

**ELIANE MARA CESÁRIO PEREIRA MALUF**

**EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA SEVERA:  
UM ESTUDO CASO-CONTROLE REALIZADO NO BRASIL**

**Tese apresentada para a obtenção de título de doutor em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini**

**Co-Orientador: Prof. José Eluf Neto**

**CURITIBA**

**2000**



## PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores Dr. ROBERTO PASSETO FALCÃO, Dr. NELSON SPECTOR, Dra. ELEUSIS RONCONI DE NAZARENO, Dr. VICTOR WUNSCH e Dr. RICARDO PASQUINI sobre a Tese de Doutorado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por **Eliane Mara Cesário Pereira Maluf**, intitulada: “**EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA. UM ESTUDO CASO-CONTROLE NO BRASIL**”.

A Banca Examinadora considerou que a Dra. **Eliane Mara Cesário Pereira Maluf** apresentou trabalho adequado para Tese de Doutorado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Conceito “**A**”, correspondente ao Grau “**AO**”, sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de DOUTOR EM MEDICINA e a publicação da Tese em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 19 de novembro de 1999.

Prof. Dr. Roberto Passeto Falcão

Prof. Dr. Nelson Spector

Profa. Dra. Eleusis Ronconi Nazareno

Prof. Dr. Victor Wunsch

Prof. Dr. Ricardo Pasquini

*Ao Ivan, meu marido, pelo carinho e apoio incondicional.*

*Aos meus filhos, Ivan Júnior e Rafaela, fonte de inspiração em todos os momentos.*

*Aos meus pais, Octávio e Elaine (em memória), pela confiança, carinho e estímulo, sempre presentes e fundamentais para a realização dos meus objetivos.*

## AGRADECIMENTOS

Realizar este trabalho foi extremamente gratificante e transmitiu à minha vida um renovador sentimento de motivação. Expressar, em algumas linhas, a gratidão para com aqueles que compartilharam o árduo trabalho na realização desta pesquisa, não é tarefa simples. Foram alguns anos de dedicação, e é necessário, nesse momento, recordar cada etapa dessa caminhada. Durante esse trajeto, juntaram-se muitas pessoas, sem as quais seria difícil vislumbrar a concretização do estudo.

Gostaria de deixar registrado meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram na realização deste trabalho, e de maneira especial:

- Ao Professor Ricardo Pasquini, orientador deste estudo, pelo respeito e seriedade diante do conhecimento e pela confiança e grande oportunidade recebida.
- Ao Professor José Eluf Neto, co-orientador deste trabalho, pela competência, compromisso, dedicação e valiosos ensinamentos.
- Ao Professor David Kaufman e à pesquisadora Judith Kelly, pela calorosa e enriquecedora recepção, entusiasmo e disposição de ensinar.
- Ao Dr. Murilo Aragão, pela confiança depositada e viabilização de recursos.
- À Marlene Oliveira, pelo compromisso e dedicação que significaram apoio decisivo para a realização desta pesquisa.
- Ao Dr. Marco Antônio Bitencourt, pela competência, paciência e apoio contínuos.
- Ao Professor Cesar Victora, pela atenção e incentivo na etapa de elaboração do projeto.
- À Dr.<sup>a</sup> Graça Dantas de Oliveira, diretora do laboratório Merck-Sharp-Dohme, pelo recurso recebido.

- À Vitória Aparecida de Oliveira, pela importante colaboração na codificação das doenças.
- Aos digitadores, Rogério Ferreira de Lara e Arleide Cristiane F. Santos, pelo trabalho primoroso.
- Ao estatístico, Marcelo Edmundo Alves Martins, pela dedicação e apoio em vários momentos do desenvolvimento do estudo.
- À Dr.<sup>a</sup> Mara Albonei Pianowski, pela preciosa colaboração, incentivo e amizade.
- Aos alunos do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Marcelo da Silva, Cláudia Cibele Carneiro Ranzi, Rodrigo Marzagão, André Luis Andrade Justino, Ezequiel Milani Machado, Adriana Purcote, Anelise Maria Klase, Roberto de Almeida Guedes, Edson Luis Andrade Justino, Luis Fernando Bonaroski, Amber Tanaka, André Vianna, Fábio Alexandre Bueno, Fabrício Pamplona, Ronei Rodrigo Rorato, pela participação na coleta de dados e revisão bibliográfica, e pelo interesse sempre demonstrado.
- Aos médicos e demais profissionais de saúde de diversos estados brasileiros, Aguinaldo Bonalumi Filho, Rogério S. Barros, Luciana Guirello Meire Uchôa Amaro, Marizilda Martins Gavriloff, Rosilda Maurício Santos, Maria do Socorro Costa de Almeida, Isabella Chagas Samico, Vânia Christina M. Teixeira, Patrícia Oliveira Menezes, Patrícia Vieira dos Santos, Raimunda Sulene Barros Cavalcante, Eleuse de Britto Guimarães, Charles Alain Cordova Pinto, Maria do Socorro Costa de Almeida, Christiane Simões Coelho Wenck, Maria do Socorro Costa de Almeida, Goiaci da Silva Cunha, Graça Overal, Suzane Serruya, Ana Cristina Lima da Cruz, Ana Maria Cavalcante e Silva, Maria Goretti de Castro Dias, Márcia Maria Fonseca Barreto, Teresa Cardoso, Roque Rui Casaroto, Zulmira Hartz, Francisca Angélica Silva, Carla Diniz Maciel, David José Philippsen, Reginaldo José Andrade, Denise Akemi

Mashima, José Koehler, Telesmar Antonio Gewehr, Paulo M. Guirello, pela valiosa colaboração na fase de coleta de informações.

- À Antônia Schwinden, pelo entusiasmo com que participou da etapa de correção do texto.
- À professora Lígia Leindorf Bartz Kraemer, pelo auxílio prestado na revisão das referências bibliográficas.
- A todos os funcionários do ambulatório do serviço de Transplante de Medula Óssea, do Hospital de Clínicas da UFPR, pela paciência e carinho recebidos.
- Aos amigos do Centro de Epidemiologia da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba, pela oportunidade de convivência e pela amizade sincera que tanto nos energizaram.
- Aos amigos epidemiologistas, Denise Siqueira Carvalho, Maria Stela Parisi, Irene Okabe, Nilton Willrich, Marilisa Lang, Astrid Viola, pela valiosa colaboração em diversas etapas de realização deste trabalho.
- Aos amigos, Vilma Cortes, Elaine A. B. Campos, Elenira Dias Duarte, Denise do Rocio Maier, Márcia Maria Menin, Myriam Scholz Andrade, Valéria Tânia Knapp, Lucia Lemiszka, Gláide Vera de Souza, Márcio Luiz Maciel, Maristela Toratti, Cláudia Aguera, pela amizade e apoio recebidos.
- Ao Dr. Tannus Maluf e Azize Maluf, pelo apoio recebido, para que eu pudesse avançar nessa caminhada.
- Aos pacientes, seus familiares e demais contatos, que participaram das entrevistas, pela compreensão e participação no estudo.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	ix
<b>LISTA DE QUADROS</b> .....	xi
<b>RESUMO</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 HISTÓRICO .....	1
1.2 HISTÓRIA NATURAL .....	2
1.3 INCIDÊNCIA .....	3
1.4 CLASSIFICAÇÃO .....	5
1.5 ETIOLOGIA .....	5
1.6 EVIDÊNCIAS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AAA E OS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO OU ETIOLÓGICOS CITADOS NA LITERATURA .....	7
1.6.1 Condição Socioeconômica .....	7
1.6.2 Infecções .....	8
1.6.2.1 Infecções virais .....	8
1.6.3 Drogas .....	11
1.6.4 Pesticidas .....	19
1.6.5 Solventes e Tintas .....	20
1.6.6 Radiação Ionizante .....	26
1.6.7 Risco Ocupacional .....	27
1.7 ANEMIA APLÁSTICA NO BRASIL .....	28
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	30
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	31
3.1 CASOS .....	31
3.1.1 Definição de Caso .....	31
3.1.2 Critérios de Exclusão .....	32
3.2 CONTROLES .....	32

3.2.1	Controle Hospitalar .....	32
3.2.2	Controle Comunitário.....	33
3.3	ENTREVISTADORES.....	34
3.4	ORGANIZAÇÃO DE FLUXO PARA A COLETA DOS DADOS .....	36
3.5	QUESTIONÁRIO.....	37
3.5.1	Forma de Preenchimento.....	37
3.6	ESTUDO-PILOTO .....	39
3.7	TAMANHO DA AMOSTRA.....	40
3.8	O ESTUDO DA INCIDÊNCIA DA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA .....	40
3.9	ENTRADA E ANÁLISE DE DADOS.....	41
3.9.1	Análise Estatística .....	41
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
4.1	INCIDÊNCIA DA AAA.....	43
4.2	A POPULAÇÃO ESTUDADA .....	43
4.3	CARACTERÍSTICAS DOS CASOS E CONTROLES (COMUNITÁRIOS E HOSPITALARES) .....	45
4.3.1	Idade .....	45
4.3.2	Sexo.....	46
4.3.3	Cor/Raça.....	46
4.3.4	Procedência .....	46
4.3.5	Nível de Escolaridade.....	48
4.3.6	Situação Econômica .....	50
4.4	VIROSES E AAA.....	51
4.5	DROGAS E AAA.....	52
4.5.1	Frequência de Uso de Antiinflamatórios Não Hormonais e Antitérmico (Paracetamol) e AAA.....	56
4.6	PESTICIDAS E AAA.....	57
4.7	EXPOSIÇÃO A SOLVENTES E TINTAS E AAA .....	61
4.8	EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO E AAA.....	63
4.9	OCUPAÇÃO E AAA .....	63
4.10	MODELO FINAL.....	65

4.10.1	Controle Comunitário .....	65
4.10.2	Controle Hospitalar .....	68
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>71</b>
5.1	INCIDÊNCIA DE AAA .....	71
5.2	CONDIÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS .....	73
5.3	VIROSES .....	76
5.4	DROGAS .....	78
5.5	PESTICIDAS .....	84
5.6	TINTAS E SOLVENTES .....	87
5.7	RADIAÇÃO .....	90
5.8	OCUPAÇÃO .....	91
5.9	QUESTÕES METODOLÓGICAS .....	92
5.9.1	Viés de Seleção .....	92
5.9.2	Viés de Informação .....	93
5.9.3	Viés de Confundimento .....	96
5.10	SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES PARA NOVOS ESTUDOS .....	97
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>99</b>
	<b>ANEXO 1 - MANUAL DO ENTREVISTADOR</b> .....	<b>101</b>
	<b>ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DO CASO E CONTROLE HOSPITALAR</b> .....	<b>129</b>
	<b>ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DO CONTROLE COMUNITÁRIO (AUTO- APLICADO)</b> .....	<b>147</b>
	<b>ANEXO 4 - SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÃO SOBRE CASOS NOVOS DE AAA</b> .....	<b>165</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>168</b>

