted when the controls consisted of those dying of some disease other than cancer and tuberculosis, it could not have been so easily attributed to a gross sampling bias. But when Carlson and Bell¹⁶ used as a control group only those who died from heart disease, they found the same prevalence of tuberculous lesions as in the cancer group and could not confirm the hypothesis of a negative association. Pearl's result therefore arose not so much from the use of autopsy material as from using it in such a way as to obtain a grossly biased estimate of the prevalence of tuberculous lesions in a live population. Closer attention to representativeness of his controls could have avoided the error.

In Pearl's study the grossly unrepresentative character of the control sample led to an apparently negative association between two diseases. Spurious positive associations can also arise. Thus, if patients in whom a disease occurs in a population do not necessarily seek medical attention, but if an individual with both disease A and disease B is more likely to seek it than one with A alone, this will lead to a spurious positive association.¹⁷

There are several ways of guarding against the possibility of error arising from the unrepresentative nature of the controls. First of all, controls may be drawn from a wide variety of disease or admission diagnoses. If the prevalence

of the characteristic under study varies widely among the groups, the possibly unrepresentative nature of at least some of them is strongly indicated.¹⁸ It is necessary, of course, that enough controls be studied so that if there are important differences in the prevalence of the characteristic among the different control groups this can be clearly demonstrated. In practice this will often require the study of more controls than of disease cases. A second possible way of proceeding is to draw the control sample from the general population and not from other disease groups available in the hospital. This introduces a possible source of incomparability in the responses of the patients with disease and the controls, since the same question may elicit different answers when asked in radically different situations. A representative sample of incomparable responses does not represent an advance, however, so that the use of general population controls is not necessarily a panacea. The use of both general population and a variety of hospital controls provides a quite general (but not foolproof) safeguard against error from this source.

The reporting in the retrospective study of the presence or absence of the characteristic after the disease status of the respondent is known introduces another potential source of error since conscious or unconscious bias in response may arise. The interviewer who believes, for example, that lung cancer is caused by excessive smoking might be more zealous in questioning a lung cancer patient who gave a nonsmoking history than he would be in questioning a control. A patient's own preconceptions may also influence the answers. The classic example is the report by patients with cancer of the breast of prior injury to the affected breast with considerably greater frequency, and of prior injury to the unaffected breast with considerably less frequency, than was reported by a comparable group of controls.¹⁹ Similarly, in investigations of familial aggregations of disease, families to whom we are led because Susie has the disease may be more likely to remember that grandpa also had it than are families of controls without the disease.

Only empirical investigation can determine whether such memory biases are operating in any particular instance. Thus, Doll and Hill,²⁰ in their investigation of smoking and lung cancer, interviewed one group of patients who at the time of the interview had been diagnosed as having lung cancer but who were subsequently found to be suffering from some other disease. Their reported smoking habits, however, were similar to those of persons without lung cancer, even though at the time of the interview they had been diagnosed as having the disease. This finding seemed to rule out retrospective reporting error as an explanation of the Doll-Hill results. Clearly, whenever double-blind interviewing is possible, it will control this source of error.

This catalogue of potential sources of error is not intended to be, neither should it be construed as, a blanket condemnation of the retrospective method or of any particular set of study findings yielded by it. The magnitude of error in any particular case is a substantive issue to be resolved on its own merits.

Collateral evidence can provide information on possible magnitudes of different errors and the size of the spurious association that could result. Sweeping condemnation of the retrospective method or uncritical acceptance of the results of single studies are equally to be avoided. The frame of mind which condemns any method that could lead to error under some conceivable set of circumstances, without also considering whether those circumstances have in fact arisen, is unlikely to be satisfied with any result outside the field of pure mathematics. The contrary frame of mind, which accepts a method simply because it will yield an answer without consideration of how much in error the answer could be, is scarcely likely to be any more productive. The retrospective study provides an economical but not a foolproof method of studying certain types of relations. Its results, like all results in science, must be checked in a variety of other ways before they can be accepted with confidence.

MEASURES OF ASSOCIATION

Why take the ratio of the incidence rates of those with and without the characteristic as a measure of association? Why not some other combination of the two rates, such as the difference? There is no general agreement on the answers to these questions^{5,6} and we can do no more than present our own point of view.²¹

It is well to begin by recognizing that no single combination of the two incidence rates contains all the information yielded by the two separate rates. Given only the difference or the ratio or some other single combination, it is not possible to reconstruct the individual rates on which the original combination is based. The idea that there is necessarily a single measure which uniquely and comprehensively summarizes all aspects of an association seems erroneous. To talk, therefore, about *the* measure of the causal effect of an agent is to talk about a hypothetical phenomenon whose existence remains to be demonstrated. We would suggest that the appropriateness of any measure of association is to be judged by whether it helps in the understanding of the phenomena under study and not by any formal mathematical criterion of rightness or wrongness.

From this point of view, both the ratio and the difference of incidence rates serve a purpose. Thus, if one accepts any observational associations found as causal and inquires about their importance, a natural measure to use is the excess number of cases of the disease attributable to the characteristic. This is equivalent to taking the difference in incidence rates as a measure of association. If, however, the existence of an observational association cannot automatically be taken to imply a causal association as well, and this is the usual situation, other measures are required. An observational association may merely reflect the presence of some other, unknown common cause. It is sometimes suggested, for example, that cigarette smoke is not really a causal agent in the development of lung cancer but that some special constitutional make-up, perhaps genetic in origin, predisposes certain individuals to lung cancer and also makes them

cigarette smokers. It is in the investigation of such possibilities that the ratio of incidence rates is most useful. Thus, cigarette smokers have been reported to have a ninefold greater risk of dying of lung cancer than nonsmokers. If this observational association is not causal but merely reflects the common effect of some unknown third characteristic, one can say that this third characteristic must be at least ninefold more prevalent among cigarette smokers than among nonsmokers.²¹ If quantitative investigation shows that the relative prevalence (cigarette smokers to nonsmokers) of suspected common characteristics is less than ninefold, these characteristics cannot by themselves account for the observed association. On the other hand, if one is told that the difference in annual incidence or mortality rates between cigarette smokers and nonsmokers is 40 per 100,000, nothing about the difference in the prevalence of the postulated third characteristic between cigarette smokers and nonsmokers can be inferred.

Similarly, if a single agent is associated with two diseases, we may say that the association with the disease having the higher relative risk is less likely to be explained by a common third cause. Thus, the 70 per cent elevation in risk from coronary heart disease among cigarette smokers that has been reported could possibly be explained as the result of a common third characteristic whose prevalence among cigarette smokers is twice that among nonsmokers. It would be arithmetically impossible, however, for this same characteristic to explain the ninefold difference in lung cancer.

A second useful purpose served by the relative, but not the absolute, measure is in the refinement of classification. A priori considerations will not often indicate exactly what the classification by characteristic should be; neither will they indicate exactly how the disease should be defined. Thus, smokers may be defined as those who smoke either cigarettes, cigars, or pipes or as those who smoke only cigarettes. Lung cancer may be defined to include all histologic types or restricted to epidermoid carcinoma of the lung. There is a precise sense²¹ in which one can say that the best classification on both the characteristic and the disease axes is the one leading to the largest relative risk. Thus, the stronger association of cigarette smoking with epidermoid carcinoma of the lung than with adenocarcinoma, as reflected in a larger relative risk for the former, suggests that adenocarcinoma may not be related to smoking. Use of the differences rather than the ratios of incidence rates would not reveal this.

Finally, the incidence ratio provides some indication of the importance of characteristics other than the one being studied. If the characteristic under study is only one of many independent characteristics associated with the disease, the ratio will be closer to unity than if this is not the case. The presence of many other possible causes, furthermore, indicates the necessity of exercising great caution in attributing causal significance to the observed association for any one characteristic.

It has been suggested^{5,6} that when other causes are present it is incorrect, or at least inappropriate, to measure effects using the ratio of observed incidence rates, since these are compounds of more fundamental rates. But the rates postulated in competitive risk models are themselves compounds of more fundamental constants, such as reaction velocities, which could in their turn be deduced from even more fundamental physical considerations. The process of expanding scientific understanding is a never-ending one, and all that can reasonably be asked of a descriptive or analytic method is that it contribute to this process.

ELIMINATING THE EFFECTS OF OTHER VARIABLES

The discussion up to this point has assumed that the measures of association can be computed without regard to the effects of other known or suspected variables. This assumption will rarely be true, however, and methods of eliminating the possible effects of other variables must be considered. If extraneous variables are very highly correlated with the characteristic under study, or if they are too ill-defined to be measurable, of course little can be done to eliminate their effects in observational studies. Two general methods are available for eliminating the effects of variables that do not fall in this category. The first involves matching disease and control cases with respect to the control variables. The second calls for the selection of independent, unmatched samples of cases of disease and controls, but with the effects of extraneous variables eliminated in the subsequent statistical analysis. It is possible to combine both procedures by matching on some variables (normally, those whose importance has been previously established) and analyzing for the effects of others.

The most general procedure of analysis involves cross classification of each of the two samples with respect to the extraneous variables and separate (at least in principle) computation of the association between the characteristic of interest and disease status for each basic cell of the cross classification. Extensive cross classifications require an abundance of observational material. In such cases it is natural to group quantitative variables into broad classes. The loss attributable to overly coarse grouping does not appear to have been studied, although results of Cox²² on a different but related problem indicate that as few as two classes of equal size will retain two-thirds of the information present, while four equal-size ones will retain 86 per cent. The analysis of covariance as an alternative to cross classification is sometimes employed,²³ although usually there are restrictive assumptions made as to the absence of interactions and the presence of only linear effects. Postmatching is a device by which the samples of cases of disease and controls, originally selected independently, are matched at the conclusion of field work; data for unmatched subjects in both groups are discarded. In addition to its obvious lack of efficiency, this method has the further disadvantage of making the study of interactions difficult.

