Sanarelly Pires Adonias

**Exposição ocupacional como fator de risco para
diagnostico inicial de câncer de bexiga**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Adonias, Sanarely Pires

Exposição ocupacional como fator de risco para diagnostico inicial de câncer de bexiga / Sanarely Pires Adonias. -- São Paulo, 2016.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Urologia.

Orientador: Marcos Francisco Dall'Oglio.

Descritores: 1.Neoplasias da bexiga urinária 2.Diagnóstico 3.Fatores de risco 4.Exposição ocupacional 5.Inquéritos e questionários

USP/FM/DBD-194/16

Aos meus amados pais Joaquim e Jucele pelo amor, incentivo e apoio em todas as minhas escolhas e por acreditarem em mim. Que me ensinaram a importância da família e do trabalho.

Ao homem da minha vida, meu presente de Deus Jair Neto. Que segurou a minha mão e orou e me ajudou a acreditar mesmo quando tudo mostrava o contrário, que eu seria vitoriosa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, que pela sua graça e misericórdia de me colocou no caminho de pessoas extraordinárias e me deu forças e capacidade para cada nova conquista.

Ao meu orientador **Marcos Francisco Dall'Oglio** que acreditou em mim desde o começo mesmo quando todos diziam o contrário, que me deu a oportunidade de trabalhar ao seu lado, de crescer e construir a minha carreira. Que me ensinou sobre liderança, sobre profissionalismo e como crescer e conquistar seus objetivos. Pela confiança e pela paciência.

Aos meus irmãos **Sabrina e Jacó** pelo amor e força que me deram em todas as fases que passei desde que saí de casa. Pelas boas conversas e o carinho que sempre dedicamos uns aos outros. Amo vocês e sinto muitas saudades.

A minha **avó Francinete** que sempre orou por mim, sei que muito do que conquistei e superei na minha vida vem do cuidado e do amor dessa mulher por mim.

A todos os meus **familiares** pelo incentivo que me impulsionou a seguir em frente. A **família Cintra** que ganhei quando cheguei a São Paulo, que recebeu e aceitou de braços abertos e me amou. Em especial meu **tio Flávio Dantas**, que me recebeu em sua casa e me ajudou no momento mais importante da minha vida e até hoje me ajuda a guiar os meus caminhos nos passos do Senhor.

Agradeço aos meus colegas de profissão que se tornaram grandes amigos **Daher Chade e Daniel Abe** obrigado pelo carinho de cada dia, pelas boas conversas e conselhos, pela paciência, pela amizade e companheirismo. Vocês são exemplos de profissionais, acadêmicos e seres humanos.

Aos meus colegas de trabalho ICESP/HC que participaram diretamente deste trabalho e me ajudaram em todos os momentos desde que cheguei há sete atrás. **Emanoele, Poliana, Tatiana, Francine**. A **Sabrina Reis**, que me apresentou com esse tema para meu trabalho e pelo convívio e aprendizado. A todos os **médicos assistentes da uro-oncologia** que trabalho e cresço junto há mais de seis anos.

Ao **Prof. Dr. William Nahas e Prof. Dr. Miguel Srougi** titulares da disciplina de urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo espírito de liderança e valorização do ser humano. Obrigado pela oportunidade de trabalhar nesse excelente grupo e o apoio que me foi dado para desenvolvimento de vários trabalhos durante esse tempo.

Às secretárias do departamento de urologia **Elisa, Iones e Teresa** pela boa vontade de me ajudar sempre durante o meu processo de pós-graduação.

EPÍGRAFE

“Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa”.

Isaías 41.10

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA	2
1.2 Histologia	3
1.3 Diagnóstico	3
1.4 Tratamento	4
1.5 Prognóstico	5
1.6 Fatores de Risco.....	6
1.6.1 Tabaco.....	6
1.6.2 Fatores Genéticos.....	7
1.6.3 Fatores Dietéticos e socioeconômicos	8
1.6.4 Exposição Ocupacional.....	8
2. OBJETIVOS.....	11
2.1 Primário.....	12

2.2		12
Secundários.....		
3	MATERIAL	E 13
MÉTODOS.....		
3.1		14
Pacientes.....		
3.2	Critérios de Inclusão	14
.....		
3.3	Critérios de Exclusão	15
.....		
3.4	Análise Estatística	15
.....		
4.	RESULTADOS	16
.....		
5.	DISCUSSÃO	16
.....		
6.	CONCLUSÃO	16
.....		
7.	ANEXOS	21
.....		
8.		27
REFERÊNCIAS.....		
.....		

LISTA DE ABREVIATURAS

CaB	Câncer de Bexiga
EUA	Estados Unidos da America,
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
USG	Ultrassonografia
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
OMS	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
ISUP	<i>International Society of Urology Pathology</i>
RTUB	Ressecção Transuretral da Bexiga
CR	Cistectomia Radical
BCG	Bacilo de Calmete-Gúerin
NAC	Quimioterapia Neoadjuvante
NAT2	N-acetiltransferase
GSTM1	glutathione S-transferase mu 1
ITU	Infecção do Trato urinário
ICESP	Instituto de Câncer do Estado de São Paulo
CAPPesq	Comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
OHSAS	Occupational Helth and Safety Management Systems
OIT	Organização Internacional do Trabalho
IPCA	Indústria Piemontese dei Colori di Anilina
OR	<i>Odds ratio</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
SisRHC	Sistema de Informações dos Registros Hospitalares de Câncer

---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo.....	08
Tabela 2 – Descrição das profissões de acordo com o nível de risco.....	14
Tabela 3 – Dados demográficos dos pacientes avaliado.....	16
Tabela 4 – Dados clínicos dos pacientes avaliados.....	30
Tabela 5 – Dados Anatomopatológicos.....	31
Tabela 6 – Preditores para pT2 x Não pT2.....	4
Tabela 7 – Preditores para tumores de alto grau.....	5

RESUMO

Adonias SP. *Exposição ocupacional como fator de risco para diagnóstico inicial de câncer de bexiga*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: Ocupação foi identificada como o segundo fator de risco mais importante para o câncer de bexiga depois de fumar sendo responsável por até 20% de todos os cânceres de bexiga em países industrializados. Apesar dos esforços consideráveis para investigar ocupações em relação ao risco de câncer de bexiga, muitas não foram encontrados de forma consistente.

Material e Métodos: Foram incluídos 200 pacientes com diagnóstico de câncer de bexiga entre os anos de 2009 e 2013. Foi aplicado um questionário para obter informações sobre a profissão, tempo de exposição e hábitos diários, sintomas, e também dados de doenças incluindo estágio, grau e número e tamanho de lesões. Os pacientes do Grupo 1 foram aqueles sem emprego previamente associados com o risco de câncer de bexiga. Grupo 2 representado pacientes em risco devido a profissões. **Resultados:** Os pacientes do Grupo 2 apresentaram uma proporção significativamente maior de pT2 CaB ($P = 0,037$), enquanto que os pacientes do grupo 1 apresentaram significativamente mais pTa ($p = 0,002$) da doença. Analisando preditores de pT2, a presença de ocupação aumento de alto risco por 2,80 vezes a chance de desenvolver uma doença invasiva. Ao analisar o grau do tumor descobriram que um tempo de exposição de 10 anos ou mais aumenta o risco de tumores de alto grau em 4,28 vezes ($p = 0,001$). **Conclusão:** Pacientes com história de exposição a agentes cancerígenos devido à sua atividade profissional podem estar em maior risco de desenvolvimento de tumores invasivos e aqueles que estão expostos a estes agentes para mais de 10 anos podem desenvolver doença de alto grau com mais frequência. População em risco pode, portanto, beneficiar de rastreamento para o câncer de bexiga

Descritores: neoplasias da bexiga urinária, fatores de risco, exposição ocupacional.