## LISTA DE TABELAS

1	ESTIMATIVA DO TAMANHO DA AMOSTRA (INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%; PODER DE 80%) .....	40
2	INCIDÊNCIA ANUAL DE AAA EM CURITIBA E ESTADO DO PARANÁ - 1997-1998.....	43
3	DIAGNÓSTICOS MAIS FREQUENTES DOS CONTROLES HOSPITALARES, SEGUNDO OS GRANDES GRUPOS DA CID10(1) .....	44
4	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA .....	45
5	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO SEXO .....	46
6	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO COR/RAÇA .....	46
7	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO ÁREA DE RESIDÊNCIA.....	47
8	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO REGIÃO DE PROCEDÊNCIA .....	47
9	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA, SEGUNDO A UNIDADE FEDERADA DE RESIDÊNCIA .....	47
10	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO NÍVEL DE ESCOLARIDADE E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	48
11	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO A VARIÁVEL “SABER LER E ESCREVER” .....	49
12	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO ANOS DE ESTUDO DO CHEFE DA FAMÍLIA E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	50
13	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO RENDA PER CAPITA E ODDS RATIOS ASSOCIADOS.....	50
14	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO ANTECEDENTE DE HEPATITE E DENGUE NOS ÚLTIMOS 12 MESES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS.....	51
15	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO USO DE DETERMINADAS DROGAS NOS ÚLTIMOS 12 MESES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS.....	54
16	FREQÜÊNCIA DO USO DE DICLOFENACO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	56
17	FREQÜÊNCIA DO USO DE PARACETAMOL ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	56
18	FREQÜÊNCIA DO USO DE SALICILATOS ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	57
19	EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS DE USO AGRÍCOLA, VETERINÁRIO E DOMÉSTICO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	57

20	EXPOSIÇÃO A GRUPOS QUÍMICOS ESPECÍFICOS DE PESTICIDAS DE USO DOMÉSTICO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	59
21	FREQÜÊNCIA DE APLICAÇÃO DE PESTICIDAS DE USO DOMÉSTICO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	60
22	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO A INFORMAÇÃO SE TRABALHA EM LOCAL QUE VENDE OU ESTOCA PESTICIDAS E ODDS RATIOS ASSOCIADOS.....	60
23	APLICAÇÃO DE PRODUTOS QUE CONTÊM SOLVENTES ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	61
24	FREQÜÊNCIA DE APLICAÇÃO DOS PRODUTOS QUE CONTÊM SOLVENTES NOS ÚLTIMOS 12 MESES, ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES, E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	62
25	EXPOSIÇÃO A TINTAS ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	63
26	EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS .....	63
27	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA, SEGUNDO A OCUPAÇÃO (RAMO DE ATIVIDADE).....	64
28	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA, SEGUNDO O LOCAL DE TRABALHO(1).....	65
29	ODDS RATIOS DE AAA ASSOCIADOS A FATORES DE RISCO SELECIONADOS - ESTUDO DOS CONTROLES COMUNITÁRIOS.....	67
30	ODDS RATIOS DE AAA ASSOCIADOS A FATORES DE RISCO SELECIONADOS - ESTUDO DOS CONTROLES HOSPITALARES.....	70

## LISTA DE QUADROS

1	COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA DA ANEMIA APLÁSTICA EM DIFERENTES REGIÕES .....	3
2	CLASSIFICAÇÃO DA AAA, SEGUNDO A ETIOLOGIA .....	5
3	CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS E SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE ACORDO COM A FREQUÊNCIA QUE CAUSAM AAA .....	6
4	DROGAS CITADAS POR TEREM CAUSADO AAA POR CINCO OU MAIS VEZES .....	12
5	SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE ORIGEM OCUPACIONAL QUE TÊM SIDO ASSOCIADAS À ANEMIA APLÁSTICA .....	25

## RESUMO

A Anemia Aplástica Adquirida (AAA) é uma doença hematológica rara, de elevada letalidade. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre AAA publicados até o momento, e seus resultados são controversos. No Brasil, esta é a primeira pesquisa voltada a estudar os fatores de risco dessa doença. Dentre os possíveis fatores causais da AAA têm sido apontados: medicamentos, vírus, pesticidas e solventes. Os objetivos deste estudo foram: estimar o coeficiente de incidência da AAA no Estado do Paraná, descrever as características sociodemográficas dos pacientes com AAA e investigar as seguintes exposições prévias: uso de determinados medicamentos; exposição a pesticidas, radiação, solventes e ocorrência de determinadas infecções virais. Foi realizado um estudo caso-controle. Foram selecionados os casos novos confirmados da doença atendidos no serviço de hematologia do Hospital de Clínicas de Curitiba. Para cada caso foram identificados dois controles comunitários e um controle hospitalar. Quando os resultados observados nos dois grupos controles foram diferentes, considerou-se como válido o observado nos controles hospitalares (exceto para medicamentos). Foram incluídos 125 casos, 260 controles comunitários e 129 hospitalares. A incidência anual estimada de AAA para o estado do Paraná foi de 2,4 casos/10<sup>6</sup> hab. A idade média dos casos foi de 22,7 anos; 71 (56,8%) eram do sexo masculino. Não houve associação entre baixa renda per capita e AAA ( $\chi^2$  de tendência de 0,006 p = 0,9). Não houve associação entre hepatite e AAA (*odds ratio* de 1,6; IC 95% 0,6-3,8). Não houve associação entre uso de cloranfenicol sistêmico e AAA (*odds ratio* de 0,4; IC 95% 0,1 - 1,3). O *odds ratio* de AAA associada à aplicação de pesticidas de uso doméstico do grupo misto mais organofosforados foi de 2,2 (IC 95% 1,2 - 3,8). Aplicação de tiner e/ou acetona mostrou tendência de aumento de risco com o aumento da frequência de exposição ( $\chi^2$  de tendência de 5,3 p = 0,02). Não houve associação entre exposição à radiação e AAA. Os casos de AAA em nosso meio parecem estar associados a alguns dos fatores classicamente relacionados à doença (exposição a pesticidas e alguns solventes). Faz-se necessária a realização de novos estudos buscando esclarecer pontos que merecem ser aprofundados.

## ABSTRACT

Acquired Aplastic Anemia (AAA) is a rare hematological disease with a high mortality rate. There are a small number of epidemiological research studies investigating AAA and the results are controversial. This is the first study focusing on the risk factors of AAA in Brazil. Among the possible etiology of AAA there are medications, viruses, pesticides and solvents. The goal of this research study is to estimate the incidence rate of AAA in the state of Paraná and to describe the socio-demographic characteristics of AAA patients. We also aim to study the use of some medications, pesticides, radiation, solvents and virus infections before the development of the disease. A case-control study was performed. The selection was made among the new cases of AAA attended by the hematological service at Hospital de Clinicas - Curitiba. Each case had one hospital control and two community controls. When the results were different for each control group, we considered the hospital control results as the valid ones (except for the use of medication). One hundred and twenty-five cases, 260 community controls and 129 hospital controls were included in this study. The annual incidence of AAA in the state of Paraná was 2.4 cases/10<sup>6</sup> inhab. The average age of the cases was 22.7 years old; 71 (56.8%) patients were male. There was not an association between low income per capita and AAA ( $\chi^2$  for trend 0.06 p = 0.9). We also did not find an association between hepatitis and AAA (*odds ratio* 1.6; 95% CI 0.6-3.8). There was not an association between chloramphenicol use and AAA (*odds ratio* 0.4; CI 95% 0.1 - 1.3). The *odds ratio* of AAA associated to household pesticide application that includes organophosphates in its composition was of 2.2 (CI 95% 1.2 - 3.8). The usage of thinner and/or acetone showed a risk increase with the increase of exposure frequency ( $\chi^2$  for trend 5.3 p = 0.02). Cases of AAA in our region seem to be associated to some factors traditionally related to this disease, such as pesticides and solvents exposure. New studies are necessary to clarify some points that deserve to be studied in more depth.

## 1 INTRODUÇÃO

A Anemia Aplástica (AA) é doença hematológica rara, de elevada letalidade e freqüentemente de causa desconhecida (CHONGLI; XIABO, 1991; GUIGUET et al.,1995; MARY et al.,1990). É caracterizada por pancitopenia no sangue periférico, associada à medula óssea com grau variado de hipocelularidade, sem evidência de infiltração neoplásica ou de síndrome mieloproliferativa.

A Anemia Aplástica pode ser constitucional ou adquirida. As adquiridas, que são objeto deste estudo, são geralmente classificadas de acordo com seu agente causal.

No que se refere à etiologia e aos fatores de risco para a Anemia Aplástica Adquirida (AAA), possivelmente em função de sua baixa freqüência na população, existem muitas divergências nos vários estudos publicados até o presente momento; divergências essas decorrentes em parte da heterogeneidade dos métodos de pesquisa (INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY - IAAAS, realizado entre 1980 e 1986; KAUFMAN et al., 1991).

### 1.1 HISTÓRICO

O primeiro estudo sobre falência da medula óssea é tradicionalmente datado de 1888, quando Paul Ehrlich descreveu a morte de uma mulher jovem após doença aguda caracterizada por anemia grave, sangramento de pele e retina, e febre alta (YOUNG, 1981; SHADDUCK, 1995). Ehrlich ficou impressionado com a ausência de células vermelhas nucleadas e com a presença de gordura na medula femural, achados opostos à resposta fisiológica encontrada na anemia severa. Na época, Ehrlich levantou a hipótese de que a pancitopenia era conseqüente à hipocelularidade da medula óssea. Ele inferiu, desta morfologia, a existência de um mecanismo de falha na regeneração das células sangüíneas.

O termo Anemia Aplástica, introduzido por Chauffard, em 1904, passou a ser utilizado para todos os casos de pancitopenia periférica associada a uma depressão da atividade da medula óssea (GEWIRTZ; HOFFMAN, 1985). Com o tempo, o termo passou a ser utilizado como sinônimo para diversas doenças, como: aplasia pura de eritrócitos, crise aplástica, anemia normoblástica refratária, pancitopenia com medula óssea hipoativa, entre outras. Essa imprecisão na denominação da doença tornou difícil avaliar os diversos relatos. Nos 30 anos subseqüentes muitas condições que causavam pancitopenia foram confundidas com AAA.

A disponibilidade da biópsia de medula óssea tornou possível avaliar se o aspirado hipocelular é produto de medula com aplasia ou hipoplasia e excluir outras condições que podem infiltrar, substituir ou suprimir as células normais da medula óssea. Atualmente, o termo vem sendo empregado de forma restrita para os casos de pancitopenia causada por hipoplasia morfológica e funcional da medula óssea.

## 1.2 HISTÓRIA NATURAL

O indivíduo, ao expor-se a um agente tóxico, tem desencadeado o processo de agressão à medula óssea. Esse processo pode ocorrer por mecanismos diversos (reação de hipersensibilidade-idiosincrasia, mecanismo auto-imune, toxicidade dose-dependente).

Apesar de o intervalo médio entre a exposição e o início da doença ser pouco conhecido, esse tempo parece depender do tipo de agente. A apresentação da AAA pode ser insidiosa ou aguda, variando desde sintomas vagos até um quadro composto por manifestações hemorrágicas, infecção e síndrome anêmica. A gravidade é diretamente proporcional ao grau de pancitopenia presente.

A evolução do tratamento tem contribuído para o prolongamento da sobrevivência, aumentando a oportunidade de regeneração da medula óssea (BACIGALUPO et al., 1988).

### 1.3 INCIDÊNCIA

Dados da literatura têm mostrado que a Anemia Aplástica é mais comum no Oriente do que no Ocidente (GORDON-SMITH; ISSARAGRISIL, 1992; LANGNAS et al., 1995; YOUNG; ALTER, 1994b).

A explicação para a variação geográfica na incidência da Anemia Aplástica não é conhecida, mas acredita-se que os fatores ambientais sejam mais importantes que os genéticos ou raciais para explicar essa diferença (GORDON-SMITH; ISSARAGRISIL, 1992). As diferentes taxas de incidência da doença encontradas para as várias regiões reforçam essa afirmação (YOUNG; ALTER, 1994b). Esses dados podem ser visualizados no quadro 1.