Prematching, although much used, is usually difficult to carry out in the field because controls which match on a series of variables are not easy to obtain.

As in postmatching studies, if interactions among variables exist, the interpretation of results may be equivocal. Furthermore, the effects of the matched variables themselves on the disease cannot be studied.

The analysis of tables of multiple classification is too large a subject to enter into here. One aspect, however, the estimation of relative risk, requires mention. For each cell of a multiple classification one obtains an estimate of relative risk, say r . Some method of combining the estimates for the different cells is required. A combined estimate in the form of a weighted average seems reasonable, but different criteria in choosing weights can lead to different results. Mantel and Haenszel¹⁸ propose as a compromise weight for a cell

$$\frac{p_2(1-p_1)}{1/n_1 + 1/n_2}$$

where p_1 and p_2 are (as explained previously) the proportions with the characteristics in disease and control groups in that cell and n_1 and n_2 are total number of cases of disease and controls studied in that cell. This is an easy estimate to compute since it reduces, in the notation of Table I, to

$$\text{Combined relative risk} = \Sigma \frac{ad}{N} / \Sigma \frac{bc}{N}.$$

It is particularly important to note that common methods of combining cells, such as pooling, or analogues of the direct or indirect method of age-adjustment²⁴ yield results that need not be weighted averages of the individual relative risks and can, therefore, give an over-all relative risk which is entirely outside the range of the relative risks observed for each cell. As an extreme example of what could conceivably happen, Mantel and Haenszel give the following example. Consider two cells, in the first of which $p_1 = 0.05$ and $p_2 = 0.01$ and in the second of which $p_1 = 0.99$ and $p_2 = 0.95$. Each cell thus gives a relative risk of approximately 5. If equal numbers had been covered in each cell and the two cells were combined by pooling, however, the relative risk of the combined cell becomes not 5, but 1.3. Although such an extreme result might not often be encountered in practice, methods of estimation that can lead to it cannot be generally recommended.

The warning as to the potentially misleading nature of the estimate of relative risk yielded by pooling applies to matched-sample studies as well. These may be considered as a special case of multiple classification with the number of cells studied equal to the number of pairs included. In such a study any pair can yield one of four possible results: (1) a disease case with the characteristic, control case without it, (2) disease case without, control case with, (3) both with, and (4) both without. Call the number of pairs of the first type a , of the second type b , of the third type c , and of the fourth type d . Kraus,²⁵ in a consideration of this problem, recommended as an estimate of relative risk a/b . Interestingly enough, the weighted risk proposed by Mantel and Haenszel for the general multiple classification case reduces to a/b for the matched sample case, as does

the maximum likelihood estimate of the relative risk on the assumption that all pairs have the same relative risk. The estimate which would result from pooling the data in all four categories, $\frac{(a+c)(a+d)}{(b+d)(b+c)}$, is different, however, and not easy to defend.

REFERENCES

1. Goldberger, J., Waring, C. H., and Tenner, W. F.: Pellagra Prevention by Diet Among Institutional Inmates, *Pub. Health Rep.* **38**:2361, 1923.
2. Dorn, H. F.: Methods of Measuring Incidence and Prevalence of Disease, *Am. J. Pub. Health* **41**:271, 1951.
3. Neyman, J.: Statistics—Servant of All Sciences, *Science* **122**:401, 1955.
4. Sartwell, P. E., and Merrell, M.: Influence of the Dynamic Character of Chronic Disease on the Interpretation of Morbidity Rates, *Am. J. Pub. Health* **42**:579, 1952.
5. Berkson, J.: The Statistical Investigation of Smoking and Cancer of the Lung, *Staff Meet. Mayo Clin.* **34**:206, 1959.
6. Sheps, M. C.: An Examination of Some Methods of Comparing Several Rates or Proportions, *Biometrics* **15**:87, 1959.
7. Goodman, L. A., and Kruskal, W. H.: Measures of Associations for Cross Classifications, *J. Am. Stat. A.* **49**:732, 1954.
8. Cornfield, J.: A Method of Estimating Comparative Rates From Clinical Data, Applications to Cancer of the Lung, Breast and Cervix, *J. Nat. Cancer Inst.* **11**:1269, 1951.
9. Cornfield, J.: A Statistical Problem Arising From Retrospective Studies, *Proceedings of the Third Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, Berkeley, 1956, University of California Press, vol. 4, pp. 135-148.
10. Breslow, L., Hoaglin, L., Rasmussen, G., and Abrams, H. K.: Occupations and Cigarette Smoking as Factors in Lung Cancer, *Am. J. Pub. Health* **44**:171, 1954.
11. Dorn, H. F.: Some Problems Arising in Prospective and Retrospective Studies of the Etiology of Disease, *New England J. Med.* **261**:571, 1959.
12. Griswold, M. H., and Cutler, S. J.: The Connecticut Cancer Register, Seventeen Years of Experience, *Connecticut M. J.* **20**:366, 1956.
13. Pearl, R.: Cancer and Tuberculosis, *Am. J. Hyg.* **9**:97, 1929.
14. Wilson, E. B.: Morbidity and the Association of Morbid Conditions, *J. Prev. Med.* **4**:27, 1930.
15. Wijsman, R. A.: Contribution to the Study of the Question of Association Between Two Diseases, *Human Biol.* **30**:219, 1958.
16. Carlson, H. A., and Bell, E. T.: A Statistical Study of the Occurrence of Cancer and Tuberculosis in 11,195 Post-Mortem Examinations, *J. Cancer Res.* **13**:126, 1929.
17. Berkson, J.: Limitations of the Application of Fourfold Table Analysis to Hospital Data, *Biometrics* **2**:47, 1946.
18. Mantel, N., and Haenszel, W.: Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease, *J. Nat. Cancer Inst.* **22**:719, 1959.
19. Lane-Clayton, J. E.: A Further Report on Cancer of the Breast, With Special Reference to Its Associated Antecedent Conditions, *Rep. Pub. Health & M. Subj. No. 32*, pp. 1-189, 1926.
20. Doll, R., and Hill, A. B.: A Study of the Aetiology of Carcinoma of the Lung, *Brit. M. J.* **2**:1271, 1952.
21. Cornfield, J., Haenszel, W., Hammond, E. C., Lilienfeld, A. M., Shimkin, M. B., and Wynder, E. L.: Smoking and Lung Cancer: Recent Evidence and a Discussion of Some Questions, *J. Nat. Cancer Inst.* **22**:173, 1959.
22. Cox, D. R.: Note on Grouping, *J. Am. Stat. A.* **52**:543, 1957.
23. Wells, H. B., Greenberg, B. G., and Donnelly, J. F.: North Carolina Fetal and Neonatal Death Study. 1. Study Design and Some Preliminary Results, *Am. J. Pub. Health* **48**:1583, 1958.
24. Woolsey, T. D.: Adjusted Death Rates and Other Indices of Mortality, *in* U. S. Bureau of the Census: *Vital Statistics Rates in the United States, 1900-1940*, Washington, D. C., 1943, U. S. Government Printing Office, ch. IV.
25. Kraus, A. S.: The Use of Family Members as Controls in the Study of the Possible Etiologic Factors of a Disease, *Dissertation in Partial Fulfillment of the Requirements for the Sc.D., Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Pittsburgh*, 1958.

Uso da técnica de tábua de sobrevivência para estimar sobrevida em casos de câncer

15 DE NOVEMBRO DE 1975 — SÁBADO — 09:45 h

Dr. José Maria Pacheco de Souza

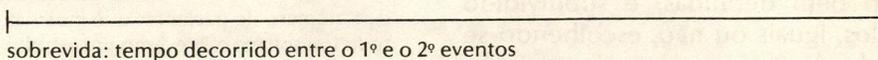
1 — SOBREVIDA E TAXA DE SOBREVIVÊNCIA

Em estudos epidemiológicos a expressão sobrevida tem sentido bem amplo. Para câncer, por exemplo, **sobrevida após o diagnóstico** pode ser a quantidade de anos (ou meses, ou dias) que um paciente permanece vivo após um diagnóstico (clínico ou radiológico, ou por biópsia, etc.) de câncer. Mas também se poderia definir **sobrevida após alta clínica** o tempo para um paciente ter uma recidiva.

Pode-se definir **sobrevida** como a "quantidade de tempo que um indivíduo permanece em uma situação bem definida (vivo, internado, doente, são), a partir de um evento perfeitamente caracterizado (nascimento, admissão a um hospital, diagnóstico, alta clínica), até um segundo evento também exatamente marcado (óbito, alta hospitalar, recidiva)". Têm-se dois eventos e um tempo medido entre eles, como mostram os esquemas para os exemplos do parágrafo anterior:

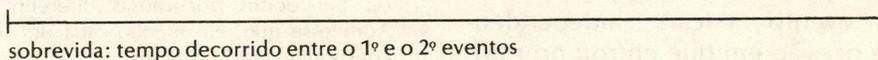
1º evento: diagnóstico de câncer

2º evento: óbito por câncer



1º evento: alta clínica de câncer

2º evento: recidiva do câncer



Quando se trabalha com grupo de indivíduos, há variações quanto à sobrevida e o que se faz, na prática, é fixar um tempo arbitrário **k** unidades de tempo (5 anos, 18 meses) e calcular a **taxa de sobrevivência de k unidades de tempo**, definida como "porcentagem de pessoas que sobrevivem k unidades de tempo".

A expressão "a sobrevida do paciente J.C. após a operação foi maior do que cinco anos" é auto-explicativa. Para estudo de coletividades, uma frase que poderia ser utilizada seria "a taxa de sobrevivência de cinco anos, de pacientes do sexo masculino de 50 a 60 anos de idade, diagnosticados no período 1960/1969, foi 60%, cuja interpre-

tação é de que há 60% de probabilidade de um paciente com as mesmas características sobreviver cinco anos após o diagnóstico.