SUMMARY

Adonias SP. *Occupational exposure as a risk factor for early diagnosis of bladder cancer*. [thesis]. Sao Paulo: University of Sao Paulo Medical School; 2016.

Occupation was identified as the second most important risk factor for bladder cancer after smoking accounting for up to 20% of all bladder cancers in industrialized countries. Despite considerable efforts to investigate occupation against the risk of bladder cancer, many have not been found consistently. We included 200 patients diagnosed with bladder cancer between 2009 and 2013. A questionnaire was applied to obtain information about the profession, exposure time and daily habits, symptoms, and also diseases of data including stage, grade and number and lesion size. Patients in Group 1 were those without jobs previously associated with the risk of bladder cancer. Group 2 represented patients at risk because of professions. Group 2 patients had a significantly higher proportion of pT2 CaB ($P = 0.037$), whereas patients in group 1 had significantly more pTa ($p = 0.002$) of the disease. Analyzing predictors of pT2, the presence of high-risk occupation increases by 2.80 times the chance of developing invasive disease. In considering the degree of tumor found that a time of 10 or more years of exposure increases the risk of high-grade tumors in 4.28 times ($p = 0.001$). Patients with a history of exposure to carcinogens because of their duties may be at greater risk of developing invasive tumors and those who are exposed to these agents for more than 10 years can develop high-grade disease more often. Population at risk can therefore benefit from screening for bladder cancer

Descriptors: urinary bladder neoplasms, risk factors, occupational exposure

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

As últimas estimativas mundiais apontam que, em 2012, 429 mil pessoas foram diagnosticadas com câncer de bexiga (CaB)¹. É o sétimo câncer mais comum em homens e décimo sétimo em mulheres em todo o mundo, e o quarto e nono mais comum em homens e mulheres respectivamente no mundo ocidental².

Dados recentes indicam que a chance de um homem apresentar tumor ao longo da vida é de 3,8%, ou seja, em média um em cada 26 homens apresentará CaB; já a chance no sexo feminino é de 1,2%, apenas uma em cada 87 mulheres terá esse diagnóstico e apesar da menor incidência a chance de óbito é até 30% maior do que observado em homens³. Acredita-se que esse pior resultado decorra de atraso no diagnóstico do tumor, uma vez que os sintomas possam ser erroneamente interpretados como decorrente de infecção do trato urinário baixo, que constitui doença altamente prevalente nas mulheres⁴.

Já para mortalidade, é estimado um total de 165 mil óbitos por câncer de bexiga no mundo. Ao contrário da incidência, não se observa diferença no número de óbitos por esse tipo de câncer em regiões mais desenvolvidas (85 mil óbitos) e em regiões menos desenvolvidas (80 mil óbitos)⁵.

Cerca de 60% de todos os casos incidentes ocorrem em regiões mais desenvolvidas. Tal diferença pode ser observada especialmente em alguns países da Europa Ocidental, Ásia Ocidental, e no Norte da África, onde esse tipo de câncer está relacionado à infecção crônica por *Schistosoma*

haematobium. As mais baixas taxas de incidência, para ambos os sexos, são observadas em países do Centro-Sul e Sudeste da Ásia e na África subsaariana⁶.

Nos Estados Unidos, as taxas de incidência diminuíram 0.6% ao ano em homens e 1.4% ao ano em mulheres no período de 2000-2009. As taxas de mortalidade também diminuíram 0.4% ao ano em ambos os sexos³. São esperados no EUA para 2016 76.960 novos casos de câncer de bexiga e 16.390 óbitos em ambos os sexos⁵.

Esperam-se 7.200 casos novos de câncer de bexiga em homens e de 2.470 em mulheres no Brasil, em 2016. Esses valores correspondem a um risco estimado de 7,26 casos novos a cada 100 mil homens e 2,39 para cada 100 mil mulheres (Tabela 1). No Brasil, ocorreram, em 2013, cerca de 2.500 óbitos por câncer de bexiga em homens e cerca de 1.100 em mulheres³.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de bexiga em homens ocupa a quinta posição na Região Norte e sexta posição na Região Sudeste. Na Região Centro-Oeste, é o sétimo mais frequente. Na Região Sul, ocupa a nona posição. Na Região Nordeste, ocupa a 11ª posição. Para as mulheres, é 13º mais frequente nas Regiões Centro-Oeste e Norte. Nas Regiões Sul, Sudeste e Nordeste ocupam a 14ª posição³.

Tabela 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo.

Localização primária	casos novos	%	Homens	Mulheres	Localização primária	casos novos	%
Próstata	61.200	28,6%			Mama Feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do Útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do Útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

FONTE: Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil, 2015.

1.2 Patologia

O tipo histológico mais comum é o carcinoma urotelial que ocorre em 90% dos casos. O restante é composto por carcinoma epidermoide (5%), que é bastante comum no Oriente Médio devido à infestação pelo *Schistosoma haematobium*, adenocarcinoma (2%), carcinoma micropapilar (<1%), carcinoma de pequenas células (<1%) e sarcomas (<1%). Os tumores uroteliais são classificados em quatro categorias: papiloma, tumor urotelial papilífero de baixo potencial de malignidade, carcinoma *in situ* (CIS), carcinoma urotelial papilífero de baixo grau e carcinoma urotelial papilífero de alto grau⁷.

1.3 Diagnóstico

O sintoma inicial é a hematúria macroscópica indolor que ocorre em 75% dos pacientes. Entretanto, sintomas irritativos podem ser os únicos indícios de neoplasia vesical confundido o diagnóstico com infecção urinária ou sintomas prostáticos. Os sintomas irritativos, geralmente, estão associados aos tumores invasivos ou carcinoma *in situ* (CIS)⁸.

A Ultrassonografia (USG) de rins e vias urinárias é geralmente o primeiro exame de imagem realizado para identificar a causa da hematúria. Entretanto um resultado normal não exclui a presença de tumor no trato urinário⁹.

A cistoscopia e avaliação histológica do material continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de tumor vesical. A presença de lesão compatível com CaB à cistoscopia se correlaciona com o exame anatomopatológico, em mais 90% dos casos. A citologia urinária é usualmente empregada como ferramenta auxiliar no diagnóstico e no seguimento dos pacientes, tendo como vantagem a facilidade de coleta e de não ser um procedimento invasivo^{10, 11}.

A Ressonância Magnética (RNM) é a modalidade de imagem de escolha no estadiamento local do CaB, tendo alta sensibilidade e valor preditivo superior a 90% e uma acurácia global que varia entre 62-75%. É superior a Tomografia Computadorizada (TC) na avaliação do grau de invasibilidade muscular, sendo uma ferramenta particularmente útil na diferenciação entre doença não invasiva e musculoinvasiva^{12, 13}.

1.4 Estadiamento

Na apresentação inicial, aproximadamente 70 % dos pacientes possuem doença restrita a mucosa e submucosa. Tais tumores eram chamados de superficiais, não devem receber mais tal denominação já que tumores que invadem a submucosa, por definição anatomopatológica, são denominados invasivos podendo causar confusão. O restante apresenta invasão de músculo detrusor, com capacidade de disseminação à distância, ou já apresentam metástase¹⁴.