QUADRO 1 - COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA DA ANEMIA APLÁSTICA EM DIFERENTES REGIÕES

REGIÕES	PERÍODO	COEF. INCIDÊNCIA ANUAL/1.000.000 HAB.
US	1942-1945	0,4 - 1,8
Califórnia	1963-1964	5,2
Suécia	1964-1968	7,8
Israel	1961-1965	7,8
Japão	1970-1973	13,9
Baltimore	1970-1978	6,1
UK	1985	2,3
Dinamarca	1967-1982	2,2
Europa	1980-1984	2,2
Buenos Aires	1966-1977	6,0
França	1984-1987	1,4
China	1986-1988	7,4

FONTE: YOUNG; ALTER, 1994b, p.25

A taxa de incidência da Anemia Aplástica encontrada na literatura varia de 1,4 a 14 casos por 1 milhão de habitantes/ano (YOUNG; ALTER, 1994b). Em recente estudo realizado na França, a incidência encontrada foi de 1,4 casos por 1 milhão de habitantes (MARY et al., 1990), enquanto em Bangkok essa incidência foi de 3,7 por 1 milhão de habitantes (ISSARAGRISIL et al., 1991b).

Parece estar sendo evidenciado que a metodologia utilizada na realização desses estudos pode influenciar nos diferentes índices encontrados. Quando o rigor é maior, a taxa de incidência tende a ser menor. Um dos problemas levantado é o critério de

confirmação de casos: alguns estudos baseiam-se em registros das declarações de óbito, que muitas vezes não apresentam uma boa qualidade na informação e nem sempre o diagnóstico é de certeza. Outras vezes a fonte de dados é o próprio prontuário do paciente, cujas informações deixam muito a desejar. Nessas situações corre-se o risco de incluir na amostra pacientes com suspeita do diagnóstico, porém sem a correta confirmação, o que pode implicar uma superestimativa das taxas encontradas. Daí a necessidade de realização de novos estudos com uma metodologia padronizada e com maior rigor científico, que permitirá obter índices mais confiáveis e um padrão mais adequado para a comparação entre diferentes regiões (YOUNG; ALTER, 1994b).

Em relação à distribuição por sexo, os resultados divulgados na literatura têm sido conflitantes (GORDON-SMITH; ISSARAGRISIL, 1992). BOTTIGER; WESTERHOLM (1972), em estudo realizado na Suécia, concluíram que não há diferença na distribuição da doença entre os sexos, enquanto o estudo realizado em Israel, por MODAM et al., em 1975, mostrou um discreto predomínio no sexo feminino. Outros autores encontraram um discreto predomínio no sexo masculino, como CLAUSEN, 1986; SZKLO et al., 1985; e MARY et al., 1990. GORDON-SMITH (1989), baseado na revisão de alguns estudos, tem a opinião de que a doença predomina no sexo masculino, devido ao risco aumentado da exposição ocupacional a potenciais agentes tóxicos.

Com relação à incidência por faixa etária, a AAA tem sido identificada como uma doença de jovens. Segundo GEWIRTZ; HOFFMAN (1985), os estudos epidemiológicos demonstram que a doença é incomum nos primeiros anos de vida. Depois dessa época, a incidência aumenta rapidamente, e então o nível cai entre 20 e 60 anos, quando passa a aumentar novamente. DAVIES, WALKER (1986) e BOTTIGER (1979a, b) encontraram resultados semelhantes.

No Oriente (estudo realizado na Tailândia), a doença incide mais em jovens do sexo masculino (ISSARAGRISIL et al., 1991b).

## 1.4 CLASSIFICAÇÃO

A AAA é geralmente classificada em função do seu agente causal. O quadro 2 mostra a classificação etiológica da Anemia Aplástica Adquirida (AAA).

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DA AAA, SEGUNDO A ETIOLOGIA

ETIOLOGIA
Secundária a:
1 Radiação
2 Drogas e Agentes Químicos
2.1 Agem por efeitos regulares: agentes citotóxicos em geral; benzeno;
2.2 Agem por reações idiossincrásicas: cloranfenicol; antiinflamatórios não hormonais; anticonvulsivantes; sais de ouro; outras drogas e agentes químicos.
3 Vírus
3.1 Epstein-Barr
3.2 Hepatite
3.3 HIV
4 Doença Imune:
4.1 Fasciite eosinofílica
4.2 Hipogamaglobulinemia
4.3 Timoma e carcinoma tímico
4.4 Doença enxerto versus hospedeiro
5 Hemoglobinúria Paroxística Noturna
6 Gravidez
Idiopática

FONTE: YOUNG; ALTER, 1994a, p.9

A lista de agentes, tanto os químicos quanto os biológicos, que podem causar AAA, é longa e o mecanismo da aplasia ainda não está bem esclarecido. Parece provável que ocorra um efeito tóxico direto de algumas dessas substâncias sobre as células hematopoiéticas, geneticamente receptivas, no desencadeamento do quadro.

GEWIRTZ; HOFFMAN (1985) referem que aproximadamente 50% dos casos de AAA são classificados como idiopáticos, enquanto para outros autores, como GORDON-SMITH (1989), essa proporção é ainda mais elevada, chegando a 70%.

## 1.5 ETIOLOGIA

As alterações sanguíneas provocadas por substâncias tóxicas agressoras ao sistema hematológico são conhecidas desde 1897, quando foi descrito o primeiro caso

de AAA associada ao benzeno. Porém, os conhecimentos tiveram impulso após a I Guerra Mundial, quando se verificou a ação de gases tóxicos sobre o sangue (RUGO; DAMON, 1990).

Historicamente, as drogas e os agentes químicos formam o grupo etiológico mais citado em séries clínicas e estudos epidemiológicos. Esse grupo tem sido dividido em três categorias, de acordo com a frequência com que tem sido observada a associação com AAA (quadro 3).

QUADRO 3 - CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS E SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE ACORDO COM A FREQUÊNCIA QUE CAUSAM AAA

<p>1 Agentes que regularmente produzem aplasia:</p> <p>1.1 Drogas citotóxicas usadas em quimioterapia</p> <p>Agentes alquilantes: bussulfan, ciclofosfamida, entre outros</p> <p>Antimetabólitos (compostos antifólicos entre outros)</p> <p>Alguns antibióticos (daunorrubicina, adriamicina)</p> <p>1.2 Benzeno e menos freqüentemente produtos químicos que contêm benzeno em sua estrutura: tetracloridocarbono, clorofenóis, querosene, entre outros</p> <p>2 Agentes que ocasionalmente produzem aplasia:</p> <p>2.1 Cloranfenicol</p> <p>2.2 Inseticidas</p> <p>2.3 Antiprotozoários (quinacrina e cloroquina)</p> <p>2.4 Antiinflamatórios não hormonais: indometacina, ibuprofen, salicilatos, fenilbutazona, entre outros</p> <p>2.5 Sais de ouro e arsênico (e outros metais pesados como bismuto e mercúrio)</p> <p>2.6 Sulfonamidas das seguintes classes:</p> <p>Antibióticos</p> <p>Antitireoideanos</p> <p>Antidiabéticos orais</p> <p>Inibidores da anidrase carbônica</p> <p>2.7 D-Penicilamina</p> <p>2.8 Estrógenos</p> <p>3 Agentes que raramente produzem aplasia:</p> <p>3.1 Antibióticos: ampicilina, estreptomina, tetraciclina entre outros</p> <p>3.2 Anti-histamínicos: clorfeniramina, entre outros</p> <p>3.3 Sedativos e tranqüilizantes</p> <p>3.4 Antiarrítmicos e anti-hipertensivos:</p> <p>Metildopa</p> <p>Guanidina</p> <p>Quinidina</p> <p>Outros</p>
--

FONTE: YOUNG; ALTER, 1994a, p.104

Na primeira categoria, a ação das substâncias citadas no quadro 3 tem sido reproduzida em modelos animais (YOUNG; ALTER, 1994a).

No segundo grupo, a afirmação sobre possível associação do agente com falência medular tem sido baseada em relatos de casos e alguns estudos epidemiológicos, porém o risco de AAA associado ao uso desses agentes parece ser extremamente baixo (YOUNG; ALTER, 1994a).

Já no terceiro grupo, existem poucos relatos, e os estudos epidemiológicos não confirmam uma relação causal (NISSEN, 1991).

## 1.6 EVIDÊNCIAS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AAA E OS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO OU ETIOLÓGICOS CITADOS NA LITERATURA

A AAA pode resultar da exposição a diferentes agentes. Apresentam-se a seguir evidências de possível associação causal entre alguns fatores citados na literatura e AAA.

### 1.6.1 Condição Socioeconômica

Recentemente foi levantada a hipótese de possível associação entre baixa condição socioeconômica e AAA. Essa hipótese foi testada em um estudo caso-controle conduzido em Bangkok e em duas regiões rurais da Tailândia (ISSARAGRISIL et al., 1995). Dados da situação socioeconômica foram obtidos investigando a escolaridade dos indivíduos entrevistados (casos e controles) e dos pais, bem como a renda familiar. Entre 152 casos e 921 controles, houve significante tendência de risco aumentado para AAA com o decréscimo da condição socioeconômica determinada pelos critérios acima citados, sendo que a associação inversa com a renda foi a mais forte.

Uma tentativa de se explicar o resultado encontrado no estudo citado foi relacionar a pobreza ao alto índice de determinadas doenças prevalentes nessa população. Isto pode também justificar o fato de a AAA ser mais comum nos países em desenvolvimento, como África e partes da Ásia. Os autores estimaram que aproximadamente 25% dos casos na Tailândia poderiam ser relacionados com a renda mais baixa, de menos de U\$ 60,00 por mês, principalmente pelos riscos que essa situação representa (YOUNG; ALTER, 1994b; ISSARAGRISIL et al., 1995).

Entretanto, novas avaliações realizadas nos últimos anos, pelos mesmos pesquisadores, na Tailândia (dados não publicados), apontaram resultados diferentes dos apresentados acima. Os resultados inicialmente descritos mostravam uma associação inversa entre classe socioeconômica e AAA. Essa associação desapareceu completamente na continuidade do estudo (PROGRESS report, 1999).

### 1.6.2 Infecções

A AAA induzida por infecção é rara (AYMARD; GUERCI; HERBEUVAL, 1980). Em geral, as opiniões quanto à sua frequência variam, sendo que WHANG estima que os casos relacionados a infecção sejam em torno de 0,3% (BOTTIGER, 1981); no Japão e na Suécia, BOTTIGER e WESTERHOLM (1972) relatam que mais de 5% dos casos de AAA têm como agente causal uma doença infecciosa. As taxas apresentadas nesses relatos estão abaixo das que se estimam para AAA relacionada a drogas e produtos químicos. No passado, a AAA foi atribuída à tuberculose (ROHR, 1952). A associação entre tuberculose e AAA tem sido questionada, levantando-se a hipótese de que esses pacientes possam ter desenvolvido o quadro de AAA em consequência das drogas tuberculostáticas e não pelo processo infeccioso.

#### 1.6.2.1 Infecções virais

O grupo de agentes infecciosos mais citados como responsável por casos de AAA é o representado pelos vírus (CAMITTA, 1979). Entre as etiologias virais têm sido relatadas a mononucleose infecciosa (SHADDUCK et al., 1979; GRISHABER et al., 1988), a hepatite viral, a rubéola, a caxumba, a dengue (ROSENFELD; YOUNG, 1991), a parvovirose (KURTZMAN et al., 1989a,b,c; ANDERSON et al., 1987; OZAWA et al., 1986), doença causada pelo citomegalovírus (ROSENFELD; YOUNG, 1991) e infecção pelo HIV (DONAHUE et al., 1987; BARANSKI; YOUNG, 1987).