2 — CÁLCULO DA TAXA DE SOBREVIVÊNCIA

A metodologia para o cálculo da taxa de sobrevivência não exige que todos os indivíduos tenham possibilidade de ser observados durante o tempo máximo estabelecido para estudo. Se o objetivo for estudar "taxa de sobrevivência de 4 anos após diagnóstico de câncer do reto, na idade 50 a 60 anos, sexo feminino, no período 1970/1974" podem ser aproveitados pacientes diagnosticados em quaisquer destes anos, mesmo sabendo-se que apenas aqueles diagnosticados em 1970 terão condições para uma sobrevida observada de quatro anos. Os outros contribuirão parcialmente para o resultado final desejado, mas dão informação completa para cálculo das taxas de sobrevivência de 1, 2 e 3 anos.

O período de estudo, com datas inicial e de fechamento bem definidas, é subdividido em intervalos, iguais ou não, escolhendo-se uma unidade de tempo conveniente (mês, ano). Cada indivíduo terá seu "calendário" próprio de observação, com a contagem do seu tempo de sobrevida a partir do seu respectivo evento inicial, independentemente da ocasião em que entrou no estudo. O 2º evento, que marca o fim do tempo de sobrevida é óbito pela causa em estudo; outros eventos que também encerram a observação são morte por causa diferente daquela em estudo, perda de observação, fim do estudo, que têm um tratamento analítico diferente.

As observações são "contabilizadas", usando-se uma tabela própria, que auxilia bas-

tante os cálculos e o próprio entendimento do processo. Para cada ano de observação são contados número de pacientes vivos no início do período, número de óbitos pela causa de interesse e número de pacientes perdidos ou retirados de observação ou mortos por outras causas. No 1º ano de observação o número inicial de pacientes vivos é o número total de diagnosticados em estudo. A seguir é apresentado um exemplo de tabela usada em tábua de sobrevivência, com as devidas explicações:

| x | x-1 | l_x | d_x | w_x | l'_x | q_x | r_x | p_x |
|---|-----|-------|--|-------|--------|-------|-------|-------|
| 1 | 0 | 1 | l_1 | | | | | |
| 2 | 1 | 2 | $l_2 - \frac{1}{2}d_1 - \frac{w_1}{2}$ | | | | | |
| | | k | $l_3 - \frac{1}{2}d_2 - \frac{w_2}{2}$ | | | | | |

x : ano da observação, a partir do diagnóstico.

x-1 — x : limites dos períodos de observação, "idades" completas de observação.

l_x : número de pacientes com diagnóstico que iniciam o ano x de observação; l_1 é o total de pacientes diagnosticados.

d_x : número de pacientes que morrem da causa em estudo (ou sofrem o 2º evento em estudo) durante o ano x de observação.

w_x : número de pacientes perdidos de observação, ou retirados de observação por encerramento do estudo ou por óbitos por causas diferentes da estudada. Admite-se que, em média, cada um destes pacientes contribuiu com 1/2 período de exposição, fator que é considerado no cálculo de q_x .

l'_x : número de pacientes que no início do ano x está exposto a morrer da causa em estudo (ou sofrer o 2º evento). É o valor de l_x corrigido em função de w_x ;

$$l'_x = l_x - \frac{w_x}{2}$$

q_x : estimativa da probabilidade de morrer da causa em estudo no particular ano x, dado que sobreviveu a anos anteriores; $q_x = \frac{d_x}{l'_x}$

P_x : estimativa da probabilidade de sobreviver no particular ano x , dado que sobreviveu a anos anteriores;
 $P_x = 1 - q_x$.

p_x : taxa de sobrevivência de x anos. É estimativa da probabilidade de sobreviver até o fim do x^o ano de observação, a partir do tempo 0 (zero);

$$P_x = 1 \cdot p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_x$$

3 — EXEMPLO

A Figura 1 mostra um conjunto artificial de dados, representando quinze indivíduos observados em um estudo de três anos (1970, 1971, 1972). Cada paciente tem um número de identificação, para auxiliar na construção da Tabela 1; as linhas horizontais indicam o tempo de observação; o pequeno traço vertical no início da linha horizontal marca o 1º evento (diagnóstico); no fim da linha marca o 2º evento — morte pela causa em estudo (M), morte por outra causa (OC), perdido de controle (P), encerramento do estudo (F). Os traços intermediários dividem o tempo de observação de cada paciente em períodos completos de 1 ano.

A Tabela 1 resume os elementos da Figura 1 e mostra de forma completa o cálculo das taxas de sobrevivência de 1, 2 e 3 anos, indicando, entre parêntesis, a identificação

dos pacientes. Nota-se que o tratamento analítico para os pacientes 1, 2, 7, 14 e 15 é igual. Os valores de q , p e P foram calculados em frações decimais, bastando multiplicar por 100 para se obter os resultados em porcentagem. Assim, a taxa de sobrevivência de 3 anos será $p_3 = 0,57 = 57\%$.

FIGURA 1 — Observação durante o período 1970/1972, de quinze pacientes com diagnóstico de câncer (explicação no texto).

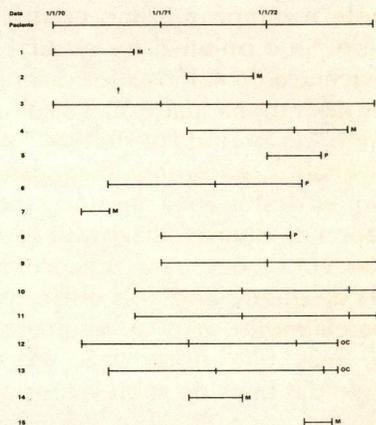


TABELA 1 — Tabela de sobrevivência com as informações da Figura 1.

| x | n ^o | x | V_x | d_x | n_x | V_x | q_x | p_x | P_x |
|---|----------------|---|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 0 | 1 | 15 | 8 (1, 2, 7, 14, 15) | 1 (8) | 14,4 | 0,53 | 0,47 | 0,47 |
| 2 | 1 | 2 | 9 (3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13) | 1 (6) | 3 (6, 8, 9) | 7,0 | 0,13 | 0,87 | 0,87 |
| 3 | 2 | 3 | 8 (3, 10, 11, 12, 13) | 0 | 0 (3, 10, 11, 12, 13) | 2,8 | — | — | 0,87 |

BIBLIOGRAFIA SUGERIDA

Para uma melhor compreensão do assunto e aumento dos conhecimentos nesta área, além de cobertura de tópicos que não foram aqui discutidos, tais como variabilidade, mediana, testes de hipóteses, recomenda-se a leitura de outros trabalhos publicados, dos quais alguns são a seguir citados:

1 — CUTLER, S. & EDERER, F. Maximum utilization of the life table method in analysing survival. *Journal of Chronic Diseases*, 8: 699-712, Dec. 1958

2 — CHIANG, C. L. Introduction to stochastic process in Biostatistics. John Wiley & Sons Inc., N.Y., 1968, 313 p.

3 — MERREL, M. & SHULMAN, L. E. Determination of prognosis in chronic disease. Illustrated by Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Chronic Diseases*, 1: 12-32, Jan. 1955

4 — GEHAN, E.A. Estimating survival functions from the life table. *Journal of Chronic Diseases*, 21: 629-644, 1969

Pruebas Clínicas Controladas

15 DE NOVIEMBRE DE 1975 — SÁBADO — 15:30 h

Dr. Eduardo Caceres G.

En el pasado la práctica médica estuvo en su mayor parte dirigida por métodos de prueba u error, ó basada en impresiones clínicas vagas, imprecisas y difíciles de medir, ya sea por la comparación de pacientes no similares, ó el empleo de grupos de pacientes no comparables en número que inducía a conclusiones erróneas.

Cuando el efecto terapéutico del método era grande ó la diferencia entre los métodos de tratamiento muy apreciable, los resultados eran aceptables, pero cuando la diferencia entre uno y otro método de tratamiento es pequeño se requiere de métodos precisos de evaluación si queremos obtener conclusiones valederas.

Es así como ha surgido en los últimos años el empleo de las pruebas clínicas controladas, en la evaluación de diferentes métodos médicos ó quirúrgicos de tratamiento que han tomado grán importancia en los últimos años, convirtiéndose ésta relativamente nueva herramienta de investigación en un valioso instrumento para mejorar la atención de los pacientes e intentar la conquista de las enfermedades.

Las pruebas clínicas controladas se definen "como estudios prospectivos en los cuales se compara dos formas de tratamiento, en grupos de pacientes seleccionados de acuerdo a ciertos requisitos, con extensión de enfermedad similar y escogidos al azar,

de preferencia sin orden preconcebido (Randomization)".

Las pruebas clínicas controladas representan la parte de un proceso por el cual, una modalidad terapéutica nueva y que ha demostrado cierto valor terapéutico es evaluada con otras ya existentes.

Esta palabra es mejor empleada que la de experimento, pero no nos olvidemos que en realidad éstas pruebas representan verdaderos experimentos.

En éstas pruebas el material es agrupado, deliberadamente con anterioridad, en dos grupos, tan exactos como sea posible, pero que son tratados de acuerdo a dos principios diferentes.

Aparentemente estas pruebas clínicas controladas, tienen de desagradable que se escogen formas de tratamiento en las que no interviene para nada el paciente, en otras palabras el chance es el factor principal. Pero ustedes saben que el chance es un factor que juega en todo individuo y en todos sus actos. Por ejemplo refiriéndonos al paciente, éste toma un chance cuando escoge su médico ó escoge su cirujano, toma un chance cuando elige el Hospital.

Las pruebas clínicas pueden ser controladas y no controladas.