O estadiamento tumoral é feito através da Ressecção Transuretral da Bexiga (RTUB), Tomografia Computadorizada (TC) de abdome e pelve e cintilografia óssea em pacientes sintomáticos¹⁵.

O carcinoma *in situ* (CIS) de bexiga apresenta comportamento imprevisível com altas taxas de recidiva, progressão e metástases. Em geral estão associados a tumores de alto grau que invadem a camada submucosa¹⁶.

Através da avaliação da histologia, estadiamento e características na RTUB podemos classificar os tumores em alto risco para recorrência e progressão, esses possuem as seguintes características: tumores múltiplos, recorrentes, tumores > 3 cm, estágio T1, alto grau, associação com CIS¹⁷.

1.4 Tratamento

Os tumores de baixo risco são tratados com Ressecção Transuretral da Bexiga (RTUB). Esses tumores possuem baixo risco de progressão (invasão da camada muscular própria), entretanto, apresentam chance de recidiva de 30 a 40%. Aproximadamente um terço deles possui doença metastática. A RTUB é o procedimento de escolha, tanto para diagnóstico quanto para tratamento das lesões tumorais, estando indicada em todos os casos de tumores ou lesões vesicais suspeitas¹⁸.

Na tentativa de diminuir as taxas de recidivas, vários agentes de uso intravesical têm sido utilizados. Esses medicamentos podem ser divididos em quimioterápicos e imunoterápicos. No grupo dos quimioterápicos os principais são a mitomicina C, doxorrubina e gemcitabina. A utilização da mitomicina C em dose única após a RTUB, pode diminuir as taxas de recorrência em lesões de baixo grau^{19, 20}.

Dos imunoterápicos, as instilações vesicais do bacilo de *Calmette-Gúerin* (BCG) representam o tratamento adjuvante de primeira escolha no câncer não invasivo de bexiga, correspondendo ao agente de maior eficácia e preço mais acessível para os sistemas de saúde²¹.

Aproximadamente 25% dos tumores invadem o músculo detrusor e possuem capacidade de disseminação à distância e, portanto, necessita de necessitaram de tratamento radical cirúrgico ou quimioterápico⁹.

A Cistectomia Radical (CR) é o tratamento mais eficiente para tumor invasivo de bexiga. No entanto, alguns autores têm preconizado sua indicação

em tumores superficiais de mau prognóstico (tumor recorrente, BCG, múltiplos e CIS). O principal argumento favorável a essa indicação são as taxas de sobrevida em cinco anos, que aumentam de 50% para 90% se o tratamento radical for realizado antes da recorrência ou progressão tumoral²².

Nível de evidências 1 indicam que a quimioterapia neoadjuvante (NAC), antes da CR melhora os resultados dos pacientes com invasão muscular quando comparado a cirurgia somente, essa associação não aumenta o risco de morbidade e mortalidade do paciente¹⁹.

1.5 Prognóstico

Com relação ao prognóstico, tumores de alto grau apresentam maior possibilidade de recidiva e progressão, portanto, pior prognóstico, quando comparados aos de baixo grau histológico. Embora tumores de baixo grau tenham taxas de progressão muito baixas, o número de recorrências continua alto. Nestes, a quantidade e tamanho das lesões são os fatores prognósticos mais importantes²³.

A história natural do câncer vesical é pouco conhecida. Na realidade, a maioria dos conhecimentos advém do seguimento do pacientes após o tratamento da lesão inicial. Como esse tumor pode progredir e causar a morte do paciente urge encontrar um marcador adicional aos fatores prognósticos clássicos que possa identificar os tumores de elevado risco de progressão. Desta maneira, realizando-se um tratamento agressivo nos paciente de alto risco de progressão e conservador naqueles de baixo risco²⁴.

1.6 Fatores de Risco

A incidência de CaB tem diminuído de acordo com alguns estudos, devido a diminuição da exposição aos agentes causadores , principalmente o hábito de fumar e menor exposição ocupacional. Os fatores de risco são diferenciados em: herdado geneticamente, predisposições e exposições externas (a agentes cancerígenos)²⁵.

Cada fator de risco pode ter um impacto diferente sobre a incidência e fisiopatologia do CaB, este fenômeno é chamado de risco atribuído. Há maioria dos tumores da bexiga é associado com a exposição a agentes cancerígenos, evitar essas substâncias ajudam a diminuir significativamente a incidência da doença. A prevenção secundária (ou seja, a triagem) para a população de alto risco, e a prevenção primária (prevenção dos agentes causadores) parecem ser os mais eficazes para redução da mortalidade específica da doença²⁶.

1.6.1 Tabaco

O uso do tabaco é o fator de risco mais importante para o CaB, com um risco atribuível de até 50% em alguns países do mundo. Uma recente meta-análise demonstrou que o tabagismo está associado com um aumento de três vezes no risco de desenvolver câncer no trato urinário inferior (predominantemente bexiga)^{25,26}.

A relação entre o CaB e o uso de tabaco tem sido cogitada desde o final da década de 50, em sua associação causal estabelecida na década de 80²⁶. O tabaco possui aminas aromáticas, tais como b-naftalin e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, esses agentes são excretados por via renal e exercem efeitos cancerígenos em todo o sistema urinário²⁷.

Estima-se que o tabagismo seja responsável por 50-65% dos tumores em homens e 20-30% em mulheres. A incidência de câncer esta diretamente relacionada com o tempo de tabagismo e quantidade de cigarros por dia. O risco de desenvolvimento de CaB também é maior para pacientes com mais tempo de tabagismo ou que foram expostos a ambiente com tabaco na infância²⁸.

Tabagistas tem duas a quatro vezes mais chance de desenvolver CaB comparado a não tabagistas e a cada 10 anos de tabagismo, existe um aumento de aproximadamente 100% no risco de desenvolver carcinoma urotelial. Ex-tabagistas têm risco reduzido, entretanto o risco dificilmente se iguala ao risco de quem nunca fumou, podendo permanecer elevado até 20 anos após parar de fumar^{29,30}. O efeito da exposição ambiental a fumaça do cigarro é geralmente mais forte em mulheres que nunca fumaram³⁰.

A queda na incidência e mortalidade de CaB nos países industrializados refletem em grande parte pela redução da prevalência de tabagistas, por exemplo, a prevalência de fumantes em adultos norte-americanos diminuiu cerca de 19% em 2010 e no Reino Unido de 20% também em 2010. Relatos similares também estão sendo encontrados no Canadá e Austrália³¹.

1.6.2 Fatores Genéticos

A compreensão dos riscos genéticos é cada vez maior. O risco de desenvolver CaB é duas vezes maior em pacientes que possuem parentes de primeiro grau com tumor vesical. Fatores genéticos herdados, a acetilação lenta N-acetiltransferase 2 (NAT2) e variantes glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) genótipo –null, foram estabelecidos como fatores de risco. A acetilação lenta não pode intrinsecamente levar ao CaB mas confere um risco adicional para exposição de agentes cancerígenos, tais como o tabaco³².

Enquanto os genótipos NAT2 e GSTM1-Null exibiram associações semelhantes quando relacionados a tumores não-invasivo e invasivo da bexiga³³.

1.6.3 Fatores Dietéticos e socioeconômicos

A ingestão de líquidos é comumente avaliada como risco atribuível para CaB, por causa do seu impacto na micção, mas ainda é uma associação com controversa. Por um lado a quantidade de fluido ingerido pode reduzir a exposição de agentes cancerígenos no epitélio da bexiga, mas por outro lado o líquido ingerido pode trazer em sua composição substância cancerígenas relevantes como arsênico e subprodutos de desinfecção³⁴.