Foram selecionadas, para avaliação neste estudo, quatro das viroses citadas na literatura como doenças infecciosas que podem desencadear AAA: hepatite, dengue, mononucleose infecciosa e doença causada por citomegalovírus.

### **Hepatite Viral**

A associação clínica entre hepatite e falência medular é conhecida desde 1955, sendo considerada a mais freqüente associação dentre as infecções virais e falência medular. Mais de 200 casos de AAA associados à hepatite foram publicados na literatura até 1983 (HAGLER et al., 1975; ZELDIS et al., 1983).

O vírus da hepatite tem sido citado como agente etiológico em 0,38% dos casos de AAA, sendo esses dados mais relevantes no Oriente, onde a hepatite tem alta prevalência (YOUNG et al., 1986; HIBBS; FRICKHOFEN; ROSENFELD, 1992).

Três tipos de vírus da hepatite têm sido relacionados com a AAA (HIBBS; ISSARAGRISSIL; YOUNG, 1992; BROWN; WONG; YOUNG, 1997; BROWN; YOUNG, 1997a): o vírus da hepatite A, da hepatite B e da hepatite C (anteriormente chamado de não A e não B – GARGNEL et al., 1983). É geralmente o vírus C o responsável pela AAA pós-hepatite, que também leva, tipicamente, à pancitopenia um a dois meses após o diagnóstico inicial de hepatite não complicada (SANDBERG; LINDQUIST; NORKRANS, 1984).

São ocasionais as descrições de casos de AAA envolvendo o vírus da hepatite A e da hepatite B, e essa possível associação não vem sendo reforçada com evidência epidemiológica (HIBBS et al., 1993). Poucos casos têm sido relatados de associação entre hepatite A e B com AAA (CASCIATO et al., 1978). GALE et al. excluíram a possibilidade de hepatite A e B em 12 de 16 casos de AAA secundária a hepatite (ZELDIS et al., 1983). Embora AAA seja uma consequência rara de hepatite (BROWN et al., 1997), parece haver uma estreita relação entre hepatite fulminante soronegativa e AAA (YOUNG; MACIEJEWSKI, 1997). HIBBS; ISSARAGRISIL; YOUNG (1992), avaliaram soro de pacientes com AAA secundária a hepatite viral no Japão, Estados Unidos e Itália e não encontraram o vírus C nem os respectivos anticorpos. Esses

dados levaram a sugerir possivelmente o envolvimento de um outro tipo de vírus na AAA. Estudos recentes levantaram a possibilidade da hepatite G causar AAA, porém essa hipótese não foi confirmada (BROWN; YOUNG, 1997a, b).

## **Dengue**

Alguns autores têm levantado a hipótese de que os Flavivírus também podem causar AAA (ROSENFELD; YOUNG, 1991). Estudos *in vitro* demonstram que os Flavivírus propagam-se eficientemente em culturas de medula óssea humana e em células da linhagem hematopoiética. O vírus é capaz de infectar todas as linhagens de células hematopoiéticas (NAKAO et al., 1989). A hematopoiese é afetada nos pacientes que apresentam dengue (YOUNG, 1991), sendo que a neutropenia e a trombocitopenia ocorrem precocemente na doença, juntamente com o estado febril, na fase de viremia.

Embora exista, teoricamente, possibilidade de os Flavivírus causarem AAA, não existem resultados de estudos epidemiológicos específicos, disponíveis até o presente momento, que elucidem essa questão.

## **Mononucleose Infecciosa**

Alguns autores têm demonstrado que AAA pode ocorrer após quadro de mononucleose infecciosa, sendo que a pancitopenia surge, usualmente, um mês após a infecção aguda (GRISHABER et al., 1988). Esse resultado em relação ao tempo entre a infecção pelo vírus Epstein-Barr e a manifestação da AAA foi diferente do encontrado no estudo IAAAS. A pesquisa relata três casos de AAA com história prévia de mononucleose, ocorridos aos três, vinte e dois e trinta anos após o quadro de mononucleose infecciosa. Esse mesmo estudo estimou o risco de AAA pós-mononucleose infecciosa, demonstrando que 2% dos casos de AAA tinham história prévia de mononucleose infecciosa em comparação com 0,5% dos controles (LEVY et al., 1993). Os estudos publicados limitam-se a relato de casos (SHADDUCK et al., 1979; BARANSKI; YOUNG, 1988a, b), não sendo possível a confirmação da associação entre mononucleose infecciosa e AAA até o presente momento.

## Citomegalovírus

Citomegalovírus também tem sido citado na literatura como possível agente causal de AAA (ROSENFELD; YOUNG, 1991). A teoria da possível associação vem sendo baseada no fato de que o Citomegalovírus infecta as células do estroma da medula óssea, levando, dessa forma, à falência medular (BARANSKI; YOUNG, 1987). Porém, não existem estudos epidemiológicos publicados confirmando essa hipótese.

### 1.6.3 Drogas

O uso de determinadas drogas tem sido associado a casos de AAA. VINCENT (1986), refere que entre um a dois terços de todos os casos de AAA são relacionados ao uso de drogas. Porém, após extensa revisão da literatura, observa-se que existe grande dificuldade para se concluir sobre a existência de verdadeira associação entre o uso dessas drogas e AAA. A dificuldade para se comprovar a relação direta de um caso de AAA a uma certa droga está relacionada a alguns fatores como: 1) a apresentação clínica da AAA induzida por droga é idêntica à da AAA por outras etiologias; 2) dificuldade de o paciente lembrar o nome das drogas que lhe foram administradas; 3) exposição a múltiplas drogas ou a vários fatores de risco simultaneamente; 4) período latente (“janela de exposição”) prolongado entre a administração da droga e o início da doença; 5) uso rotineiro de determinada droga pela maioria da população; 6) pela raridade da AAA (MALKIN et al., 1990).

Entre os problemas apresentados, o maior desafio tem sido a definição da denominada “janela de exposição”. Ela corresponde ao intervalo de tempo entre o início do uso de determinada droga e o início do quadro de AAA. Vários autores consideram como a maior dificuldade a falta de especificidade do quadro inicial de AAA e a eventual e lenta progressão dos sintomas. Esse critério tem grande importância, principalmente quando se analisam certas drogas, como, por exemplo, os antibióticos, já que estes seriam usados no tratamento precoce de infecções relacionadas com a leucopenia. Uma séria crítica que tem sido feita em relação aos estudos epidemiológicos existentes é a forma arbitrária com que os autores têm

definido esse intervalo. Alguns utilizam os últimos 12 meses antes do início do quadro ou da data do diagnóstico (BAUMELOU; GUIGUET; MARY, 1993; MARY et al., 1990), outros consideram a “janela de exposição” de 5 meses (começando 29 dias antes da admissão), como no IAAAS (1989). A definição desse espaço de tempo tem sido baseada na observação clínica que a manifestação da AAA tem início geralmente poucos meses após exposição ao agente etiológico.

Um outro grande problema é o método pelo qual é estabelecida a associação entre a droga e AAA. Grande número de medicamentos e produtos químicos têm sido identificados como agente etiológico de AAA mediante relato de casos, geralmente com histórias sucintas e poucos detalhes referentes ao uso de múltiplas drogas.

Atualmente já existe uma lista de pelo menos 400 drogas suspeitas de causar AAA (JANDL, 1996). As mais comumente citadas incluem: cloranfenicol, antimaláricos, sulfonamidas, anticonvulsivantes, AINH (antiinflamatórios não hormonais), corticóides, antitireoidianos, diuréticos, D-penicilamina, alopurinol, sais de ouro e hipoglicemiantes orais.

O quadro 4 apresenta uma lista dos medicamentos que foram associados a pelo menos cinco casos de AAA.

QUADRO 4 - DROGAS CITADAS POR TEREM CAUSADO AAA POR CINCO OU MAIS VEZES

• Acetazolamida	• Oxifenilbutazona
• Acetofenetidina	• Penicilamina
• Ácido Acetil Salicílico	• Fenilhidantoína
• Cloranfenicol	• Fenilbutazona
• HCL	• Perclorato de Potássio
• Clorotiazida	• Primidona
• Clorfeniramina	• Proclorperazina
• Clorpromazina	• Pirimetamina
• Clorpropamida	• Quinacrina
• Colchicina	• Salicilamida
• Diclofenaco	• Estreptomina
• Difenilhidantoína	• Sulfadimetoxina
• Epinefrina	• Sulfametoxipirazidazina
• Furosemida	• Sulfiazol
• Sais de Ouro	• Sulfonamidas
• Indometacina	• Tiazidas
• Meprobamato	• Tolbutamida
• Metazolamida	• Trimetadiona
• Meticilina	• Trimetoprim

FONTE: JANDL, 1996, p.215

Alguns autores acreditam que a maioria delas causa AAA por mecanismo idiossincrásico (hipersensibilidade), não sendo dose-dependente (UETRECHT, 1990).

Foram selecionadas, para avaliação neste estudo, as drogas citadas com maior frequência, na literatura, como agentes causais de AAA.

### **Cloranfenicol**

O uso de cloranfenicol foi citado inúmeras vezes na literatura como causa de AAA (MIESCHER; JAFFÉ, 1973; UETRECHT, 1990; YUNIS, 1973). O primeiro caso foi descrito por RICH et al., em 1950, desencadeando centenas de publicações logo a seguir (SCOTT et al., 1965; MIESCHER; JAFFÉ, 1973). Esse antibiótico tem sido considerado o fator causal mais comum de falência medular, no grupo das drogas.

Durante o período de 1950 a 1965, foi atribuída ao cloranfenicol a responsabilidade por aproximadamente 44% de todas as AAA induzidas por drogas e aproximadamente 22% de todas as AAA. O intervalo entre a exposição e o início dos sintomas, era relativamente curto, em torno de 2 meses (JANDL, 1996).

A relação entre dose de cloranfenicol e AAA nunca foi satisfatoriamente esclarecida. UETRECHT (1990) afirma que sua toxicidade não está relacionada à dose, já que até mesmo seu uso como colírio, como foi citado em alguns estudos, poderia causar AAA. Essa afirmação não é consenso na literatura.

O grande número de publicações envolvendo o uso de cloranfenicol e AAA é fundamentado principalmente em descrição de casos, como os exemplos apresentados a seguir.

No período de 1961 a 1965, MODAN et al. (1975) realizaram um estudo em Israel, no qual observaram que 25% dos pacientes com diagnóstico de AAA tiveram como fator etiológico da doença o uso de cloranfenicol.

WEST et al. (1988) revisaram 10 casos de AAA cuja etiologia havia sido atribuída ao uso do cloranfenicol endovenoso. Os autores concluíram que casos isolados de AAA não têm base epidemiológica suficiente para definir se realmente há relação entre o uso do antibiótico e a doença.

DUROSINMI et al. (1993), num estudo prospectivo a respeito da indução de AAA pelo cloranfenicol, relatam que dos 11 casos de AAA diagnosticados em 5 anos de estudo, 5 casos (45,5%) foram etiologicamente relacionados à droga. Segundo DUROSINMI et al. (1993) e SHADDUCK (1995), o cloranfenicol está fortemente relacionado à AAA, atingindo 1:20.600 a 1:40.000 indivíduos tratados com a droga. YOUNG; ALTER (1994a), baseados em vários estudos, estimaram o risco de a droga causar AAA entre 1:20.000 a 1:80.000. Um estudo realizado na Califórnia durante o período de 18 meses mostrou que 16,6% de 60 casos de AAA eram relacionados ao cloranfenicol (WALLERSTEIN et al., 1969).