Las primeras son aquellas en que se comparan dos grupos de pacientes, con características más ó menos similares en los que la mitad de los pacientes reciben un tipo de tratamiento y la otra mitad otro tipo de tratamiento ó placebo.

Las pruebas clínicas no controladas son aquellas en que se usa un sólo grupo de pacientes sin un grupo de control simultáneo.

Sin embargo en las pruebas clínicas no controladas el grupo en estudio puede ser comparado con un grupo de pacientes, con la misma enfermedad, que hayan sido tratados previamente con otro esquema terapéutico, ó se pueda emplear una forma intermedia en la que varios pacientes (más de uno) reciben un tipo de tratamiento por un paciente en el otro grupo que recibe la otra forma de tratamiento.

Aunque existen investigadores como Chalmers, Block y Lee () que consideran que toda prueba clínica debe ser controlada basándose en que es imposible evaluar la relativa efectividad de una forma de tratamiento sin grupos controles, nosotros creemos que existen casos y circunstancias especiales, en las cuales el control no es necesario.

Se han descrito tres fases ó estadios en las pruebas clínicas: (1).

El primero llamado Fase ó Estadio el cual está dirigido a encontrar la dosis, la ruta, la frecuencia ó el tipo de operación que es tolerada por el paciente y que justifique una mayor investigación. Como es obvio, éste grupo no requiere un grupo control.

Satisfechas éstas condiciones se pasaría a lo que se conoce como Fase ó Estadio II de las pruebas clínicas, en la cual se desea obtener

una apreciación preliminar de la efectividad de éste nuevo tipo de tratamiento sobre la enfermedad ó las enfermedades en las que se desea aplicar. Es obvio también que si aún no sabemos si dicho tratamiento va a ser efectivo, menos aún lo podemos comparar con otros tipos de tratamiento, por lo tanto tampoco se requiere grupo control.

Cuando los estudios llamados Fase I y Fase II han sido realizados y son aceptables desde el punto de vista de toxicidad y efectividad es que se puede aplicar la Fase ó Estadio III de las pruebas clínicas, la cual sirve para comparar si el nuevo tratamiento es superior, igual ó inferior a los tratamientos *standards* ya empleados en la misma enfermedad ó si un tratamiento coadyuvante no añade ninguna ventaja al no emplearlo, como sucede con innumerables tratamientos llamados profilácticos que se han usado, especialmente, en el pasado, ejemplo radioterapia postoperatoria en cáncer de mama, ooforectomía profiláctica en la misma enfermedad.

Sin embargo en determinadas circunstancias algunas pruebas clínicas pueden ser realizadas sin los llamados controles simultáneos. En cuyos casos se puede usar los llamados "controles históricos" que representan grupos de pacientes seleccionados de la literatura ó grupo de pacientes consecutivos tratados en la Institución inmediatamente antes del inicio de la prueba.

Aunque el uso de éstos llamados grupos controles especiales han sido criticados, sin embargo existen algunas razones que pueden atenuar dichas críticas, en primer lugar la evaluación de los resultados, sean grupos controles simultáneos ó históricos están basados en signos objetivos como datos cuantitativos de laboratorio, período libre de enfermedad, supervivencia a un tiempo

determinado que hace menos difícil su evaluación que si se usaran signos subjetivos de evaluación.

Otro factor es la economía en el número de pacientes, lo cual muchas veces tiene gran importancia cuando se aplican pruebas clínicas a enfermedades poco frecuentes, como es el estudio que nosotros realizamos hace algunos años, sobre el valor de la radioterapia masiva preoperatoria versus cirugía sólo, en el tratamiento del Sarcoma Osteogénico, en el que usamos como grupo control los enfermos tratados con cirugía sólo inmediatamente antes del inicio de la prueba clínica (2).

ASPECTOS DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS CONTROLADAS

Existen varios factores que requieren especial consideración:

a) Ética

Uno de los puntos más debatibles en las pruebas clínicas controladas es el problema si es ético, intentar éstos tipos de estudios en el ser humano. En primer lugar debemos establecer que si deseamos que el tratamiento de las enfermedades progrese, nuevos tratamientos deberán probarse en los pacientes y los riesgos de lo desconocido ó imprevisible, ligados a tales pruebas clínicas deben ser aceptadas.

Desde el punto de vista internacional existe un código de ética que regula los experimentos en seres humanos y fué proclamado en 1964 por la "Asociación Médica Mundial" y conocido como la "Declaración de Helsinki".

Por outro lado algunos países tienen reglamentaciones particulares que regulan en

parte ó en su totalidad dichos experimentos en seres humanos como la oficina de "Administración de drogas y alimentos" en los Estados Unidos y el "Consejo de Investigación Médica" en Inglaterra.

Sin embargo existen puntos éticos debatibles en todas éstas pruebas en las que intervienen seres humanos, y la primera es si debe obtenerse permiso del paciente ó de sus familiares para participar en éstos estudios. En nuestro concepto si nosotros estamos probando dos formas de tratamiento diferentes, de los cuales no sabemos cual de ellos es el mejor, ya que no sería ético someter a pacientes a dos formas de tratamiento sabiendo que uno es mejor que el otro, considero que desde el punto de vista ético el comunicar al paciente de la existencia de dicha prueba clínica controlada es secundario y debería estar de acuerdo a la costumbre particular de cada país así como también del nivel social y educativo del sujeto en particular.

Otro punto importante desde el punto de vista ético que debe ser considerado es el hecho que si durante el curso de la prueba clínica controlada, y antes que un resultado concluyente haya sido alcanzado se observa que un tratamiento aparece ser muy superior al otro, en éstos casos si existe una fuerte evidencia en favor de la bondad de uno de los métodos empleados, la prueba clínica debe ser suspendida, por lo tanto en la planificación del estudio deben considerarse las reglas pertinentes para suspender la prueba.

b) Propósito del estudio

Debe existir un común acuerdo entre todos los participantes referente al propósito de

estudio y ésto debe ser bien establecido en el protocolo, el cual generalmente es la evaluación de la eficacia de una modalidad de tratamiento ó combinación de tratamientos para una enfermedad determinada.

La técnica quirúrgica, la dosis, la manera de su administración, la técnica de estudio de las piezas anatómopatológicas, modalidades las cuales ya han sido determinadas por estudios previos, deberán ser uniformes para todos los pacientes en estudio.

El protocolo debe ser específico y bien definido acerca de que cuales son los objetivos del estudio.

c) Selección del paciente

Un aspecto fundamental de cualquier prueba clínica controlada, es la selección del tipo del paciente que debe ser incluido en el estudio. El criterio para selección, incluye el sexo — la edad — el estado de la enfermedad, la manera de hacer el diagnóstico, las enfermedades previas y cualquier otra característica que pueda afectar el pronóstico.

Si se excluyen pacientes de su participación en el estudio, las razones para esta exclusión, deben ser explicadas en forma clara y precisa.

Cuando en una prueba clínica se comparan dos formas de tratamiento, no debe haber ninguna posibilidad de parcialidad en favor de un tratamiento, esto implica que nosotros debemos asegurar que los dos grupos de pacientes son similares en todos los aspectos, excepto en el tratamiento que reciben. Por ejemplo una persona de edad muy avanzada ó muy enferma para recibir un tratamiento quirúrgico, pero sí capaz de poder recibir un tratamiento radioterápico no es

elegible para una prueba clínica en que se compara cirugía vs. radioterapia. Por ésto la selección de los pacientes para las pruebas clínicas debe ser hecha bajo la base de que pueden recibir cualquiera de los dos tratamientos en comparación y antes de que se le asigne el tipo de tratamiento que les corresponde.

Seleccionado el paciente para la prueba clínica, la designación del tipo de tratamiento que le corresponda debe ser hecho sin orden preconcebido en forma fortuita.

La asignación del método de tratamiento, al azar lanzando una moneda al aire, no es un método fortuito, igualmente usar las letras del alfabeto de acuerdo al nombre del paciente ó el número par ó impar de la fecha del nacimiento ó par ó impar de la fecha de ingreso al Hospital ó usar pacientes alternados de acuerdo a su ingreso para escoger el tipo de tratamiento, no representan métodos adecuados de selección al tratamiento, ya que con éstos métodos, tal vez con excepción del primero el investigador sabe de antemano que tratamiento le corresponde al paciente.

Por esto nosotros consideramos que lo más aceptable es asignar a los pacientes sin un orden preconcebido y que es lo que se conoce en la literatura americana como "Randomization".

El método consiste en preparar tantas tarjetas, como el número de pacientes que deben ingresar a la prueba clínica, aunque lo recomendable es hacer más tarjetas, en la mitad de ellas se escribe un tipo de tratamiento y en la otra mitad el otro tipo de tratamiento.

Luego se introducen las tarjetas en un sobre, el cual se cierra y éste se baraja repetidas ve-

ces de manera que las dos formas de tratamiento están realmente mezcladas. Luego se numeran los sobres en orden correlativo.

El primer paciente elegible para la prueba clínica tendrá el número uno, el segundo paciente el número dos y así sucesivamente.

d) Controles apropiados

Un aspecto fundamental y tal vez el más complicado en toda prueba clínica controlada, es el tener adecuados controles.

Puede ser de interés comparar dos modalidades de tratamiento ó comparar una forma de tratamiento con placebo.

En general es recomendable que la distribución de los pacientes a los diferentes grupos de tratamiento se haga sin orden preconcebido siendo deseable que los pacientes tengan las mismas características de los factores más importantes que afectan el pronóstico para que puedan ser asignados en uno de los dos tratamientos.