O baixo nível socioeconômico tem sido relacionado com uma piora da sobrevida dos pacientes. Apesar de não haver uma explicação melhor sobre esse fenômeno, o acesso reduzido aos sistemas de saúde, aumento da exposição e a demora no diagnósticos são indicados como os principais pontos para esse problema³⁵.

1.6.4 Risco de exposição ocupacional

No sentido geral, o risco pode ser definido como a ação que coloque em perigo ou ameace algo que tem valor (4). Já para o Guide of Occupational Health and Safety Management Systems (OHSAS 18001) de 2007 o risco é muitas vezes definido como uma combinação da probabilidade de ocorrência de um evento indesejado e suas consequências^{36, 37}.

Portanto o risco é a probabilidade de que uma substância ou um agente irá causar efeitos adversos à saúde resultante de uma exposição. O risco somente existirá se ocorrer uma exposição e se esta criar a possibilidade de consequências adversas³⁸.

O risco caracteriza-se pela presença de determinados agentes no ambiente laboral. Logo, agentes são fatores que perturbam o ser diretamente em suas funções vitais produzindo doença³⁹. Os agentes provocam danos à saúde, assim são considerados fatores de riscos. Os fatores de riscos referem-se aos eventos, acontecimentos ou situações com potencial para provocar danos ao organismo, podendo levar à doença ou contribuir para o risco do adoecimento^{39, 40}.

Já uma diversificação muito grande referente aos agentes envolvidos em exposição no ambiente de trabalho, e quase todos são capazes de produzir efeitos adversos à saúde sob alguma condição de exposição. Por exemplo, alguns agentes podem ter efeitos sistêmicos reversíveis, alguns podem ser irritantes e outros podem ser carcinogênicos⁴¹.

Os primeiros estudos sobre a saúde ocupacional aconteceram no século XVII por Bernardino Ramazzini fez, referindo-se a "micção sangrenta" e doenças "trabalhadores que trabalham em pé", falando de construções pintores na sua obra "*de morbis Artificum diatribe*"⁴².

Em 1895, Ludwig Rehm relatou casos de câncer da bexiga em trabalhadores de uma fábrica na Alemanha. Esta observação levou a estudos semelhantes em muitos outros países e o reconhecimento da causalidade de aminas aromáticas no câncer de bexiga. A Organização Internacional do Trabalho (OIT) disse em 1921 que a benzidina e naphthylamine eram substâncias cancerígenas e lançou o primeiro alerta sobre o risco a exposição ocupacional. Em 1970, 36 mortes foram verificadas em trabalhadores da Indústria Piemontese dei Colori di Anilina (IPCA) na Itália⁴³.

A exposição ocupacional a agentes carcinógenos como aminas aromáticas (benzidina, 4-aminobifenilo, 2- nafilamina) policíclicos aromáticos hidrocarbonetos e hidrocarbonetos clorados, é visualizado como segundo fator de risco mais importante para o câncer de bexiga⁴⁴. Aproximadamente 20% dos casos de CaB são relacionados a exposição citada acima, principalmente em áreas industriais, de pintura, tintura, metal e produtos petrolíferos. Segundo

Samniac et al, há um aumento estatisticamente significativo no número de homens operadores de máquinas de impressão. O risco não depende apenas do tipo de carcinógenos e tempo de sua exposição do profissional ao agente causador, mas também a suscetibilidade individual ao câncer ^{45,46}.

O polimorfismo genético envolvendo genes de metabolização pode contribuir para o aumento da suscetibilidade individual ao câncer de bexiga, por alterar o metabolismo de carcinógenos como as aminas aromáticas e os hidrocarbonetos policíclicos ⁴⁷.

Nilsson et al em estudo caso-controle constataram que a exposição a óleos, lubrificantes, graxas ou outros compostos que podem aderir a superfície da pele causam estresse oxidativo do DNA, sugerindo que uma absorção dérmica desses carcinógenos podem levar ao desenvolvimento de câncer. Poeiras metálicas, barro, argila, vidro e indústrias de processamento de pedras têm sido sugeridos como agentes em potencial para o desenvolvimento do CaB ⁴⁷.

Estudo realizado em Iowa nos Estados Unidos da América (EUA), demonstrou que indivíduos empregados há 10 anos ou mais em ocupações de risco tem 95% a mais de chance de adquirir um câncer de bexiga urinária que outros expostos aos mesmos agentes por um curto espaço de tempo. Outro dado importante foi o aumento significativo de câncer de bexiga entre profissionais da área de saúde, esse dado foi sugerido devido ao sedentarismo ou pouca atividade física, diminuição da frequência miccional que pode levar a retenção urinária e aumento do tempo de exposição da urina nas paredes da bexiga ⁴⁷.

Segundo Brownson et al, foi estimado uma potencial associação entre motoristas e o CaB nas últimas décadas, pois os mesmos gastam várias horas do dia juntos a fontes de poluição no ar que contêm diversos agentes cancerígenos. Ainda no mesmo estudo foi descrito um risco elevado de CaB em zeladores expostos ao contato com produtos de limpeza e mulheres brancas que trabalham no serviço doméstico^{48,49}.

Não há dados exatos sobre o risco no uso de tinturas para cabelo. Nomikos et al, em um estudo caso-controle não encontrou nenhuma relação entre a pintura do cabelo e o CaB em mulheres^{50,51}.

Embora mais de 40 ocupações diferentes têm sido associadas a um aumento no risco de desenvolver CaB, os resultados são inconsistentes. Até o momento, apenas algumas profissões foram devidamente associadas ao aumento de chance de desenvolver o câncer, porém permanece a incerteza sobre o mesmo risco de outras profissões^{52,53}.

Apesar dos esforços consideráveis para investigar a ocupação e a relação com o risco de desenvolver o CaB, muitas associações relatadas não foram encontradas de forma consistente⁵⁴. Além disso, os riscos a exposição ocupacional tem mudado ao longo do tempo e diferem daqueles que foram estudados inicialmente e também de população para população, por isso permanece a necessidade de determinar se certas profissões ainda oferecem risco de exposição, identificar novas profissões de alto risco e qual o comportamento da doença nos pacientes expostos⁵⁵.

Devido ao aumento das taxas de incidência de CaB no Brasil e a falta de estudos envolvendo o risco de exposição ocupacional e o câncer de bexiga, vimos a necessidade de um estudo não só para identificar quais são essas profissões mas como a exposição pode influenciar o curso da doença após sua instalação. Assim teremos informações relevantes para o Sistema Único de Saúde no Brasil através da identificação da dimensão do problema, incluindo o perfil de gravidade dos quadros, e se é possível identificar grupos mais vulneráveis e com maiores necessidades de cuidados.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Identificar se há associação entre a exposição ocupacional e o desenvolvimento e potencial biológico no diagnóstico inicial do câncer de bexiga. E esclarecer as profissões mais expostas.

2.2 Secundário

Correlacionar a presença da exposição ocupacional e o tempo de exposição com os seguintes fatores prognósticos para câncer de bexiga:

- Estádio tumoral
- Grau da lesão
- Numero de lesões
- Recidiva e progressão

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foi realizado um estudo de prognóstico de caráter transversal com 200 pacientes diagnosticados com CaB comprovado através de resultado anatomopatológico após a submissão ao tratamento cirúrgico por RTUB no Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) no período de 2011 a 2013. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo (Anexo A) e recebeu bolsa auxílio pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Anexo B).