A relação do uso de cloranfenicol colírio como causa de AAA não está bem estabelecida, já que é baseada na descrição de um número muito pequeno de casos (MULLA et al., 1995). Entre esses casos, há possibilidade de outros fatores serem os agentes etiológicos da AAA, como, por exemplo, o uso de outros medicamentos (sulfonamida, metiltestosterona) e hepatite. LANCASTER; STWART; JICK, (1998), identificaram pacientes que receberam pelo menos uma prescrição de cloranfenicol colírio entre janeiro de 1988 a abril de 1995. Um total de 442.543 pacientes receberam o medicamento no período estudado, e, destes, foram identificados três pacientes com grave toxicidade hematológica e um que desenvolveu leucopenia transitória. Os autores concluíram que o risco de toxicidade hematológica atribuída ao cloranfenicol colírio é baixo.

Investigações mais recentes não têm conseguido contribuir para a elucidação do possível papel do cloranfenicol como agente etiológico de AAA (YOUNG, ALTER, 1994a). O “National Institute of Health - USA” não comprovou nenhum caso de AAA causada por essa droga no período de 1978 a 1980. Em quase 200 pacientes com AAA atendidos no “National Institute of Health - USA”, de 1978 a 1992, nenhum apresentou história de uso de cloranfenicol (YOUNG; ALTER, 1994a). O IAAAS também não detectou uso de cloranfenicol prévio em qualquer dos 135 pacientes com AAA pesquisados, na Europa e Israel, na década de 1980. O estudo caso-controle realizado em Baltimore encontrou somente um paciente com história de uso de

cloranfenicol precedendo as manifestações da doença (YOUNG; ALTER, 1994a). Também na Tailândia (KAUFMAN et al., 1996), o cloranfenicol não tem estado associado com AAA, a despeito da sua alta taxa de uso nessa região (aproximadamente 2% dos casos de AAA referiram uso do medicamento nos seis meses que precederam a admissão, tanto nos casos como nos controles).

## **Sulfas**

Compostos com sulfa têm sido freqüentemente citados na literatura como causa de AAA, sendo o primeiro caso relatado em 1942, com o uso do sulfatiazole (MEYER; PERLMUTTER, 1942). O IAAAS investigou o uso de antimicrobianos e o risco de AAA. Entre eles foi incluída a associação sulfametoxazol-trimetoprima (TMP), sendo encontrado um elevado risco associado ao seu uso (OR = 2,1). Para as sulfonamidas sem TMP e beta-lactâmicos não foi encontrada associação no referido estudo.

Foi realizado, na Suécia, um estudo que avaliou a possibilidade do antimicrobiano sulfametoxazol-trimetoprima estar associado com discrasias sangüíneas (KEISU; WIHOLM; PALMBLAD, 1990). Esse estudo teve a duração de dez anos (1976-1985). Um total de 154 casos de discrasias sangüíneas foi relacionado com o uso de sulfametoxazol-trimetoprima. Destes, dois casos foram diagnosticados como AAA.

Em estudo caso-controle (ISSARAGRISIL et al., 1997c), realizado na Tailândia, entre 1989 e 1994, foram avaliados 213 casos de AAA em relação ao uso de medicamentos. As sulfonamidas foram incluídas entre os medicamentos estudados. Os achados de elevado risco associado com antimicrobianos sulfonamidas e os diuréticos tiazídicos reforçam a possibilidade de associação entre esses agentes e AAA, embora tenha sido pequeno o número de pacientes e controles expostos a sulfonamidas.

Nos estudos acima citados persiste a dúvida em relação à “janela de exposição”, haja vista serem as sulfas comumente utilizadas no tratamento de infecções que cursam com neutropenia.

## **Antiinflamatórios Não Hormonais (AINH) e Antipiréticos**

Entre os efeitos indesejados dos AINH estão incluídas as discrasias sanguíneas, como a agranulocitose e AAA (CLINCH; WALLER, 1989).

Os riscos de AAA em relação a AINH e analgésicos foram avaliados no estudo caso-controle conduzido na Europa e Israel (IAAAS, 1986). História de exposição à indometacina representou um risco relativo de 12,7, ao diclofenaco sódico (RR = 8,8) e à butazona (RR = 8,7), sendo que esses resultados foram estatisticamente significantes. Indometacina, diclofenaco e butazona foram relacionados a um possível aumento de risco na ordem de 10 vezes para AAA. Além disso, foi constatado que, com a butazona e a indometacina, o risco era maior com o seu uso regular e por períodos prolongados. Com o uso de dipirona, salicilatos e paracetamol os resultados não apresentaram significância estatística. A dipirona tem sido relacionada a quadros de agranulocitose (KAUFMAN, et al., 1991). Mesmo assim alguns autores têm incluído em estudos epidemiológicos a avaliação de risco da dipirona causar AAA, e não tem sido evidenciada associação entre uso deste medicamento e AAA (KAUFMAN, et al., 1991).

Os resultados do IAAAS (1986) sugerem que o risco de AAA aumenta quando o AINH é usado regularmente, por períodos prolongados ou com altas doses.

Um estudo, realizado na Inglaterra, investigou 269 declarações de óbito cuja causa básica era AAA ou agranulocitose (WILLIAM; INMAN, 1977). A investigação realizada mostrou que 83 desses casos foram causados provavelmente por drogas (17 óbitos tinham diagnóstico de agranulocitose e os demais eram devido à AAA). A causa mais freqüente de AAA foi o uso de butazona: 28 usaram fenilbutazona e 11 oxifenilbutazona. Nesse grupo de pacientes, havia uma grande proporção de mulheres idosas. A dose mais comumente usada foi de 300 mg/dia.

Óbitos por AAA, em 12 pacientes investigados por FELDER (1982), foram associados a indometacina (8 casos) e cetoprofeno.

YOUNG e ALTER (1994a), após extensa revisão, concluíram que incidência estimada de AAA causada pela fenilbutazona e oxifenilbutazona varia de 1:99.000 a 1:124.000. O risco entre os pacientes que usam essas drogas rotineiramente é 4 vezes

maior que o da população em geral. A AAA induzida pela fenilbutazona é rara, imprevisível e pode ocorrer independente da dosagem. AAA fatal tem ocorrido depois de uma breve exposição à medicação. O mecanismo da mielotoxicidade dessas drogas é desconhecido.

### **Anticonvulsivantes**

Segundo JANDL (1996), a incidência da AAA entre pacientes que recebem anticonvulsivantes é provavelmente maior que entre aqueles que recebem fenilbutazona e/ou seus congêneres. Essa conclusão tem sido baseada em relato de casos.

Pancitopenia e AAA ocorrem com elevada frequência em pacientes que fazem uso de fenitoína, difenilhidantoína (hidantal), mefenitoína (mesantoína), trimetadione (tridione), methsuximide (celontin), e carbamazepina (tegretol). O início da anemia pode ocorrer precocemente, como nas duas primeiras semanas de uso ou, mais tardiamente, como até 30 meses após o início da terapia. Mais comumente ocorre entre quatro e treze meses, sem relação com idade, sexo ou dose (JANDL, 1996).

Na década de 1960 foram descritos seis casos de AAA associada à carbamazepina, e, mesmo com a suspensão da medicação, todos evoluíram para o óbito. A incidência de casos de AAA associada à carbamazepina foi estimada em 1:200.000, com menos de 30 casos reportados em 25 anos (GRAM; IENSEN, 1989).

Estudos com o desenho caso-controle, como o IAAAS e o estudo realizado na Tailândia, não estabeleceram relação entre uso de carbamazepina e AAA, o mesmo ocorrendo com outras drogas anticonvulsivantes, as quais não foram comumente utilizadas (KAUFMAN, 1996; ISSARAGRISIL et al., 1997c).

### **Antimaláricos**

O estudo realizado quando foi efetuada a administração de quinacrina, a 2.000.000 de soldados americanos, durante a II Guerra Mundial, é um dos mais interessantes para avaliar a associação de drogas e AAA. A quinacrina foi utilizada como quimioprolático para a malária (CUSTER, 1946).

Nesse período, a incidência de casos de AAA entre aqueles que fizeram uso da medicação foi de 30:1.000.000. Quando essa taxa foi calculada entre os 13.500.000 homens do exército que não usaram quinacrina, o resultado encontrado foi de 2:1.000.000 (JANDL, 1996). A taxa de 2:1.000.000 (1:500.000) entre os militares não tratados foi idêntica à taxa estimada de AAA fatal na população da Califórnia. A aplasia fatal nos usuários de quinacrina foi 15 vezes maior que nos controles.

Os resultados desse estudo demonstraram que essa droga causa AAA pouco tempo depois do início do seu uso.

### **Sais de Ouro**

No registro de drogas da Associação Médica Americana (AMA), os compostos de ouro foram responsabilizados por 10 casos de AAA até 1967. Numa revisão mais recente, KAY, (1976), analisou 55 pacientes tratados com ouro, os quais evidenciaram nítida depressão da medula óssea. Quinze desses pacientes faleceram devido à aplasia.

Tem sido estimado que os sais de ouro causam citopenia severa em 5% dos pacientes e provocam AAA em 1%. A ocorrência de AAA parece não estar relacionada com a dose ou concentração plasmática do ouro. A aplasia pode ocorrer muitos meses depois que o ouro está sendo administrado, e aproximadamente 80% dos casos de AAA são fatais (JANDL, 1996). No IAAAS foi encontrado que a exposição a sais de ouro resultou em alto risco para AAA (RR = 29) (HOWELL; GUMPEL; WATTS, 1975).

### **Alopurinol**

O Alopurinol também tem sido apresentado como um dos agentes etiológicos de AAA. Essa afirmação tem sido baseada em relato de casos, como na publicação de CONRAD (1986), que descreveu o caso de um paciente com hiperuricemia em tratamento com alopurinol. O paciente apresentou quadro de hemorragia e foi constatada presença de anemia e hipoplasia de medula. O alopurinol foi suspenso e o paciente apresentou melhora do quadro hematológico. Com a

reintrodução deste medicamento o paciente apresentou novo quadro de aplasia de medula. Este é um exemplo que sugere ser essa droga capaz de causar AAA.

## **Outras Drogas**

Muitos outros compostos têm sido apontados como causadores de AAA, mas sem evidência conclusiva. Entre as diversas drogas, têm sido citadas, com base em relato de casos: inibidores da anidrase carbônica, tetraciclinas, anti-histamínicos, sedativos e tranqüilizantes e acetazolamida (KEISU et al., 1990; YOUNG; ALTER, 1994a).

### **1.6.4 Pesticidas**

Nas últimas três décadas, muitos relatos de casos de AAA têm sugerido uma possível associação entre exposição a pesticidas e a doença em estudo. Uma das explicações para o efeito mielotóxico dos pesticidas é que esses produtos possuem moléculas que lembram o benzeno ou o anel benzênico na sua estrutura, e muitos deles implicam o uso de derivados de petróleo e arsenicais orgânicos para seu preparo (YOUNG; ALTER, 1994a).

SANCHES-MEDAL; CASTANEDO; GARCIA ROJAS (1963) identificaram, em oito anos de estudo, 20 casos de AAA com história de contato repetido com pesticidas nos seis meses que antecederam o início clínico da doença. Desses 20 casos, em 16 os pesticidas pareciam ser o único agente agressor para a medula óssea, ao passo que nos quatro restantes havia ocorrido exposição a outros possíveis fatores etiológicos.