Lo importante es tratar de eliminar al máximo toda posibilidad humana de parcialidad y en éste sentido el estudio puede ser *ciego* cuando el paciente, sus familiares ó amigos ignoran el tipo de tratamiento que recibe, y *doble ciego* cuando ninguno, tanto en el lado del paciente como del médico incluyendo él mismo, sus asistentes, enfermeras, secretarias conocen el tratamiento que está recibiendo el paciente, de manera que no pueden influenciar ni en la actitud, ni en su proceder, ni en sus síntomas. Esta modalidad de prueba clínica es frecuentemente empleada en los estudios con quimioterapia.

e) Criterio de Evaluación

Siendo el final de toda prueba clínica, la apreciación de los resultados de un tra-

tamiento, comparándolo con otro en grupos de pacientes los más similares posibles, es importante que al inicio de la prueba se seleccionen los parámetros de evaluación los cuales pueden ser: 1) supervivencia a los 2, 3 ó 5 años después del tratamiento; 2) el porcentaje de pacientes con período libre de enfermedad a un tiempo determinado; 3) la calidad de supervivencia a un determinado período de tiempo; 4) reducción objetiva del tamaño del tumor que puede ser completo ó parcial, generalmente se acepta como respuesta parcial cuando la reducción en el tamaño del tumor es de un 50 por ciento ó más del tamaño original.

Aunque el investigador puede estar interesado en varios otros parámetros el protocolo del estudio debe fijar en forma precisa sobre que parámetros se realizará el criterio de evaluación y éstos deben ser objetivos de manera que pueda ser leído igual por otros investigadores, ejemplo Supervivencia.

f) Análisis estadístico

El Clínico, el Cirujano que desea evaluar dos métodos de tratamiento aplicados a una misma enfermedad, debe en primer lugar conocer si existe en su Hospital ó en los grupos que van a colaborar en el estudio, el número suficiente de pacientes para tener un resultado estadísticamente significativo, en un corto período de tiempo y que debe ser en un corto período de tiempo porque cuando se evalúa dos métodos terapéuticos y éstos son aplicados por largo período de tiempo existe la posibilidad de que en esa intervalo aparezca un nuevo método de tratamiento que es superior a los dos que están probando y el esfuerzo y el dinero empleado sea inútil.

Aunque no existe un acuerdo uniforme entre los estadísticos, de como afrontar éste problema, lo importante es que en el núme-

ro de pacientes que se elija para cada grupo de tratamiento debe haber una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos que se han empleado, por lo tanto lo primero que debemos decidir es que grado de nivel estadísticamente significativo deseamos aceptar, es decir el riesgo que nosotros estamos decididos a aceptar como una diferencia real.

Convencionalmente en la literatura médica nosotros aceptamos un riesgo fijo de 1 en 20 que es lo que se conoce con el valor de $P = 0.05$ lo cual significa que por el simple chance en el 5 por ciento de las veces, nosotros estamos llanos a aceptar que la diferencia es estadísticamente significativa ó la hipótesis es rechazada aún cuando los resultados de los dos tratamientos son iguales.

Para cualquier diferencia en por ciento entre los dos tratamientos y para el valor fijo de $P = 0.05$ existen tablas las cuales indican el número de pacientes necesarios en cada grupo.

La más conocida es la de Boag () las cuales indican el número mínimo de pacientes necesarios en cada grupo, para que la diferencia observada sea significativa en el valor fijo de $P = 0.05$.

Obvio es que cuando menor sea la diferencia porcentual entre un tratamiento y el otro, mayor sea el número de casos requeridos.

PRUEBAS CLÍNICAS CONTROLADAS COOPERATIVAS

Puede ser el caso que el tipo de enfermedad a la que se aplique la prueba clínica sea muy raro, por lo tanto se requiere de varias Instituciones para proporcionar todos los casos que demanda el estudio, otras veces el número de casos que requiere el estudio no pueden ser acumulados por un sólo Hospital, al menos en un corto período de tiempo y, otras veces, dadas las características de la enfermedad que se estudia, por ejemplo el cáncer, se desea obtener una respuesta a la brevedad posible, por lo tanto no es deseable perder mucho tiempo en la acumulación de casos.

Todos éstos hechos pueden conducir a que dos ó más Instituciones se reúnan bajo un mismo protocolo y éstos grupos cooperativos, ya sea de carácter nacional ó internacional, realicen una prueba clínica controlada. Tal vez la primeira prueba clínica internacional que se conoce haber terminado con éxito, fué la iniciada en el año 1962, para comparar la mastectomía radical versus la mastectomía radical ampliada, en la que cinco Instituciones de cuatro países han colaborado en el estudio (4).

Las pruebas clínicas controladas cooperativas, aunque tienen la ventaja de permitir reunir material rápidamente, demandan sin embargo, una coordinación más complicada y se requiere que una de las Instituciones participantes centralice el material para el control y el estudio estadístico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BURDETTE, W.J., HEHAM, E.A. Planning and analysis of clinical studies. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1970.
- 2 — CACERES, E., ZAHARIA, M. Massive preoperative radiation therapy in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* **30**: 634-638, 1972.

- 3 — CHALMERS, T.C., BLOCK, J.B., LEE, S. Controlled studies in clinical cancer research. *J. Med.* N. England. **287**: 75-78, 1972.

- 4 — PARA SER PUBLICADO: Câncer.

Câncer de Mama

Estudos de Mortalidade

17 DE NOVEMBRO DE 1975 — SEGUNDA-FEIRA — 8:20 h

Dr. Ruy Laurenti

Por meio das estatísticas oficiais de mortalidade é possível caracterizar os padrões de mortalidade por câncer de mama observados em diferentes países; assim, tem sido verificado que nos Estados Unidos, Canadá e em grande número de países europeus o câncer de mama é a localização mais freqüente, quanto aos tipos de neoplasias malignas mortais, no sexo feminino.

De uma maneira geral, nos países chamados desenvolvidos, quando se compara a mortalidade por câncer de mama e de colo de útero, verifica-se que é maior a mortalidade por câncer de mama. Situação inversa é

observada nos países ou áreas menos desenvolvidos. No Japão, entretanto, país desenvolvido, tem sido observado um dos menores coeficientes de mortalidade por câncer de mama, sendo que Segi (*) chamou a atenção para esse aspecto, atribuindo-o ao efeito protetor da amamentação materna, mais freqüente e prolongada.

A análise da mortalidade por câncer de mama, segundo grupos etários, mostra que aumenta com a idade, porém esse aumento é muito maior até os 40 a 45 anos e a partir desta idade o aumento não é tão acentuado.

TABELA 1 — Coeficientes de mortalidade por grupos etários em S. Paulo (1970) e Estados Unidos (pop. branca) (1962/1963) (Coef. por 100.000 hab.)

| Idades | SÃO PAULO | | ESTADOS UNIDOS | |
|--------|-----------|---------|----------------|---------|
| | Coef. | Aumento | Coef. | Aumento |
| 25-29 | 0,77 | | 1,45 | |
| 30-34 | 4,81 | 6,24 | 5,31 | 3,66 |
| 35-39 | 10,81 | 2,24 | 12,49 | 2,35 |
| 40-44 | 26,35 | 2,43 | 23,74 | 1,90 |
| 45-49 | 33,23 | 1,26 | 41,46 | 1,74 |
| 50-55 | 46,17 | 1,38 | 57,03 | 1,37 |
| 55-59 | 64,35 | 1,39 | 65,82 | 1,15 |
| 60-64 | 66,87 | 1,03 | 72,87 | 1,10 |
| 65-69 | 67,54 | 1,01 | 85,42 | 1,17 |
| 70-74 | 74,29 | 1,09 | 94,93 | 1,11 |
| 75-79 | | | 108,08 | 1,13 |
| 80-84 | | | 139,39 | 1,28 |
| 80 e + | | | 184,68 | 1,32 |

Fonte: Para São Paulo — DEE — Secretaria Planejamento. Para Estados Unidos: Segi (Cancer Mortality for Selected sites in 24 countries).

(*) Segi, M — Geographical and Racial Distribution of Cancer of the Breast. Schweiz. Path. Bakt 1/1: 668-685, 1955 (in: Puffer, R. R. & Griffith, G. W. — Patterns of Urban — Mortality).

A "Investigação Interamericana de Mortalidade em Adultos" (*) ao analisar a mortalidade na população de 15 a 74 anos em 12 áreas latino-americanas, uma norte-americana e outra inglesa, permitiu caracterizar a mortalidade pelas diferentes causas, de maneira a mais exata e comparável possível. Quanto ao câncer de mama, verificou-se que Bristol, La Plata e S. Francisco apresentaram as maiores taxas de mortalidade por esse tipo de neoplasia maligna.

Comparando-se a mortalidade por câncer de mama e do colo uterino, nas 12 áreas que participaram do estudo, verificou-se que Bristol, S. Francisco e La Plata apresentaram os menores valores por câncer de colo de útero. Das 10 áreas latino-americanas, somente La Plata, S. Paulo e Ribeirão Preto apresentaram coeficientes de mortalidade por câncer de mama, maiores que os de colo uterino. Deve ser ressaltado, porém, que dessas 3 áreas, somente La Plata apresentou um padrão semelhante ao verificado nas duas cidades de língua inglesa (alta mortalidade por câncer de mama e baixa por câncer de colo uterino).

TABELA 2 — Coeficientes de mortalidade, ajustados por idade, devido a tumores malignos de mama e de colo uterino, por 100.000 habitantes. 1962/1964.

| Cidade | Mama | Colo Uterino |
|--------------|------|--------------|
| 12 cidades | 16,9 | 20,3 |
| Bogotá | 9,7 | 19,3 |
| Bristol | 28,7 | 5,6 |
| Cali | 12,9 | 43,5 |
| Caracas | 15,5 | 20,5 |
| Guatemala | 10,7 | 25,5 |
| La Plata | 23,4 | 8,6 |
| Lima | 17,9 | 38,2 |
| México | 11,3 | 27,8 |
| Rib. Preto | 15,7 | 11,1 |
| S. Francisco | 19,0 | 8,3 |
| Santiago | 14,8 | 21,0 |
| S. Paulo | 15,9 | 12,4 |

Fonte: Puffer & Griffith

Tipos de estudos como o realizado na "Investigação de Mortalidade em Adultos" permitem avaliar a qualidade das estatísticas de mortalidade. Assim, no que diz respeito ao câncer de mama, na Tabela 3 estão expostos o número de mortes por essa causa nos atestados originais, quantos casos se excluem e quantos foram incluídos após o estudo detalhado de cada caso e o número final, para as 12 cidades que participaram da "Investigação".