Os pacientes foram selecionados durante o atendimento no 4ª andar do ambulatório cirúrgico no ICESP. O objetivo do estudo era apresentado pela pesquisadora aos pacientes, que após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo C), era preenchido o formulário contendo dados ocupacionais, demográficos e sócios culturais. Este formulário foi elaborado com o auxílio de um médico e estatístico (Anexo D).

O levantamento das demais variáveis como: anatomopatológico, recidiva e progressão foram feitas por meio de consulta ao prontuário após o procedimento cirúrgico, e quando necessário foi realizado contato telefônico para demais esclarecimentos. A mesma sequência para aplicação do formulário foi realizada para todos os pacientes assim como a coleta, feita pelo mesmo pesquisador.

Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo 1 representa aqueles sem profissões previamente relacionadas ao risco de câncer de bexiga. Grupo 2 representa os pacientes em risco devido a profissões ou atividades que exponham os mesmos a produtos químicos carcinogênicos. A classificação das profissões foi feita com base na revisão da literatura. Estratificamos as ocupações relatadas pelos pacientes segundo o nível de risco de Paiorn e col e descrito na tabela 3.

Tabela 2. Descrição das profissões de acordo com o nível de risco

Grupo Ocupacional	Nível de risco
Fábrica de Borracha	Muito Alto
Indústria Têxtil (tecelagem)	Muito Alto
Indústria de couro ou curtimento de couro	Alto
Indústria	Moderado
Cabeleireiros	Moderado
Trabalhadores de impressão e gráfica	Moderado
Ferro e / ou aço trabalhadores de fundição	Moderado
Combustão ou fuligem de carvão	Moderado
Exaustão do motor diesel	Moderado
Metalúrgicos ou expostos a óleos e fluidos	Moderado
Pintor	Moderado
Agricultor ou fábrica de pesticidas	Moderado
Trabalhadores de limpeza	Moderado

3.2 Critérios de Inclusão

Os pacientes selecionados apresentavam todos os seguintes critérios de inclusão.

- ✓ Concordância em TCLE
- ✓ Maior de 18 anos
- ✓ Câncer de Bexiga comprovado após exame anatomopatológico

3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes com as seguintes características.

- ✓ Pacientes que não foram submetidos a tratamento cirúrgico no ICESP
- ✓ Pacientes que apresentaram cistite crônica no anatomopatológico
- ✓ Pacientes que não conseguiram responder ao formulário integralmente

3.5 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas através do *software* SPSS 19.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, EUA) e o STATA, versão 12 (Stata Corp., College Station, TX, EUA). A estatística descritiva (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) foi utilizada para caracterização dos pacientes nos

grupo. As variáveis contínuas, divididas nos dois grupos foram comparadas através dos testes T e Mann-Whitney (para variáveis com distribuição normal). As variáveis categóricas foram avaliadas através do teste qui-quadrado.

Um valor de p inferior ou igual a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para todos os cálculos.

Para estimar o risco de T2 e alto grau associado a fatores selecionados, foram calculados *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) usando análise de regressão logística não condicional. As variáveis com $p < 0,20$ foram incluídas nos modelos multivariados e foram selecionados por meio de regressão *backward*.

4 RESULTADOS

O texto do presente capítulo expõe o conjunto de dados, sendo os achados com associação estatística significativa ($p < 0,05$) ou com tendência a tal associação ($p < 0,05 < p < 0,1$) analisando mais detalhadamente mediante confecção de tabelas.

Dos 200 pacientes que compõem essa série de casos 134 (67,0%) são do gênero masculino e 66 (33,0%) do sexo feminino. A idade mínima na cirurgia foi 65 anos e a máxima 92 anos, sendo a média de 67,7 e a mediana de 65 anos.

Na Tabela 3 temos a descrição dos dados demográficos dos pacientes do nosso estudo. Quando comparada a média de idade pelo teste T – Student não encontramos diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p = 0.950$). Também não há diferenças significativas nas proporções de gêneros para os dois grupos ($p = 0.260$). Não foi encontrado significância nas proporções de tabagistas ($p = 0.798$), antecedentes pessoais ($p = 0.263$) e escolaridade ($p = 0.785$) entre os dois grupos.

Tabela 3. Dados demográficos dos pacientes avaliados.

	Grupo 1	Grupo 2
Média da Idade (anos)	67	67.7
Gênero		
Masculino	62 (71.3%)	72 (63.7)
Feminino	25 (28.7%)	41 (36.3%)
Escolaridade		
Não-Alfabetizados	24 (27.6%)	80 (70.8%)
Alfabetizados	63 (72.4%)	33 (29.2%)
Tabagismo		
Não fumante	19 (21.8%)	23 (20.3%)
Ex- fumante	49 (56.3%)	69 (61.1%)
Fumante	19 (21.8%)	21 (18.6%)
Antecedentes		
Familiares		
Não	35 (40.7%)	51 (59.3%)
Sim	55 (48.7%)	58 (51.3%)

Quando relacionamos a presença ou não de sintomas, utilizando o teste qui-quadrado foi encontrado uma significância para achado incidental ($p=0.008$) para o grupo 1. Já os sintomas de disúria ($p<0.001$), polaciúria ($P<0.001$), urgência ($p=0.011$), nictúria ($p=0.001$) e Infecção do trato urinário (ITU) ($p=0.025$), todos foram estatisticamente significantes para o grupo com risco de exposição. No grupo classificado com presença de exposição não foram

encontradas diferenças na proporção de hematúria ($p= 0.166$) e retenção urinária ($p=0.104$) para os dois grupos. (Tabela 4).

Tabela 4. Dados clínicos dos pacientes avaliados.

	Grupo 1	Grupo 2	OR
Incidental			4.360
Não	75 (86.2%)	109 (96.5%)	
Sim	12 (13.8%)	4 (3.5%)	
Hematúria			
Não	17 (16.9%)	14 (12.4%)	
Sim	70 (80.5%)	99 (87.6%)	
Disúria			4.578
Não	66 (75.9%)	46 (40.7%)	
Sim	21 (24.1%)	67 (59.3%)	
Polaciúria			3.066
Não	24 (27.6%)	80 (70.8%)	
Sim	63 (72.4%)	33 (29.2%)	
Urgência			2.438
Não	73 (83.9%)	23 (20.3%)	
Sim	77 (68.1%)	36 (31.9%)	
Nictúria			2.949
Não	72 (82.8%)	70 (61.9%)	
Sim	15 (17.2%)	43 (38.1%)	
ITU			5.050
Não	85 (97.7%)	101 (89.4%)	
Sim	2 (2.3%)	12 (10.6%)	

Quando avaliamos os grupos co- relacionando ao anatomopatológico obtido a partir da RTU de bexiga ou CR não encontramos significância quanto ao grau ($p= 0.402$), quantidade de lesões ($p= 0.970$), tamanho das lesões ($p = 0, 097$), nesse caso o p é menor que 0,10, podemos falar de uma tendência do grupo de profissão de risco ter uma proporção maior de lesões > 3 .

Já quando relacionamos os grupos com o estadiamento anatomopatológico encontramos diferenças significativas nas proporções de pT entre os dois grupos de profissão ($p = 0,008$).

Procurando qual tipo de pT difere entre os dois grupos de profissão, temos os seguintes resultados: o grupo sem Profissão de Risco possui uma proporção significativamente maior de pTa ($p = 0,002$), não encontramos diferenças significativas pT1 entre os dois grupos de profissão ($p = 0,068$) e o grupo com Profissão de Risco possui uma proporção significativamente maior de pT2 ($p = 0,037$) (Tabela 3). Calculando a razão de chances de ter pT2 contra pTa, quem tem Profissão de Riso tem 3,249 vezes mais chance de ter pT2 em relação a pTa (com $p = 0,014$).