Uma revisão da literatura, publicada por FLEMING; TIMMENY (1993), também aponta evidência de possível associação. Segundo esses autores, quando a AAA está relacionada à exposição a pesticidas, geralmente os pacientes são jovens e a doença apresenta curto período de latência. Analisando diversos estudos, os autores observaram que 90:280 casos tiveram período de latência de mais ou menos cinco meses. Exceto o uso do Lindano, a maioria da exposição foi ocupacional, mesmo nas crianças (62%). A idade média de ocorrência dos casos foi de 34 anos, tendo uma

mediana de 28 anos e uma variação de dois a 80 anos. A relação entre sexo masculino e feminino foi de 2:1. Sessenta e seis por cento dos casos estavam associados ao uso de organoclorado ou com novos organofosforados.

WANG; GRUFFERMAN (1981), em um pequeno estudo caso-controle, não encontraram relação causal dose-dependente entre AAA e pesticidas.

Na Tailândia, desde 1989 (ISSARAGRISIL et al., 1996) está sendo realizado um grande estudo caso-controle sobre fatores de risco para AAA. Vários artigos científicos foram publicados com base nesse estudo. Alguns deles abordaram o uso de pesticidas domésticos e uso de pesticidas agrícolas e AAA, mas até este momento os resultados publicados não foram conclusivos.

*The American Medical Association Drug Registry* vem documentando poucos casos de pancitopenia secundários a inseticidas. Os resultados de estudos epidemiológicos têm sido discordantes. Embora a taxa de AAA encontrada em trabalhadores agrícolas e de manufatura de madeira nos Estados Unidos fosse elevada, outras pesquisas realizadas entre fazendeiros usuários de pesticidas falharam em demonstrar a associação entre AAA e esses produtos químicos (YOUNG; ALTER 1994a; GUIQUET; BAUMELOU; MARY et al., 1995).

Baseado em resultados de várias investigações, o Conselho de Farmácia e Química da Associação Médica Americana incluiu o Lindano e o DDT na lista de agentes capazes de induzir AAA (GUIQUET; BAUMELOU; MARY et al., 1995).

As publicações disponíveis mostram que a relação entre AAA e pesticidas continua controversa. Os relatos de caso sugerem seu possível papel, mas alguns estudos epidemiológicos não encontraram correlação.

#### 1.6.5 Solventes e Tintas

##### **Benzeno**

O benzeno é o agente químico mais convincentemente ligado a um quadro de AAA (KAWANISHI; SUMIKO; KAWANISHI, 1989; MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA

SOCIAL, 1993; SHADDUCK, 1995). Um grande número de indivíduos expostos ao vapor do benzeno por vários meses ou anos desenvolveram aplasia, com substituição das células da medula por gordura. Parece existir um tempo de latência entre a exposição e o início da sintomatologia hematológica, podendo ir, em média, de quatro meses a quatro anos (VERRASTRO; MENDEL 1995).

O benzeno é um reagente comercial fundamental empregado na manufatura de drogas, tintas, cola para couro, borracha, produtos feitos de couro, linóleo, produtos a prova d'água, esmalte, verniz, e como solvente para cera e graxas, resina, óleo e piche. Foi largamente usado em limpeza a seco, impressão e gravura. Por apresentar riscos à saúde da população, a maioria desses usos tem sido encurtada ou substituída pelo emprego de solventes que contêm pouco ou nenhum benzeno (JANDL, 1996).

O benzeno é bem conhecido como hematotóxico desde há aproximadamente 100 anos (SMITH, 1996). A primeira descrição sobre a ação tóxica desta substância na medula óssea foi datada de 1897, quando quatro empregados suecos que trabalhavam numa fábrica de pneus para bicicleta desenvolveram falência medular. Em 1916, foram descritas alterações hematológicas observadas em duas pessoas que faleceram após se expor ocupacionalmente a altas concentrações do produto, durante quatro a cinco meses. Foram observadas drásticas reduções na contagem de glóbulos brancos e uma importante redução no número de células vermelhas (SELLING, 1916). Só em 1920, HAMILTON e HARDI (1974), mediante uma campanha de regularização à exposição industrial, realizou um estudo reunindo dados clínicos e experimentais sobre os riscos da exposição ao benzeno (YOUNG; ALTER, 1994a). Muitos médicos, inspirados pelos efeitos mielossupressores do benzeno, instituíram seu uso para tratamento de leucemia, porém, mais tarde, esses pacientes desenvolveram AAA (SMITH, 1996).

Na China, em 1950, 0,5% dos trabalhadores expostos ao benzeno demonstraram alguma citopenia. Em Florença, Itália, o risco de AAA em trabalhadores de fábricas de sapatos, onde se utilizava cola, era 15 vezes maior do que o estimado para a população em geral. Estudos americanos sugerem que o risco de AAA é de 3-

4% em trabalhadores expostos a concentrações de benzeno maiores que 300 ppm e que mais de 50% dos indivíduos expostos a 100 ppm demonstraram algum nível de depressão da contagem sangüínea (NOVAES; SOTO 1982).

STOBBEH (1981) afirma que os danos do benzeno contra o sistema hematopoiético estão relacionados com a dose e o tempo de exposição. Esse autor estima que a incidência de AAA em pessoas expostas ao benzeno, com nível entre 10 e 100 ppm, é aproximadamente de 1:10.000. A exposição entre 1 e 10 ppm de benzeno é de 1:1.000.000, assemelhando-se à incidência da doença na população em geral (SMITH, 1996). Estudo referente a 222 trabalhadores envolvidos na produção de sapatos, encontrou que deles 35 desenvolveram anormalidades hematológicas relacionadas ao benzeno em seis meses de exposição, com quatro casos de AAA. O nível de exposição desses trabalhadores foi estipulado entre 50-350 ppm (SCHLOSSER, 1993).

A capacidade de o benzeno produzir AAA parece cair muito quando o nível de benzeno na exposição é baixo, contudo, ainda se observam casos (SMITH, 1996).

BROWNING (1953) descreveu um caso de um indivíduo exposto durante três anos, a níveis considerados baixos de benzeno, e que desenvolveu AAA.

DOSEMECI et al. (1994) estudaram 78.828 indivíduos expostos ao benzeno e 35.805 não expostos, em 12 cidades da China, no período de 1972 a 1987. Esses autores encontraram 82 pacientes com alterações hematológicas entre os expostos, sendo nove casos de AAA, enquanto entre os não expostos ocorreram 13 casos de desordens hematológicas e nenhum de AAA. Os resultados apresentados foram estatisticamente significantes.

No Brasil, os efeitos da exposição ocupacional ao benzeno têm sido objeto de estudo há muitos anos, gerando publicações do tipo relato de casos (CILLO, 1966; OLIVEIRA, 1971; MORRONE; ANDRADE, 1974; RUIZ, 1989; AUGUSTO, 1991) e, mais raramente, estudos epidemiológicos em grupos ocupacionais de risco (WAKAMATSU; FERNÍCOLA, 1976). CILLO (1966) apresentou 30 casos de AAA, sendo que em dois deles o benzeno foi considerado o agente etiológico. OLIVEIRA

(1971) publicou um estudo com 23 casos de AAA e atribuiu a dois casos o benzeno como agente etiológico.

### **Outros Solventes**

Com o crescimento da indústria química, tornam-se cada vez mais prevalentes as doenças relacionadas à exposição ocupacional, especialmente às substâncias tóxicas utilizadas na composição dos produtos. Outra forma de exposição a solventes, que nos últimos 30 anos tem se transformado em um grave problema social nos centros urbanos, é a inalação de produtos industriais como uma das formas de abuso de drogas mais comuns entre os adolescentes, sendo os vapores de tiner e do cimento plástico os mais freqüentemente inalados pelos menores de 15 anos de idade (JIMÉNEZ et al., 1987).

Todos os dias a população em geral entra em contato com várias classes de solventes, os quais estão presentes nos vários produtos industrializados empregados na confecção de cosméticos, produtos de limpeza, gasolina, removedores de esmaltes, polidores de móveis e metais, ceras, graxas, colas em geral, tintas, benzina, tiner, entre outros. A maioria desses produtos contém solventes na sua composição, sendo que grande parte desses solventes é derivada do petróleo ou apresenta estrutura semelhante ou derivada do benzeno (YOUNG; ALTER, 1994a).

Quando se considera a freqüência de exposição ocupacional, são citados como de maior importância os seguintes derivados do petróleo: querosene, gasolina e naftas, benzina e óleos minerais (principalmente o óleo diesel).

CAVANAUGH; WELNER (1939) publicaram o primeiro caso de AAA secundária à exposição crônica a querosene. A paciente era uma mulher de 59 anos que aplicara este solvente nas pernas, todas as noites, devido ao enrijecimento das articulações. O segundo caso foi relatado por JOHNSON (1955). A paciente era uma mulher de 58 anos, branca, que desenvolveu AAA após uma longa e constante exposição a um produto contendo querosene.

HIEBEL, GANT e SCHWARTZ (1963) relataram nove casos de depressão da medula óssea após exposição a querosene. Um deles foi referente a uma mulher negra, de 52 anos, com hipótese diagnóstica de AAA, que durante 34 anos aplicou emplastos de querosene em uma área dolorosa na região lombar, numa frequência de três vezes ao ano. Em duas ocasiões a paciente ingeriu o produto. A paciente não tinha história de exposição ocupacional a solventes. Outro caso foi de um homem negro, de 71 anos, com neutropenia e anemia normocrômica, que durante três anos fez massagens com querosene, duas a três vezes por semana, devido a dor generalizada nas articulações. Um outro caso que desenvolveu granulocitopenia assintomática era de mulher negra, de 52 anos, sem história de contato com químicos industriais, mas que por 40 anos usou roupas contaminadas com querosene.

Outras moléculas contendo o benzeno na sua estrutura ou ligadas ao mesmo, como o trinitrotolueno (TNT), também estão incluídas como possíveis agentes causadores de supressão medular, porém essa possibilidade, na maioria das vezes, não vem sendo comprovada por fatos (JANDL, 1996). O TNT é extremamente tóxico para a medula óssea, independente da via de absorção. Além da sua utilização como solvente, o mesmo é empregado na fabricação de explosivos (quadro 5). Achados laboratoriais confirmam sua elevada toxicidade para a medula óssea. Relatos de surtos de AAA, após exposições a altos níveis de TNT em pessoas não protegidas, têm causado preocupação.

O hexano é um elemento que contém pequena proporção de benzeno em sua composição. É utilizado como solvente de tintas, vernizes, diluentes de plásticos e borrachas e em processo de laminação de materiais plásticos (polietileno e polipropileno). Também é usado na indústria têxtil, farmacêutica e de cosméticos, de móveis, em gráficas e impressoras. Foi demonstrado que o hexano, em elevadas concentrações, pode produzir leve ação tóxica nos sistemas hematopoiéticos. Por conter benzeno em sua composição e pelas alterações hematológicas que pode provocar, a substância entra na lista como elemento suspeito de causar AAA.

Outro elemento citado como possível agente causador de AAA é o arsênico, no estado inorgânico primário. Ele tem sido usado na manufatura de vidros, tintas,

acetonas, produtos para eliminar ervas daninhas, agentes bronzeadores, pesticidas e outros produtos. O efeito hematológico crônico da intoxicação pelo arsênico inorgânico é a pancitopenia, que pode evoluir para aplasia fatal (JANDL, 1996).