TABELA 3 — Mortes por câncer de mama: número nos atestados originais, exclusões, inclusões e número final. Investigação Interamericana de Mortalidade em Adultos. Adultos 15-74 anos — 1962/1964.

| Cidades | Original | Exclusões | Inclusões | Final |
|-----------------------|----------|-----------|-----------|-------|
| Bogotá (n=3629) | 24 | — | 7 | 31 |
| Bristol (n=4262) | 123 | 2 | 7 | 128 |
| Cali (n=3298) | 28 | — | 12 | 40 |
| Caracas (n=2999) | 44 | — | 5 | 49 |
| Guatemala (n=3422) | 28 | 1 | 8 | 35 |
| La Plata (n=3556) | 78 | — | 8 | 86 |
| Lima (n=4378) | 69 | 2 | 6 | 73 |
| México (n=3541) | 38 | 1 | 7 | 44 |
| Rib. Preto (n=1016) | 13 | — | — | 13 |
| S. Francisco (n=3865) | 72 | 3 | 5 | 74 |
| Santiago (n=4321) | 44 | 1 | 8 | 51 |
| S. Paulo (n=4361) | 63 | — | 7 | 70 |

Fonte: Puffer & Griffith

(*) Puffer, R. R. & Griffith — Patterns of Urban Mortality WHO/PAHO, Scientific Public. nº 151, 1967.

Como se verifica na Tabela 3, os atestados originais das 12 cidades informaram menor número de mortes por câncer de mama do que existiram realmente. Mais recentemente, um outro estudo, nos mesmos moldes da "Investigação," foi realizado em S. Paulo (1972/1973), sendo que nesse somente foram estudados os óbitos ocorridos em hospitais*. Na amostra estudada de 1.832 casos, os atestados originais indicavam 14 mortes por câncer de mama, tendo sido verificado que esse número deveria ser 17.

Estudos desse tipo são importantes de serem realizados, pois permitem uma boa caracterização da mortalidade, a qual, pelos dados

oficiais, nem sempre espelha o que realmente está ocorrendo.

Por outro lado, nossa experiência em estudos de mortalidade tem permitido verificar que as estatísticas de mortalidade oficiais, embora nem sempre fidedignas, são, mesmo assim, úteis para certos tipos de estudos, como os de tendência. Também temos verificado que as informações sobre neoplasias malignas, registradas nos atestados de óbitos, são, de uma maneira geral, relativamente boas quando comparadas a outras causas de morte.

(*) Laurenti, R. - Causas Múltiplas de Morte (Tese de Livre-Docência, Fac. Saúde Pública USP — 1973)

Importância da Anatomia Patológica nos estudos de Epidemiologia do Câncer de Mama

17 DE NOVEMBRO DE 1975 — SEGUNDA-FEIRA — 8:50 h

Dr. João Paulo Aché de Freitas

No que diz respeito ao câncer de mama, numerosos trabalhos têm sido elaborados sob o ponto de vista epidemiológico e de Patologia Geográfica, relacionando o aparecimento da neoplasia e sua evolução com as características dos pacientes, como, por exemplo, a atividade ovariana, característica da reprodução, lactação e amamentação, moléstias intercorrentes, etc.

A importância da Anatomia Patológica nos estudos de Epidemiologia do Câncer de Mama reside no fato de poder fornecer subsídios para a análise dos fatores relativos ao próprio tumor e que podem também influenciar no seu prognóstico.

Estes fatores, que podem ser estudados através da Anatomia Patológica, dizem respeito às características morfológicas, topografia, extensão da disseminação e a relação entre o tumor e o hospedeiro, através de reações teciduais que este pode apresentar.

Somente a Anatomia Patológica é capaz de fornecer estes elementos concretos, definidos, capazes de fazer uma base sólida onde possa ser edificada uma sistemática que permita que os diversos fatores relativos ao hospedeiro possam ser analisados frente às diversas formas que podem assumir uma neoplasia em um determinado órgão.

Faz-se mister, então, que aqueles que exercem a Anatomia Patológica trabalhem de uma maneira uniforme, na tentativa de eliminar possíveis erros na construção desta base, o que pode acontecer na interpretação errônea de um dado a ser fornecido pela Anatomia Patológica.

Foi com este pensamento que a OMS tomou a si o encargo de estabelecer Centros Internacionais de Referência, nos quais numerosos patologistas pudessem trabalhar, no sentido de obter uma classificação em bases histológicas de neoplasias de diversos órgãos e que pudesse ser aceita internacionalmente.

Toda classificação, mesmo aquelas elaboradas em bases histológicas, está sujeita a certas variabilidades, face a interpretações diferentes, por parte daqueles que a utilizam. No entanto, a adoção de uma classificação de âmbito internacional viria simplificar bastante a nomenclatura dos diversos tumores, facilitando posteriormente o trabalho daqueles pesquisadores não afeitos à linguagem da Anatomia Patológica.

Provavelmente a discrepância da nomenclatura dos tumores tem sido a responsável pelo fato de que poucos trabalhos sobre a

variação da incidência do câncer de mama dentro da Patologia Geográfica levam em consideração os caracteres histológicos próprios do tumor.

As características próprias de um tumor, expressas através de sua morfologia, acompanham, na maioria dos casos, sua capacidade de agressora ao paciente.

Desde há muito tempo, vem-se procurando estabelecer uma relação direta entre os múltiplos aspectos morfológicos de um tumor e sua malignidade clínica, ou seja, estabelecer uma gradação histológica de malignidade (Hansemann — 1893).

Entre nós, foi Amorim (1942) quem apresentou uma gradação histológica de malignidade dos tumores glandulares em geral.

Greenough (1925) foi o primeiro autor a utilizar critérios para estabelecer uma gradação histológica de malignidade do carcinoma da mama. Estes critérios de Greenough foram posteriormente utilizados por vários autores como White, Patey e Scarff, Haagensen, Scarff e Handley, Bloon, Ackerman e novamente Bloon e Richardson, os quais relacionaram sempre o grau histológico de malignidade com a sobrevida ou com a incidência das metástases.

Não só a gradação de malignidade, segundo os critérios de Greenough, tem sido relacionada com a agressividade do tumor, como também com a potencialidade menor de malignidade que apresentam certos tipos histológicos de tumor, como por exemplo os carcinomas papilíferos, os carcinomas mucíparos, os carcinomas medulares com infiltração linfóide do estroma (Haagensen — 1933; Richardson — 1954).

Ackerman divide mesmo os carcinomas mamários em quatro categorias, segundo

sua capacidade invasora e metastatizante, relacionando-os de acordo com os vários tipos histológicos mais comuns:

Tipo I — Não invasivo

Incidência de metástases praticamente zero. Prognóstico excelente.

Estariam enquadrados neste tipo:

- a) Carcinoma intraducto com ou sem Moléstia de Paget.
- b) Carcinoma papilífero intraductal.
- c) Carcinoma lobular "in situ".

Tipo II — Invasivo — bem circunscrito

Raras metástases, limitadas aos grupos inferiores da axila.

Bom prognóstico.

Pertencem a este grupo:

- a) Carcinoma mucíparo.
- b) Carcinoma medular com infiltração linfóide.
- c) Carcinoma bem diferenciado (tubular).
- d) Carcinoma papilífero.
- e) Carcinoma adenóide cístico.

Tipo III — Invasivo — moderadamente metastatizante

É o grupo mais numeroso.

Pertencem a este grupo:

- a) Carcinoma ductal invasivo mais comum.
- b) Carcinoma intraductal com invasão, com ou sem Moléstia de Paget.
- c) Carcinoma lobular invasivo.
- d) Carcinoma epidermóide.

Tipo IV — Invasivo — altamente metastatizante

- a) Carcinoma indiferenciado.
- b) Carcinoma de células em anel de sinete.

A presença ou ausência de metástases axilares tem sido considerada como o principal guia para o prognóstico do câncer de mama.

Utilizando este critério e relacionando-o com outros, que porventura podem também ser observados através da Anatomia Patológica, Silva Neto, em recente trabalho, demonstrou que é estatisticamente significativa a diferença, quanto ao maior ou menor comprometimento axilar, dos tumores cujos diâmetros são inferiores a 2,0 cm, comparados com os de mais de 2,0 cm. Provou ainda haver uma incidência de metástases estatisticamente diferente, ou seja, maior nos tumores localizados lateralmente na mama, quando comparados com os tumores de outras localizações. Demonstrou também ser o sistema de gradação histológica de malignidade, baseado no método de Patey e Scarff, modificado por Bloon e Richardson, um método bastante eficaz, produzindo resultados estatisticamente significativos, quando são comparados os tumores de baixo grau de malignidade histológica (Grau I), e a incidência de metástases, com os tumores histologicamente mais malignos.

Este autor, cirurgião do Serviço de Patologia Mamária do Instituto Central de São Paulo, estudou 215 pacientes, submetidos à mastectomia radical e que eram portadores de tumores mamários de até 6,0 cm no máximo, tendo o cuidado de manter uma amostragem homogênea quanto a outras afecções

mamárias que pudessem, por si só, interferir no prognóstico, como por exemplo alterações cutâneas e radioterapia prévia.