Tabela 5. Dados Anatomopatológicos

	Grupo 1	Grupo 2
Quantidade de lesões		
<= 3	68 (81.0%)	16 (19.0%)
>3	88 (80.78%)	21 (19.3%)
Tamanho da lesão		
<= 3	53 (65.4%)	28 (34.6%)
>3	56 (53.3%)	49 (46.7%)
pT		
pTa	58 (66.7%)	51 (45.1%)
pT1	22 (25.3%)	42 (37.2%)
pT2	7 (8.0%)	20 (17.7%)
Grau		
Baixo	19 (21.8%)	68 (78.2%)
Alto	23 (20.4%)	90 (79.6%)

Considerando agora apenas os pacientes que tem risco de exposição ocupacional relacionamos o tempo de exposição aos achados de anatomopatológicos usando o teste de Mann-Whitney e kruskal-Wallis (no caso em que foram avaliados entre três grupos), não encontramos diferenças na quantidade de lesões ($p=0.743$), tamanho das lesões ($p=0.323$), pT (0.169). Já quando relacionamos o grau da lesão, aqueles que apresentaram lesão de alto grau mostraram valores de tempo de exposição maiores, média de 28 anos, do que quem em lesão de baixo grau ($p=0.016$).

Fazendo uma regressão multinominal logística, colocamos os fatores preditores para pT2 versus que não é pT2 (pTa e pT1) com as seguintes variáveis: presença de profissão de risco, tempo de exposição, tamanho da lesão, quantidade de lesões, tabagismo. As variáveis preditoras para pT2 são profissão de risco (2.803 vezes mais chance de pT2) e tamanho da lesão >3 cm (3.508 vezes mais chance) (Tabela 6).

Tabela 6. Preditores para pT2 x Não pT2

	p	OR
Profissão de Risco	0.46	2.803
Tamanho da Lesão	0.10	3.508

Através de regressão logística utilizando o programa STATA selecionamos as variáveis que apresentavam $p < 0.20$ para verificar os preditores para Alto Grau, as seguintes variáveis foram analisadas: sexo, idade, tempo de exposição, disúria, polaciúria, tabagismo e álcool. Verificamos que os preditores para alto grau no modelo final são tempo de exposição ($p=0.001$ e $OR = 4.276$) e polaciúria ($p= 0.053$) (Tabela 7).

Tabela 7. Preditores para tumores de alto grau

	p	OR
Tempo de exposição	0.001	4.276
Polaciúria	0.053	1.824

5 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou associar entre exposição ocupacional no diagnóstico inicial ao desenvolvimento e potencial biológico do câncer de bexiga, demonstrando que aqueles indivíduos expostos ao risco ocupacional possuem três vezes mais chances de desenvolver tumores invasivos e doença e de alto grau. Esses achados chamaram nossa atenção por serem descritos pela primeira vez na literatura.

A exposição ocupacional é a principal causa de câncer de bexiga, perdendo apenas para o tabagismo. Segundo o manual "Registros Hospitalares de Câncer - Planejamento e Gestão"⁵⁶, a variável "ocupação", no Sistema de Informações dos Registros Hospitalares de Câncer (SisRHC), se refere à atividade na qual uma pessoa economicamente ativa trabalha ou trabalhou (nos casos de aposentados ou desempregados). A ocupação principal é registrada e corresponde à atividade que o paciente desempenhou por mais tempo, desde que não exista intervalo de tempo superior a dez anos entre o encerramento da referida atividade e a data atual ou da aposentadoria no caso de inativos⁵⁸.

Mais de 40 ocupações foram identificadas como sendo de alto risco dentre elas as de maior risco para câncer de bexiga estão relacionadas com a indústria de ferro, aço, corantes e couro, mineração, seringueiros, pintores, agricultores, cabeleireiros, motoristas e profissionais em contato com substâncias explosivas⁵⁸. Com intuito de estratificar estas profissões em grupos de risco, Paiorn e col através de revisão da literatura classificaram as profissões como muito alto, alto e moderado risco para exposição ocupacional.

Nesse estudo profissionais da indústria da borracha e corantes foram classificados como risco muito alto, profissionais da indústria de couro, alumínio e ferro como risco alto e cabeleireiros, indústria plástica, indústria química, metalúrgicos, pintores, mecânicos, motoristas, agricultores, limpeza, policiais e pesticidas como risco moderado. Baseado nesta classificação distribuímos as profissões associadas ao risco em nossa análise conforme descrito na tabela 3⁵⁹.

Os principais produtos químicos descritos na literatura como relacionados à carcinogênese da bexiga incluem beta-naftilamina, benzidina, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH), 4-Aminobifenilo, alumínio e seus componentes, auramine, beta-naftilamina e carvão gaseificado⁶⁰.

Observou-se predominância do gênero masculino na população estudada (M:F de 134 x 66), provavelmente devido à maioria dos cargos descritos como de risco ser encontrados em nosso centro sejam ocupados por homens. Mas apesar dessa diferença não foi encontrada significância estatística com relação ao sexo em nosso estudo e na literatura. Não podemos, portanto, determinar evidência científica que liga o sexo com a maior sensibilidade para desenvolver câncer de bexiga secundária à exposição no local de trabalho.

A faixa etária dos pacientes no momento do diagnóstico variou de 65 a 90 anos tendo uma média mais de 60 anos para ambos os grupos. De acordo com estudos recentes, quase 90% dos pacientes com câncer de bexiga apresenta mais de 55 anos, sugerindo que exposições ocupacionais têm períodos de latência antes da doença se manifestar⁶².

O tabagismo é o fator de risco mais bem estabelecido no desenvolvimento do câncer de bexiga e está envolvido na etiologia de aproximadamente 50% de todos os casos⁶². Quando cruzamos os dados de sobre fumantes e não fumantes e presença ou não de profissão de risco, não foi encontrada nenhuma significância estatística. A literatura científica também não descreve nada a respeito dessa associação.

A apresentação clássica do câncer de bexiga é indolor, hematúria macroscópica ocorre em 80 a 90% dos casos⁶³. Uma pequena porção dos pacientes apresenta sintomas urinários irritativos como disúria, urgência, nictúria e polaciúria. Outro achado importante não descrito anteriormente na literatura diz respeito à presença de sintomas urinários irritativos. Em nosso trabalho demonstramos que pacientes do grupo profissionalmente exposto apresentaram proporção significativamente maior de sintomas urinários irritativos, quando comparado ao grupo não exposto. Como atualmente há uma grande proporção de casos atribuídos a ocupação, a obtenção pelo médico da história ocupacional é muito valiosa para auxiliar no diagnóstico.

No presente trabalho a média de tempo de exposição foi de 25 anos e ao compararmos o tempo de exposição com o grau do tumor podemos constatar pacientes que apresentaram tumores de alto grau possuíam maiores valores de tempo de exposição, cada ano a mais aumenta em 1,043 vezes quando comparado a quem tem um ano a menos. De acordo com dados da literatura a latência após o início da exposição a uma substância carcinogênica para a bexiga está estimada entre 14 e 26 anos⁶⁴. Na maioria dos casos, os tumores uroteliais aparecem após a idade de 60 anos⁶⁵.