Hipocelularidade da medula óssea foi igualmente encontrada em pessoas expostas a éter (JANDL, 1996).

A inalação de cola também tem sido implicada como fator desencadeante de AAA, porém sem comprovação clínico-epidemiológica. Em 1960, alguns pacientes com o hábito de inalar cola (“cheiradores de cola”) tiveram diagnóstico de AAA. Após a realização de uma investigação, foi verificado que cinco de seis pacientes estudados apresentavam anemia falciforme e haviam manifestado uma crise aplástica transitória, agora reconhecida ter sido causada por parvovírus (POWARS, 1965).

O quadro 5 apresenta as principais substâncias químicas de origem ocupacional que têm sido associadas à AAA. São apontadas, como substâncias envolvidas em processos de diminuição numérica (aplasia) das células da medula óssea, o benzeno, o trinitrotolueno, o hexaclorociclo-hexano, o clorofenotane, o arsênico, o etilenglicol monometil (ANDREWS, 1977; LOGE, 1965; ROZMAN et al., 1965; WANG e GRUFFERMAN, 1981). Esses mesmos autores citam também o benzeno e derivados homólogos (metilbenzeno, dimetilbenzeno, isopropilbenzeno), nitroderivados (nitrotolueno), aminoderivados (parafenilenodiamina), fenóis (usados como desinfetantes, inseticidas), DDT (clorofenotano), tetracloreto de carbono, tricloroetileno, glicóis, além de óxido de carbono, flúor, mercúrio, organofosforados e arsênico como as substâncias que mais comumente podem causar hemopatias em geral.

QUADRO 5 - SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE ORIGEM OCUPACIONAL QUE TÊM SIDO ASSOCIADAS À ANEMIA APLÁSTICA

SUBSTÂNCIA QUÍMICA	USO
Benzeno	Matéria-prima na indústria petroquímica de síntese; solvente
Trinitrotolueno (TNT)	Produção de explosivos
Hexaclorociclo-hexano (lindano)	Praguicida
Pentaclorofenol	Conservante de madeira
Clorofenotane (DDT)	Praguicida
Arsênico	Indústria de vidro, tintas, vitrificação, curtumes, praguicidas
Etilenglicol monometil ou monobutil éter	Produção de tintas, corantes, agentes de limpeza etc.

FONTE: MENDES, 1997, p.245

## Tintas

As tintas também estão sendo citadas como potenciais causadoras de AAA, principalmente por conterem solventes em sua composição, ou por exigirem solventes na limpeza após seu uso.

A tinta a óleo, por exemplo, é constituída por veículos que são óleos secantes, e por solventes, cujo objetivo é facilitar a aplicação do produto. Com relação às tintas plásticas, são muito usadas as do tipo emulsionáveis, nas quais uma resina não solúvel em água ou uma solução de tais resinas em solventes é convertida em uma emulsão. As resinas, que também são citadas como possível agente etiológico de AAA, são muito variáveis, descrevendo-se além do látex de acetato de polivinila, resinas fenólicas, de pentaeritriol, entre outras.

LINET et al. (1989) citaram quatro casos de litografistas expostos a tintas para escrever e à resina acrílica, que apresentaram alterações da medula óssea, sendo que um deles teve diagnóstico de AAA.

Uma pesquisa com 100 pacientes com AA, na Tailândia, cita a tinta como um dos possíveis agentes etiológicos (CHUANSUMRIT; HATHIRAT; ISARANGKURA, 1990). Em um estudo caso controle, realizado na França em 1984, foi encontrada maior incidência de AAA em pacientes com exposição a tinta (NIAZI et al., 1989).

Apesar de a exposição ocupacional aos solventes acima mencionados não ser comprovadamente associada com AAA, na maioria dos estudos epidemiológicos, com exceção do benzeno, isto pode ser um reflexo da raridade da ocorrência desta desordem da medula óssea e do limitado tamanho das populações com exposições ocupacionais.

### 1.6.6 Radiação Ionizante

A radiação ionizante é também um agente citado como causa de insuficiência medular (SYKES et al., 1964; KNOSPE; RAYUDU; CARDELLO, 1976). O intervalo entre a exposição e a manifestação dos eventos adversos a ela relacionados é curto, podendo ser imediato ou após dias e até semanas (CHAMPLIN, 1988).

As primeiras observações sobre a relação da radiação ionizante com alterações sangüíneas foram relatadas logo após a descoberta dos raios X. Exposição a longo termo a pequenas quantidades de radiação leva a um aumento na incidência de AAA e leucemia mielóide em radiologistas e outras pessoas com exposição ocupacional (WARREN; DUNLAP, 1942). Baixa dose de radiação corpórea global pode causar hipoplasia medular temporária com regressão espontânea dentro de poucas semanas. Altas doses podem causar danos severos na hematopoiese e podem induzir pancitopenia intensa e irreversível (JANDL, 1996). Após exposição crônica a doses moderadas de radiação, as células hematopoiéticas revelam alterações nucleares que levam a uma hematopoiese ineficaz. Se a exposição for contínua, a morte das células da medula aumenta e resulta em AAA (VERNERET, 1984).

A exposição à radiação é responsável pela maior incidência de AAA e leucemia mielóide em radiologistas ou pessoas que trabalham diretamente com radiação, sendo que a incidência de AAA e câncer neste grupo ocupacional é estimada em torno de 1% maior quando comparada à incidência na população em geral (VERNERET, 1984).

### 1.6.7 Risco Ocupacional

Desde os primeiros casos descritos de doenças hematológicas causadas pelo benzeno (1897), trabalhos científicos vêm se acumulando devido ao desenvolvimento tecnológico, paralelamente ao interesse pelo estudo da saúde do trabalhador. Estudos sobre toxicocinética e toxicodinâmica das substâncias que atuam sobre a saúde do trabalhador, ao lado da higiene industrial e da medicina do trabalho, permitiram avanços no sentido de controlar os riscos e prevenir seus efeitos sobre a saúde. Busca-se, assim, compatibilizar os ganhos do desenvolvimento tecnológico com os objetivos sociais de proteger a saúde dos trabalhadores e proteger o meio ambiente.

Em relação aos fatores de risco e exposição ocupacional, LINET et al. (1989) demonstraram risco elevado de AAA entre trabalhadores expostos a tintas em geral

(OR 6,1), porém não houve associação entre trabalhadores expostos à radiação e AAA. GUIGUET, BAUMELOU, MARY (1995) não encontraram associação para exposição ocupacional entre agricultores (OR =1,6), mas o risco foi elevado para trabalhadores de construção (OR = 4,8). Esses autores não encontraram associação com significância estatística entre AAA e exposição a pesticidas e preservativos de madeira.

Tal preocupação cabe muito especialmente ao campo da hematologia ocupacional, já que são inúmeros os agentes químicos e físicos potencialmente agressores do sangue periférico ou dos órgãos hemoformadores. O conhecimento científico disponível e novos estudos poderão contribuir para a melhor compreensão desses problemas de Patologia do Trabalho, de interesse da hematologia, assim como sua superação, idealmente pelo seu controle ou pelas medidas terapêuticas, quando necessário.

## 1.7 ANEMIA APLÁSTICA NO BRASIL

No Brasil existem poucos estudos publicados sobre AAA. A maioria deles é representada por relatos de casos ou estudos descritivos. LORAND et al. (1983) estudaram 21 casos de AAA, com idade superior a 12 anos. A análise das informações sobre os casos sugere que os pesticidas sejam responsáveis pela etiologia em 43% deles.

Hoje, o Brasil é um dos países que mais consome pesticidas em todo o mundo. A proporção da população com baixa renda e/ou baixo nível de escolaridade vivendo em áreas com altos índices de doenças relacionadas à pobreza é preocupante. O uso indiscriminado de medicamentos é prática habitual de grande parte da população. O controle da exposição a produtos que contêm solventes ou à irradiação também é ineficiente (MENDES, 1997).

Embora os dados de literatura demonstrem que o transplante de medula tenha aumentado muito a sobrevida dos pacientes com AAA, grande parte dos doentes não tem acesso a esse tipo de tratamento (idade, falta de doador adequado, custo), e a taxa de letalidade continua sendo alta.

Considerando-se as informações de diversas publicações de que os fatores ambientais são importantes na ocorrência de casos de AAA, e que, no Brasil, vive-se uma situação de ausência de controle dos diversos fatores de risco para essa doença e dificuldade de acesso ao tratamento, optou-se pelo desenvolvimento desta pesquisa com a finalidade de buscar conhecimento em relação aos fatores de risco da AAA em nosso meio.

## 2 OBJETIVOS

- Estimar a incidência da Anemia Aplástica Adquirida (AAA) em Curitiba e no Estado do Paraná;
- Descrever as características demográficas (sexo, idade, raça/cor e procedência) dos pacientes com Anemia Aplástica Adquirida atendidos no serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.
- Investigar os seguintes fatores de risco para Anemia Aplástica Adquirida:
  - nível socioeconômico;
  - uso das seguintes drogas: cloranfenicol sistêmico e cloranfenicol colírio, ampicilina e amoxicilina, cefalosporina, sulfonamidas, antimaláricos, diuréticos, antitireoideanos, sais de ouro, antidiabéticos orais, corticosteróides, antiinflamatórios não hormonais, antitérmicos, antiparasitários, dipirona, anticonvulsivantes e alopurinol.
  - exposição a determinados produtos químicos (pesticidas e solventes) e fatores físicos (radiação).
  - antecedente das seguintes doenças infecciosas: hepatites virais, dengue, mononucleose infecciosa, doença causada por citomegalovírus.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle. Este é o desenho mais adequado para o estudo de doenças raras como a Anemia Aplástica Adquirida pelas seguintes razões: os resultados podem ser obtidos em curto espaço de tempo, ser relativamente de baixo custo, muitos fatores de risco podem ser investigados simultaneamente e não há necessidade de acompanhamento dos participantes.

O projeto recebeu a aprovação da Comissão de Ética do Hospital de Clínicas.

#### 3.1 CASOS

Foram elegíveis como casos os pacientes com diagnóstico recente de Anemia Aplástica Adquirida (AAA), atendidos no Serviço de Onco-Hematologia - Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), de 1.º de janeiro de 1997 a 15 de agosto de 1999.

##### 3.1.1 Definição de Caso

Pacientes que apresentavam no hemograma pelo menos duas das seguintes alterações:

- a) contagem de granulócitos  $< 1.000/\text{mm}^3$ ;
- b) contagem de plaquetas  $< 20.000/\text{mm}^3$ ;
- c) reticulócitos  $< 1\%$  em presença de anemia.

Além disso, a definição de caso requeria o encontro, no estudo da medula óssea, de hipocelularidade moderada ( $< 30\%$ ) ou intensa ( $< 20\%$ ), em ausência de fibrose, infiltração leucêmica ou células carcinomatosas, com substituição gordurosa das células do tecido hematopoiético.

Os pacientes incluídos no critério acima citado são classificados como casos de Anemia Aplástica Severa, e foram esses os casos eleitos para entrarem no estudo caso-controle.

### 3.1.2 Critérios de Exclusão

Pacientes submetidos à quimioterapia, radioterapia ou imunossupressão antes do diagnóstico.