Os exames anátomos-patológicos deste material foram por mim revistos, procedendo-se a gradação histológica de malignidade. O número médio de linfonodos obtidos por peça foi de 22,8.

Neste estudo foram incluídos todos os casos possíveis de gradação histológica, inclusive aqueles de tipo histológico especial. Verificamos, no entanto, que 5 casos eram do tipo medular com infiltração linfóide, todos eles pertencentes ao grau-III de malignidade histológica, porém, apenas um deles apresentava um linfonodo axilar comprometido. Quatro casos eram do tipo mucíparo, sendo 3 deles classificados no grau-I de malignidade, dois dos quais com um linfonodo axilar comprometido e o caso restante, classificado no grau-III de malignidade, apresentando praticamente todos os linfonodos axilares com metástases.

Concluimos, portanto, ser de fundamental importância um estudo sistemático de Anatomia Patológica, com metodologia e nomenclatura uniformes, para que seus dados possam ser utilizados, de uma maneira correta, quando comparados com outros, obtidos de estudos epidemiológicos, relativos muito mais ao paciente como um todo e seu padrão sócio-econômico e ambiental.

Epidemiologia do Câncer de Mama

17 DE NOVEMBRO DE 1975 — SEGUNDA-FEIRA — 09:05 h

Dr. Antônio Pedro Mirra

Na epidemiologia analítica do câncer de mama procuramos, baseados na observação, examinar as hipóteses formuladas a partir de estudos descritivos.

Assim, foram observados os seguintes fatos:

— Nos países ocidentais, o câncer de mama na mulher é a localização mais comum, bem como a sua mortalidade ocupa as primeiras posições.

— Nos USA e Norte da Europa a sua incidência é de 5 a 6 vezes maior do que na Ásia e África. No Sul da Europa e na América Latina ela ocupa posição intermediária.

— Em países cuja incidência é pequena, as mulheres têm uma lactação prolongada e uma alta paridade (populações asiáticas).

— Em países cujas mulheres apresentam lactação de duração pequena, a sua incidência é alta (USA).

— O risco do câncer de mama na mulher está sempre relacionado a uma série de fatores, principalmente a algum aspecto da sua vida reprodutiva.

Estudos prospectivos e retrospectivos podem ser usados nesse campo, sendo com maior frequência os últimos. Exemplo desse tipo de estudo é o estudo internacional colaborativo realizado por MacMahon e cols., de 1964 a 1968, em 7 áreas representativas de: alta incidência (Boston — 55/100.000 hab. e Glamorgan — 38,8/100.000 hab.), intermediária incidência (Atenas —

28,9/100.000 hab., Slovênia — 24,4/100.000 hab. e São Paulo) e baixa incidência (Taipé — 9,1/100.000 hab. e Tóquio), reunindo-se cerca de 4.395 casos de câncer de mama e 12.888 controles.

FATORES DE RISCOS

Os seguintes fatores de riscos podem ser verificados para o câncer de mama:

A. FATORES DA VIDA REPRODUTIVA

1. **Gravidez:** Protege a mulher contra o câncer de mama. A nulípara tem um risco maior do que a multípara (somente para gravidez a termo), cujo risco é considerado igual a 2,5. Embora o estado marital (solteira e casada) não espelhe bem esse aspecto, ele pode mostrar diferenças (solteiras apresentam um maior risco); em São Paulo o risco relativo foi igual a 1,4.

2. **Idade à primeira gravidez:** O risco aumenta com o aumento da idade da mulher à primeira gravidez. Mulheres cuja primeira gravidez ocorreu antes dos 20 anos de idade têm 1/3 menos do risco, quando comparadas àquelas cuja primeira gravidez ocorreu após os 35 anos (em São Paulo o risco relativo foi igual a 0,7). Além disso, o risco da mulher cuja primeira gravidez ocorreu após os 30 anos é maior do que a da nulí-

para, sendo igual a 3,5. O efeito protetor é essencialmente limitado à primeira gravidez; as subseqüentes gravidezes, mesmo em idade precoce, conferem proteção nula ou pequena à mulher.

Mulheres com uma primeira gravidez em idade jovem têm possibilidade de uma paridade maior do que aquela cuja primeira gravidez ocorreu em idade tardia, o que explicaria a aparente proteção dada pela alta paridade.

A proteção é dada apenas pela gravidez a termo. O aborto não confere proteção.

O fato de a gravidez ocorrida na década ou após a menarca estar associada com um reduzido risco do câncer de mama, leva-nos a considerar que fatores etiológicos estarão operando durante esse período da vida. Esse primeiro período da vida da mulher seria então de alto risco para a iniciação tumoral. A primeira gravidez a termo seria a responsável ou pela mudança nos fatores relacionados ao alto risco, ou pelas alterações do tecido mamário, tornando-o menos susceptível à transformação maligna.

Entretanto, na nulípara e na mulher cuja primeira gravidez ocorreu após os 30 anos de idade, o mecanismo poderia se apresentar diferente, pois estaria ligado mais à promoção das células já transformadas do que propriamente à iniciação da neoplasia.

3. Lactação: Ela não confere qualquer proteção à mulher, mesmo considerando-se áreas de alto, intermediário e baixo risco do câncer de mama (risco = 1). Mesmo em áreas cujas mulheres apresentaram uma prolongada lactação (+ 5 anos), não houve diferenças significativas entre os casos de câncer e o grupo controle.

B. FATORES DA ATIVIDADE OVARIANA

1. Idade à menarca: A menarca precoce é associada a um aumento do risco do câncer de mama (risco = 1,5). Em São Paulo não houve uma associação evidente.

A associação do risco com a idade à menarca e gravidez precoce indica o quanto é importante a precocidade de uma atividade reprodutiva para a proteção da mulher contra o câncer de mama.

2. Idade à menopausa natural: Quanto mais tarde ocorrer a menopausa natural, maior o risco do câncer de mama (risco = 1,5). Em São Paulo, para as mulheres cuja menopausa natural ocorreu tardiamente, à idade de 55 anos ou mais, esse risco foi duas vezes maior do que para aquelas que apresentaram menopausa antes dos 50 anos. Em Atenas, igualmente, foi duas vezes maior.

O efeito protetor conhecido da ooforectomia e o risco associado à menopausa natural tardia indicam a importância do papel da continuidade da atividade ovariana durante a segunda metade da vida reprodutiva da mulher.

O mecanismo responsável pela etiologia do câncer, durante todas as idades, pode não ser o mesmo: o ovário teria um papel na iniciação da neoplasia nos primeiros anos apenas, enquanto nos últimos anos estaria relacionado à promoção das células já transformadas.

3. Idade ao diagnóstico (na pré e pós-menopausa): O seu risco se apresentou maior quando a mulher se apresentou em pós-menopausa, mesmo quando a primeira gravidez ocorreu em idade precoce (São Paulo). Seria um fato a mais, favorável a não aceitação da alta paridade, considerada isoladamente, como protetora contra o câncer de mama.

A primeira gravidez em idade jovem e a condição de pré-menopausa seriam situações que confeririam maior proteção à mulher contra essas neoplasias.

4. **Menopausa artificial:** Tem-se observado que ela se apresenta menos freqüente entre pacientes com câncer de mama. Em São Paulo, embora tenha havido mais casos nesse grupo, não foi significativo.

C. OUTROS FATORES

1. **Peso/Altura:** Em São Paulo houve uma associação positiva entre pacientes com câncer de mama em pós-menopausa (50 e + anos) e o peso e a altura considerados isoladamente; essa associação foi mais intensa com o peso (o risco relativo foi crescente com o aumento do peso, de 1,6 a 2,5). A relação P/A também apresentou essa associação, porém, mais moderada.

Waard sugere, em face da prevalência de obesidade em países ocidentais (responsável pelo aumento da produção de esteróides pela suprarrenal), a existência de um tipo etiológico de câncer de mama, que ocorre primeiramente na pós-menopausa e estaria relacionado principalmente a esses estrogêneos da suprarrenal. Então, alterações do alto risco existente num segundo período da vida da mulher (década ou a vizinhança da menopausa), para o câncer de mama, poderiam estar associadas às diferenças de peso.

3. **Diferenças genéticas:** As diferenças de taxas de câncer de mama em populações asiáticas e ocidentais, provavelmente, não são determinadas por razões genéticas.

Descendentes de japoneses que migram para os EUA têm taxas mais altas de câncer de mama do que as mulheres que vivem no Japão. Descendentes de chineses no Hawái (2 a 3 gerações) têm taxas quase tão altas

quanto as mulheres caucasianas. Então essas diferenças seriam dadas mais por fatores ambientais.

4. **Moléstia benigna da mama:** A mastopatia crônica cística tem sua associação com o câncer de mama considerada por muitos autores. Embora apenas 5% de mulheres com câncer de mama tenham apresentado anteriormente uma mastopatia confirmada histologicamente, outros estudos feitos em mamas removidas por apresentarem carcinoma mostraram a freqüência dessa moléstia em 39% dos casos. (Davis e all.)

O mecanismo dessa associação é ainda desconhecido. Entretanto, duas explicações prováveis podem ser dadas:

a) a moléstia cística é uma condição pré-cancerosa, que predispõe às alterações malignas ou é uma manifestação precoce das alterações malignas;

b) moléstias benignas e malignas de mama têm fatores etiológicos em comum, talvez um quadro hormonal peculiar.

5. **História familiar:** Estudos de agregação familiar em câncer de mama indicaram que parentes de mulheres com essa moléstia têm 2 a 3 vezes mais risco do que a população geral com neoplasia maligna mamária.

Esse aumento do risco está presente tanto em relação ao ramo paterno quanto ao materno. Não muitas famílias existiram com esse risco muito alto. Exemplo é dado pela família do médio Broca (1866), que em 5 gerações houve 38 óbitos, dos quais 14 foram em homens (1 apenas por câncer) e 24 em mulheres (15 por cânceres, sendo 10 por câncer de mama).