Apesar das importantes considerações práticas acima, nosso estudo apresentou, no entanto algumas limitações como o viés de memória e o nível escolaridade dos pacientes atendidos na nossa instituição, esses fatores dificultavam a resposta ao questionário e o entendimento e muitas vezes a aceitação em participar do estudo limitando bastante o “n” final. A falta de um grupo controle que foi proposto inicialmente, mas devido à logística e outros fatores não foi possível a coleta de dados. A ausência de tumor após o procedimento cirúrgico e a falta de informação sobre recidiva e progressão da doença devido à perda de seguimento, visto que alguns pacientes não residiam no estado de São Paulo e após o procedimento cirúrgico retornavam aos seus estados de origem também contribuíram para diminuir o numero de pacientes.

O estudo também obteve muitos pontos positivos, pois foi realizado de forma prospectivo em um grande centro com grande fluxo de pacientes. Através desse estudo também foi iniciado outro projeto pilotos sobre o tema. Aspectos importantes e inéditos do nosso estudo incluem uma diferença significativa na proporção de tumores de alto grau entre os dois grupos, ou seja, os pacientes que apresentam exposição ocupacional possuem três vezes mais chances de desenvolver tumores invasivos quando comparados ao grupo sem exposição. Outro achado original está relacionado ao tempo de exposição comparado ao grau histológico do tumor, constatamos os pacientes que possuíam mais tempo de exposição apresentaram maior incidência de tumores de alto grau.

De acordo com dados da literatura internacional, o rastreio do câncer de bexiga na população em geral não é recomendada, devido, em particular, a

baixa prevalência da doença⁶⁶. Além disso, nenhum estudo foi conduzido contando com uma amostra suficientemente grande de indivíduos para avaliar a relevância do rastreio em populações de alto risco⁶⁶.

No entanto um estudo publicado recentemente analisou o conhecimento dos fatores de risco para câncer de bexiga em pacientes que sobreviveram ao tratamento na Holanda, os resultados mostraram que apenas 20% dos pacientes relataram conhecer alguma causa para o desenvolvimento do seu câncer, as explicações mais relatadas foram: fumantes (10%), hereditariedade (2%) e apenas 7% dos pacientes acreditavam que exposição ocupacional pode ter causado sua doença, apenas 8% dos pacientes profissionalmente expostos mencionaram esse fator como causa. O conhecimento dessas informações pode fornecer informações valiosas para prevenção, especialmente no que diz respeito aos fatores modificáveis que estão sob o controle dos pacientes. A consciência sobre a associação de tais fatores de risco com a doença pode ajudar para mudar a realidade do paciente e o prognóstico da doença⁶⁷.

É sabido que o tumor invasivo de bexiga tem alta agressividade e significativa mortalidade, que justificam este e outros estudos para melhor definir os fatores de risco envolvidos e formas de prevenção primária, como redução dos riscos ocupacionais.

6 CONCLUSÃO

Pacientes com que apresentam risco de exposição ocupacional podem apresentar uma maior frequência de sintomas urinários no diagnóstico inicial e doença invasiva de alto grau quando comparados ao grupo de pacientes que não apresentam risco de exposição. Portanto populações de risco podem apresentar grandes benefícios com o rastreamento para o câncer de bexiga.

Anexo A – Termo de Aprovação da CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0558/11

Título: "OCUPAÇÃO E EXPOSIÇÃO COMO FATORES DE RISCO NO DESENVOLVIMENTO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE BEXIGA: ESTUDO NO BRASIL"

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio

Pesquisador Executante: Sanarely Pires Adonias

Co-autores: Sabrina Reis, Dr. Daher Cezar Chade, Dr. Alexandre Crippa Sant'Anna

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: CIRURGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão datada de 31/08/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 01 de Setembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
Fone: 55 11 3069-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnf.usp.br

Anexo B – Aprovação FAPESP

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo : 2011/50600-9
Data impressão: 04/10/2011 20:42:29
Folha : _____
Volume : _____
Rubrica : _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TERMO DE OUTORGA E ACEITACAO DE AUXÍLIOS

PROCESSO 2011/50600-9

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.

1.OUTORGADO:	MARCOS FRANCISCO DALL OGLIO CPF: 439.543.590-49 RG: 3029483637
2.Correspondência:	RUA PROFESSOR JOAO MARINHO, 73 - VILA MARIANA, SAO PAULO/SP, CEP 04007010 MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.BR
3.Instituição Sede:	FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP
4.Projeto de Pesquisa:	OCUPACAO E EXPOSICAO COMO FATORES DE RISCO NO DESENVOLVIMENTO E PROGNOSTICO DO CANCER DE BEXIGA: ESTUDO RETROSPECTOVO NO BRASIL.
5.Linha de Fomento:	AUXILIO PESQUISA - REGULAR
6.Área / Subárea:	MEDICINA CIRURGIA
7.Coordenação:	SAUDE I
8.Período da Vigência:	01/10/2011 a 30/09/2013
9.Relatórios Científicos:	30/09/2012, 30/10/2013
10.Prestações de Contas:	30/09/2012, 30/10/2013

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....
..
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : .....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
.....BAIRRO:.....CIDADE:.....
..CEP.....TELEFONE:DDD(.....).....
...
-

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Ocupação e exposição como fatores de risco no desenvolvimento e prognóstico do câncer de bexiga: Estudo no Brasil
PESQUISADOR : Marcos Francisco Dall'Oglio
CARGO/FUNÇÃO: Chefe do departamento de Uro-Oncologia INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 84860
UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Uro-oncologia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Você está sendo convidado a participar deste projeto que tem como objetivo avaliar os fatores de risco e ocupacionais associados ao câncer de bexiga. O senhor (a) já foi tratado por esta doença em nosso hospital, e agora pedimos a sua colaboração em responder um questionário sobre seus hábitos de vida. O senhor (a) não terá que fazer nenhum procedimento adicional. Será aplicado um questionário com informações a respeito da sua ocupação e hábitos socioeconômicos. Não há desconforto nem risco para o senhor (a) em participar deste estudo. Não há benefício direto para o senhor (a). Trata-se de estudo epidemiológico, e somente ao final do estudo poderemos dizer se conseguimos benefícios futuros para a população de um modo geral, no sentido de prevenção de hábitos de risco para o desenvolvimento desta doença. Não há procedimentos alternativos.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Marcos Francisco Dall'Oglio** que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Eneas de Carvalho de Aguiar, 255, 7º andar, sala 710F. Telefone(s) 3069-8080. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo” Ocupação e exposição como fatores de risco no desenvolvimento e prognóstico do câncer de bexiga: Estudo no Brasil”

Eu discuti com o Dr. **Marcos Francisco Dall’Oglio** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo D – Questionário

8 REFERÊNCIAS

---

1. FERLAY, J. et.al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, Genève, v. 136. n.5,p. 359-386, 2015.
2. Association of Urology. 242–243. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed May 6, 2012
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro 2015.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62 10-12.
5. Siegel R.L, Miller KD, Jemal, A. “Cancer statistics, 2016”. *CA Cancer J Clin* 66(1): 7-30.
6. Maximilian Burger a, James W.F. Catto b, Guido Dalbagni, H c. et all. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. 2012. European
7. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer. Meta- analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005;48:202-5.
8. Consentino M, PalouJ, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villacencio-Mavirch H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*. 2012. Doi: 10.1007/s00345-012-0877-2.
9. Babjuk M, Oosterlink W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol*. 2011;59:997-08.
10. Goessl C, Knispel HM, Millar K et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997; 157(2);480-1.