6. **Dieta:** Existem diferenças dietéticas para mulheres ocidentais e asiáticas, que também

apresentam freqüências diversas de câncer de mama.

Os mecanismos para explicar a ação desse fator são:

a) a dieta poderia afetar a síntese hormonal (estrógenos) e seu metabolismo: depósitos de gorduras contêm enzimas aromáticas necessárias à transformação de andrógenos em estrógenos.

b) a conversão e o metabolismo dos estrógenos pelo fígado podem ser afetados pelo tipo ou volume do conteúdo intestinal, (circulação entero-hepática). A associação dos cânceres mamários com outras localizações (o do cólon por exemplo) poderia ser um reforço a essa correlação com o consumo de gorduras (o consumo exagerado de gorduras pode ser responsável pelo câncer de cólon).

Como resultante desses estudos todos, hipóteses etiológicas são formuladas hoje, para o câncer de mama: — Virótica: o vírus B — tipo RNA ou agente tumoral mamário do camundongo — MMTA, isolado no leite por Bittner, é muito semelhante morfologi-

camente a partículas existentes no leite humano, principalmente, naquelas mulheres que apresentam história familiar do câncer de mama.

— *Hormonal*: esteróides da suprarrenal, estrógenos ovarianos (estrone, estradiol) e estrógenos sintéticos (existentes nos anti-concepcionais), poderiam ser considerados como fatores causais do câncer de mama: o estriol (encontrado em mulheres orientais), a prolactina e a progesterona seriam protetores contra esses tumores.

— *Genética*: seria sustentada, provavelmente, pela agregação familiar do câncer de mama.

Embora tenhamos conhecimento desta grande série de fatos, Cole propõe uma revisão de muitos deles, em nível de:

- 1) - Quadros descritivos: referentes a diferenças raciais e sociais.
- 2) - Quadros analíticos: referentes a idade à primeira gravidez e a idade à menopausa.
- 3) - Correlações biológicas de quadros analíticos: estudo do perfil estrogênico.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — MacMAHON, B.; COLE, P. & BROWN, J. Etiology of human breast cancer — a review. **J. Nat. Cancer Inst.**, **50**: 21-42, 1973
- 2 — MacMAHON, B.; LIN, T.M.; LOWE, C.R.; MIRRA, A.P.; RAVNIHAR, B.; SALBER, E.J.; TRICHOPOULOS, D.; Valaoras, V.G. & YUASA, S. Lactation and cancer of the breast. A summary of an international study. **Bulletin of World Health Organization**, **42**: 185-194, 1970
- 3 — MacMAHON, B.; COLE, P.; LIN, T.M.; LOWE, C.R.; MIRRA, A.P.; RAVNIHAR, B., SALBER, E.J.; VALAORAS, V.G. & YUASA, S. Age at first birth and cancer risk. **Bulletin of World Health Organization**, **43**: 209-221, 1970
- 4 — MIRRA, A. P.; COLE, P. & MacMAHON, B. Breast cancer in an area of high parity: São Paulo, Brazil. **Cancer Research**, **31**: 77-83, 1971
- 5 — MIRRA, A.P.; COLE, P.; MacMAHON, B.; GUARNIERI NETTO, C.; ARIE, G.; PAOLERA, J.D.; FREITAS, J.P.A; GOES Jr.; J.S.; LUDOVICI, O. & NESTAREZ, O.B. Estudo epidemiológico do câncer de mama numa área de alta paridade: São Paulo, Brasil. **Rev. Ass. Med. Bras.**, **18**: 357-364, 1972
- 6 — WAARD, F. & HALEWIJN, E.A.B. A prospective study in general practice on breast-cancer risk in postmenopausal women. **Int. J. Cancer**, **14**: 153-160, 1974

Noticiário

SOCIEDADE PAULISTA DE CANCEROLOGIA

Sede: Rua Santa Cruz, 398 — São Paulo
Tel: 70.9131 — Ramal 11

Registramos a fundação, a 25 de janeiro de 1976, da Sociedade Paulista de Cancerologia, com a finalidade de congregar todos os profissionais de nível universitário que exercem atividade no campo da cancerologia, no Estado de São Paulo.

A primeira Diretoria eleita para o biênio 1976/1977 ficou assim constituída:

| | |
|--------------------|-----------------------------------|
| Presidente | — Antonio Carlos Campos Junqueira |
| 1º-Vice-Presidente | — Alfredo Abrão |
| 2º-Vice-Presidente | — José Baptista Silva Neto |
| 3º-Vice-Presidente | — Edwin Benedito Montenegro |
| 4º-Vice-Presidente | — Italo Baruffi |
| Secretário-Geral | — Antonio Pedro Mirra |
| 1º-Secretário | — Fausto Baracat |
| 2º-Secretário | — Raul Cutait |
| 1º-Tesoureiro | — Dino Carlos Bandeira |
| 2º-Tesoureiro | — Daud Abuchalla |
| Diretor Científico | — Ricardo Brentani |

Normas para colaboradores da Revista Brasileira de Cancerologia

A REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, publicação bimestral, é editada pela Divisão Nacional de Câncer e visa a publicar artigos inéditos sobre temas de Oncologia ou afins.

Os trabalhos deverão ser enviados a Dr. Romero Bezerra Barbosa, Editor Assistente da REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLORIA — Ministério da Saúde — Bloco 11 — 3º andar — Brasília — Distrito Federal.

Os artigos apresentados para publicação serão submetidos a parecer do Corpo Editorial, que dispõe de plena autoridade para decidir sobre a conveniência do acolhimento da matéria apresentada.

A REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA não devolve os originais de trabalhos recebidos, mesmo os que não forem publicados. Reserva-se o direito de, através do Corpo Editorial, fazer modificações necessárias ao enquadramento do artigo às normas da Revista.

Os artigos assinados são de responsabilidade técnica e administrativa exclusiva do autor.

Somente com a autorização escrita da Direção Científica da Revista poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, artigos publicados na REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA.

Os trabalhos deverão ser redigidos de acordo com o "Guia para Redação de Artigos Científicos Destinados à Publicação", publicado pela UNESCO, isto é, deverão trazer: título conciso e explícito, nome do autor (ou dos autores) e da instituição a que pertence, introdução, materiais e métodos, resultados, comentários, resumo e referências bibliográficas.

Texto: O texto do artigo em duas vias (original e uma cópia) não deverá exceder a 20 páginas datilografadas em papel formato ofício, numa só face, com espaço duplo, deixando margem de 2,5 cm, no mínimo, de cada lado. Todas as páginas deverão ser numeradas.

Os artigos devem ser escritos em língua portuguesa obedecendo à ortografia vigente no País. Os artigos escritos em língua estrangeira devem ser acompanhados da respectiva tradução para o português apresentada pelo autor.

Resumo: Todo trabalho deve ser acompanhado de um resumo em português e outro em inglês, podendo acrescentar-se, a critério do autor, resumos em francês e alemão. O resumo

de, no máximo, 150 palavras, deve conter os seguintes elementos: **a)** experiências ou pesquisas realizadas; **b)** resultados encontrados; **c)** conclusão.

Ilustrações: As ilustrações podem constar de gráficos, tabelas, desenhos (feitos a nanquim) e fotografias (cópias em papel brilhante), não devendo ser coladas. Anotar no verso, a lápis, o número da figura, o título do artigo e o lado de cima da ilustração.

Legendas: As legendas das ilustrações devidamente numeradas devem ser enviadas em folha anexa.

Bibliografia: Todo trabalho deve ser acompanhado, no final, de uma bibliografia, que deverá se restringir aos trabalhos consultados que contenham as idéias básicas utilizadas pelo autor para desenvolver sua argumentação.

As referências bibliográficas devem ser ordenadas alfabeticamente de acordo com o sobrenome dos autores e numeradas consecutivamente, referindo-se no texto o número correspondente. Devem ter as indicações necessárias à perfeita identificação da obra referenciada.

Na numeração das notas de rodapé, usa-se o número alto, tanto no texto quanto no rodapé. No texto, o número da nota deve ser colocado logo depois da pontuação que encerra a citação.

As citações de artigos de revistas devem conter os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es) (sempre o sobrenome, em letra de caixa alta, antecedendo o prenome), título completo do artigo, nome da Revista (abreviação para citação), número do volume em algarismos arábicos, número do fascículo entre parênteses, páginas inicial e final do artigo referenciado, local e ano da publicação.

Exemplo: BUCHSBAUM, Herbert J., Lymphangitis Carcinomatosa Secondary to Carcinoma of Cervix. **Obstet. Gynecol.** **36** (6): 850-60, dec. 1970.

As citações de livros devem indicar: nome(s) do(s) autor(es), título do livro, número da edição, local (cidade), editora, ano, volume (quando houver mais de um). Quando a obra tem dois autores, mencionam-se ambos, na ordem em que aparecem na publicação, ligados por & (sempre o sobrenome, em letra de caixa alta, antecedendo o prenome).

Exemplo: GOLIGHER, J.C., **Surgery of the Anus, Rectum and Colon.** 2. ed. London, Gassell, 1967.

Se a citação for de capítulo de livro, a indicação deverá ser assim: (autor(es) do capítulo, título do capítulo "in" nome do editor, título do livro (sublinhado), número da edição, local (cidade), editora, ano, indicação do capítulo, páginas inicial e final.

Exemplo: ROWSON, K.E.K. & JONES, H. M., Herpers Simplex Type 1 and Type 2 Antibody Levels in Patients with Carcinoma of the Cervix or Larynx "in" P.M. BRIGGS G. de — THE & L.N. PAYNE, **Oncogenis and Herpersviruses**, IARC Scientific Publications nº 2, Lyon, International Agency for Research on Câncer, 1972, 428 — 431.