11. Kuth KH, Schellhammer PF, Okajima E. et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995;2(Suppl 2):8-22.
12. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter and renal pelvis. *Eur Urol* 2004;45(3):257-66.
13. Abou-El-Ghar ME, El-Assmy A, Refaie HF, El-Diasty T. Bladder cancer: diagnosis with diffusion-weighted MR imaging in patients with gross hematuria. *Radiology*. 2009;251:415-21.
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, UK: International Union against Cancer; Wiley-Blackwell; 2010.
15. Kishi K, Hirota T, Matsumoto K, Kakizoe T, Murase T, Fujita J. Carcinoma of the bladder: a clinical and pathological analysis of 87 autopsy cases. *J Urol*. 2005; 125:36-9.
16. Sylvester R, Van der Meijden A, Witjes JA et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):90-107.
17. Brausi M, Collette L, Kurth K et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41(5):523-31.
18. Cho KS, Seo HK, Joung JY et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 2009;182(6):2625-31.
19. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):60-70.

20. Thalmann GN, Sermier A, Rentsch C, Möhrle K, Cecchini MG, Studer UE. Urinary Interleukin-8 and 18 predict the response of superficial bladder cancer to intravesical therapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2000 Dec;164(6):2129-33.
21. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HC, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette – Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000; 163:124-9.
22. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS. Multicenter Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *European Association of Urology.* 2014 Sep 23. pii: S0302-2838(14)00893-8.
23. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006. 118:3030-44.
24. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. the updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 55:815-25.
25. Agudo A, Bonet C, Travier N, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol* 2012;30:4550–7. New York: Oxford University Press; 2006.
26. Silverman DT, Devesa SS, Moore LE, Rothman N. Bladder cancer.
27. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P et al. FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42(2):167-74.
28. Youssef RF, Lotan Y. Predictors of outcomes of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2010;105:608-13.
29. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006; 118:3030-44.

30. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:155–64.
31. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234–41.
32. Zlotta AR, Roumeguere T, Kuk C, et al. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;102:6–31.
33. -Closas M, Murta-Nascimento C, et al., for Spanish Bladder Cancer Study investigators. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *Eur Urol* 2010;57:283–92.
34. Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP, et al. Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect* 2007;115:1569–72.
35. - - chner FL, et al. Fluid and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011;128:2695–708.
36. INSTITUTION BRITISH STANDARDS. Guide to implementing a health & safety management system, BS OHSAS 18001. United Kingdom: BSI, 2007.
37. INSTITUTION BRITISH STANDARDS. Occupational health & safety system - Guide, BS 8800:1996. Committee HS/1. . United Kingdom: BSI, 1996.
38. GARDINER, K.; HARRINGTON, J.M. Occupational Hygiene. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005. Massachusetts, USA.
39. PEREIRA, S.D. Conceitos e definições da saúde e epidemiologia usados na Vigilância Sanitária. Centro de Vigilância Sanitária – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2007.
40. ANJOS, A.M.; et. al. Introdução à higiene ocupacional. São Paulo: Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO, 2004. Cap.2, Conceitos básicos. p. 43-65.

41. MENDES, R. Patologia ao Trabalho. 2ª edição, São Paulo: Atheneu, 2007. Cap.6, Detecção de agravos à saúde relacionados com o trabalho e o uso gerencial da informação. p. 232-298.
42. Revista Cubana de Salud y Trabajo 2012; 13(3):45-52.
http://bvs.sld.cu/revistas/rst/vol13_3_12/rst07312.htm.
43. González CA. Ocupación, trabajo, café, y cáncer de vejiga en la Comarca del Maresme. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 1983.
44. Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010;102:1428–37.
45. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, et al. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med* 2008;65:347–53.
46. Koutros S, Silverman DT, Baris D, et al. Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England Bladder Cancer Study. *Int J Cancer* 2011;129:2894–904.
47. Ros MM, Gago-Dominguez M, Aben KK, et al. Personal hair dye use and the risk of bladder cancer: a case- control study from The Netherlands. *Cancer Causes Control* 2012;23:1139-48.
48. Boffetta P. tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2008; 42(218 suppl):45-54.
49. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniolo M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J cancer*. 2008; 122:155-64.
50. Nomikos M, Pappas A, Kopaka ME, Volanaski I, Stavrakakis G, et al. urothelial carcinoma of the Urinary Bladder in Yong adults: Presentation, clinical behavior and outcome. *Adv Urol*. 2011; 2011:480738.
51. Du XL, Lin CC, Johnson NJ, Altekruse S. Effects of individual-level socioeconomic factors on radical disparities in cancer treatment and survival: findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-2003. *Cancer* 2011;117:3242-51.

52. Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(218 suppl):58-63.
53. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M. Occupational risk factors for bladder cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol*. 1994;140:1061-80.
54. Bulbulyan MA, Ilychova SA, Zahm SH, Astashevsky SV, Zzridze DG. Cancer mortality among in the Russian printing industry. *Am J Ind Med*. 1999;36:166-171.
55. Hou L, Lee WJ, Rusiecki J, Hoppin JA, Blair A, Bonner MR, Lubin JH, Samanic C, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MC. Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology* 2006, 17:302-7.
56. Friesen MC, Costello S, Eisen EA. Quantitative exposure to metalworking fluids and bladder cancer incidence in a cohort of autoworkers. *Am J Epidemiol*. 2009;169(12):1471–1478.
57. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27(3):295 e 300.
58. Figueroa JD, Koutros S, Colt JS et al. Modification of Occupational Exposures on Bladder Cancer Risk by Common Genetic Polymorphisms. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Sep 14;107(11).
59. Pairon JC e colaboradores. Medical follow-up for workers exposed to bladder carcinogens: the French evidence-based and pragmatic statement. *BMC Public Health*. 2014 Nov 6;14:1155.
60. Cassidy A, Wang W, Wu X, Lin J. Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation. *BMC Cancer*. 2009 Dec 15;9:443.
61. Smith ND, Prasad SM, Patel AR, Weiner AB, Pariser JJ, Razmaria A, Maene C, Schuble T, Pierce B⁵, Steinberg GD³ Bladder Cancer Mortality in the United States: A Geographic and Temporal Analysis of Socioeconomic and Environmental Factors. *J Urol*. 2016 Feb;195(2):290-6
62. Stroff, J., Garland, J., Moadel, A., Fleshner, N., Hay, J., Cramer, L. et al. Cigarette smoking patterns in patients after treatment of bladder cancer. *J Cancer Educ*. 2000; 15: 86–90
63. Mossanen M, Gore JL. The burden of bladder cancer care: direct and indirect costs. *Curr Opin Urol* 2014;24(5):487e91.

64. Anastasiou, I., Mygdalis, V., Mihalakis, A., Adamakis, I., Constantinides, C., and Mitropoulos, D. Patient awareness of smoking as a risk factor for bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42: 309–314.
65. Mossanen, M. and Gore, J.L. The burden of bladder cancer care: direct and indirect costs. *Curr Opin Urol*. 2014; 24: 487–491.
66. Crivelli, J.J., Xylinas, E., Kluth, L.A., Rieken, M., Rink, M., and Shariat, S.F. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2014; 65: 742–754.
67. Westhoff E, Maria de Oliveira-Neumayer J, Vrieling A, Kiemeny LA. Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: new evidence and a literature overview. *Eur J Cancer*. 2016 Apr 25;60:136-145.

APÊNDICES

Congressos

1. ANNUAL MEETING OF AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION.

2012

“Occupational Risk for Inical Bladder Cancer Diagnosis in Brasil”

2. Congresso Brasileiro de Urologia 2011, 2013 e 2015

“Ocupação e exposição como fatores de risco no desenvolvimento e prognóstico do câncer de bexiga: Estudo no Brasil”