## 3.2 CONTROLES

Foram selecionados dois diferentes grupos de controles: controles comunitários e controles hospitalares. Na fase de planejamento da pesquisa, pretendia-se, para cada caso, incluir quatro controles, dois hospitalares e dois comunitários. Por dificuldades logísticas, não foi possível recrutar dois controles hospitalares para cada caso. Ambos os tipos de controle foram pareados aos casos segundo sexo, idade (mais ou menos cinco anos; para crianças menores de 10 anos - mais ou menos dois anos) e região geográfica de residência (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil). Para os controles comunitários foi realizado o pareamento individual e para os controles hospitalares, o pareamento por frequência (SCHLESSELMAN, 1982).

### 3.2.1 Controle Hospitalar

Segundo o projeto deste estudo, os controles hospitalares seriam recrutados entre pacientes atendidos no Hospital de Clínicas, em outros serviços que não a Onco-Hematologia. Durante o desenvolvimento da investigação, observou-se que o Hospital de Clínicas de Curitiba, em outros serviços, além do serviço de Transplante de Medula Óssea (TMO), recebia pequeno número de pacientes procedentes de outras regiões do país. Constatou-se a impossibilidade de recrutar, nesse hospital, controles referentes aos casos residentes em outras regiões que não a Região Sul. Devido a essa

dificuldade, o projeto em relação ao controle hospitalar foi alterado, optando-se por incluir aproximadamente um controle por caso (ao invés de dois).

Em decorrência da dificuldade relatada acima, decidiu-se recrutar controles entre pacientes atendidos em hospitais localizados em outras regiões do país. As entrevistas desses pacientes foram realizadas por médico ou outro profissional de saúde que se dispôs a colaborar com a pesquisa. Após o primeiro contato com esses profissionais, por telefone, foram a eles repassada a informação sobre os critérios para a seleção para o controle hospitalar, o manual do entrevistador (Anexo 1) e os questionários (Anexo 2). Foi solicitado que, surgindo alguma dúvida, ligassem a cobrar para o responsável pela pesquisa.

Os controles hospitalares residentes na Região Sul foram selecionados de diversos setores do Hospital de Clínicas de Curitiba. Não houve recusa dos controles hospitalares da Região Sul para participar da entrevista. Das outras regiões do país não foi obtida essa informação.

Foram incluídos como controle hospitalar pacientes com doença aguda, aqueles com diagnósticos julgados independentes de antecedente de uso de medicamentos ou exposição ocupacional. Por exemplo: trauma, infecção aguda, hérnia, pneumotórax espontâneo, catarata, entre outros. Foram excluídos pacientes cuja patologia pudesse ter os mesmos fatores de risco que a doença estudada (leucemia e qualquer tipo de câncer) e os pacientes que estavam internados em UTI (por não apresentarem condições de participar de entrevista e geralmente não ter acompanhante).

### 3.2.2 Controle Comunitário

Foram selecionados dois controles comunitários, escolhidos pelo próprio paciente, entre seus vizinhos. Uma assistente social do serviço de TMO explicava ao paciente a importância de contribuir com a pesquisa. Após a explicação, a assistente social apresentava o questionário auto-aplicado e pedia para o paciente identificar os vizinhos do mesmo sexo e faixa etária (cinco anos a mais ou a menos que a idade do

paciente; se menor de dez anos, dois anos a mais ou a menos, e que residisse na região há pelo menos seis meses). O paciente (ou seu familiar) levava em mãos os questionários auto-aplicados, recebendo orientação da assistente social sobre a forma de seu preenchimento.

Na primeira página do questionário constava uma carta que esclarecia o caráter sigiloso em relação às informações, bem como o objetivo do estudo, que era o de avaliar os fatores de risco para determinadas doenças. Os controles recebiam, dos respectivos casos, os questionários em envelopes selados, e os devolviam, preenchidos, pelo correio; algumas vezes o próprio paciente devolvia-os pessoalmente, no momento do retorno para consulta. Os questionários auto-aplicados continham as mesmas perguntas que o questionário padrão, utilizado na entrevista dos casos e controles hospitalares, porém com uma forma mais simples de ser preenchido (Anexo 3).

Logo que o questionário era devolvido para a assistente social, a mesma verificava se os seguintes dados: idade, sexo e procedência do controle estavam corretos e se o questionário estava completamente preenchido. Caso houvesse problema, o questionário era devolvido com nova orientação. De um modo geral, o retorno desses questionários foi muito bom em termos quantitativos, e um grande número dos que responderam escreveu que acreditava que esse tipo de estudo era importante e que havia gostado de participar dele. O supervisor da pesquisa recebia os questionários auto-aplicados após passar pela assistente social, avaliava-os novamente e efetuava a codificação. Quando surgia alguma dúvida em relação ao preenchimento e/ou codificação, o questionário com problemas era selecionado para discussão com o responsável pela pesquisa.

### 3.3 ENTREVISTADORES

Optou-se por trabalhar com alunos do curso de Medicina que já freqüentavam o hospital. Conseguiu-se uma bolsa da FUNPAR (Fundação Universidade Federal do Paraná) para um dos alunos que participou da pesquisa. Foi efetuada a divulgação nos diversos setores do hospital, e surgiram vários candidatos.

A seleção foi realizada por meio de entrevista e avaliação de rendimento escolar. Levou-se em consideração também algum conhecimento de informática, inglês e experiência em pesquisa.

Apenas um aluno tinha direito à bolsa, porém outros sete solicitaram participar como voluntários. Passou-se então a contar com um grupo de trabalho que participava da revisão bibliográfica, da investigação dos grupos químicos referentes aos nomes comerciais dos pesticidas, das discussões técnico-operacionais semanais, revisão da literatura, entre outras questões referentes à pesquisa. Cinco desses alunos passaram a participar do grupo de entrevistadores, ficando cada um deles responsável pela realização da entrevista em um específico dia da semana (foi efetuada uma escala).

Os alunos receberam o manual do entrevistador (Anexo 1) e foram treinados com relação a como aplicá-lo, bem como sobre a questão da abordagem do paciente. Foram realizadas reuniões técnicas, e, entre os principais temas discutidos, incluiu-se a questão de como evitar viés na entrevista. Os alunos foram orientados para que no início da entrevista esclarecessem aos entrevistados que o objetivo do estudo era avaliar os fatores de risco para determinadas doenças. Procurou-se, inicialmente, evitar que os alunos soubessem as hipóteses que estavam sendo testadas, o que contribuiria para a redução dos riscos de viés. Porém, algumas semanas após o início do estudo, eles tiveram ciência dessas hipóteses.

As entrevistas dos casos eram realizadas numa das salas de atendimento do ambulatório do serviço de TMO. As entrevistas duravam entre 30 a 40 minutos. O aluno bolsista foi escolhido para ser, além de entrevistador, o supervisor da pesquisa. Durante a reunião semanal, os alunos traziam os questionários referentes às entrevistas realizadas (casos e controles hospitalares do Sul) na semana e os entregavam ao supervisor (já codificados). Após o término da reunião técnica, o supervisor e o coordenador da pesquisa numeravam os questionários referentes aos casos novos e controles, e o supervisor verificava a qualidade do preenchimento e a codificação dos questionários. O supervisor coletava semanalmente os questionários dos controles comunitários e dos controles hospitalares dos outros estados, que não o Sul do país, e que chegavam no serviço social

do ambulatório do serviço de TMO. Esses questionários eram codificados (os códigos constavam do manual do entrevistador) pelo próprio supervisor. Semanalmente o supervisor e o coordenador discutiam as questões referentes ao preenchimento e à codificação. Após essa avaliação, os questionários eram repassados para um dos digitadores e posteriormente ao segundo digitador.

Durante o período de coleta de dados (1997 a 1999) contamos com dois grupos de entrevistadores, sendo que um deles participou do estudo durante os primeiros 18 meses e o segundo, posteriormente, participou até o término. O supervisor recebeu a bolsa da FUNPAR pelo período de dois anos.

### 3.4 ORGANIZAÇÃO DE FLUXO PARA A COLETA DOS DADOS

Assim que o caso era confirmado pela equipe de hematologistas, a assistente social do serviço de TMO entrava em contato com o aluno do curso de medicina responsável pelas entrevistas naquele dia da semana, caso ele ainda não tivesse feito contato com o serviço. O paciente era orientado sobre a entrevista e aguardava o doutorando. Quando o doutorando responsável pelas entrevistas de determinado dia não era encontrado, a assistente social localizava outro estudante pertencente ao grupo de pesquisa para efetuar a entrevista. Quando não era possível realizar a entrevista no dia em que o diagnóstico era confirmado, no dia seguinte o aluno realizava a entrevista, na enfermaria ou no momento em que o paciente retornava para realizar coleta de exames ou para avaliação de resultado de exames, ou o aluno ia até a casa de apoio, destinada a hospedar os pacientes que residem fora do município. Os alunos eram responsáveis pela identificação e entrevista dos controles hospitalares da região Sul. Para que os alunos tivessem acesso a todos os serviços do hospital, na busca dos controles, foi efetuado contato com a chefia deles explicando do que se tratava o estudo e como seria efetuada a abordagem do paciente. Nesse momento houve concordância de todas as chefias.

### 3.5 QUESTIONÁRIO

As informações obtidas com o questionário incluíam dados de identificação, características socioeconômicas e demográficas, história de exposição a vírus, determinadas drogas, pesticidas, solventes, radiação e exposição ocupacional (Anexos 2 e 3). A história de exposição aos fatores investigados limitou-se aos últimos 12 meses antes do diagnóstico de Anemia Aplástica, pois a literatura refere ser curto o período entre a exposição a determinado fator de risco e o desencadeamento da doença. Para os controles, o parâmetro utilizado foi 12 meses antes da entrevista. As perguntas mais sensíveis foram colocadas no final do questionário, como a renda familiar, por exemplo.

Os questionários eram iguais para os casos e controles hospitalares (Anexo 2). Para os controles comunitários, cujo questionário era auto-aplicado, as perguntas eram as mesmas, porém em formato mais simples de respostas (Anexo 3). No questionário auto-aplicado os nomes comerciais das drogas estavam escritos e o indivíduo deveria colocar um X. A numeração das perguntas não era contínua. Para manter o mesmo número para uma pergunta específica do questionário utilizado na entrevista dos casos e controles, o que facilitava a entrada de dados, às vezes a numeração do questionário auto-aplicado era alternada.

O manual (Anexo 1) do entrevistador continha as orientações para a realização da entrevista bem como para a codificação.

#### 3.5.1 Forma de Preenchimento

Foi utilizado o código 9 para a resposta “não sei”, interpretada como “ignorada” e o código 8 para as perguntas não aplicáveis a determinado grupo, como, por exemplo: indivíduo refere não ter tido hepatite, e na seqüência temos as perguntas: qual o tipo de hepatite? O diagnóstico foi realizado por médico? Essas perguntas foram consideradas como não aplicáveis ao indivíduo e codificadas como 8.

O manual continha tabela de códigos para as perguntas específicas (Anexo 1).

A idade do entrevistado foi calculada utilizando-se a informação da data de nascimento em relação à data da entrevista.

Para a classificação da cor/raça, foi considerada a resposta declarada pelo entrevistado.

Para a classificação referente à zona de residência do entrevistado, se rural ou urbana, também foi considerada a resposta declarada pelo entrevistado.

O registro da informação sobre o local de residência do entrevistado implicou ele ter residido há pelo menos seis meses no local, com o objetivo de minimizar a possibilidade de viés no caso de o paciente com AAA ter mudado de endereço nos últimos meses para residir próximo ao serviço de TMO.

O registro de anos de estudo completados foi baseado na informação do entrevistado. Foram descontados os anos equivalentes à repetência e incluídos apenas os cursos regulares, tais como: primeiro grau, segundo grau, graduação, pós-graduação, cursos de alfabetização de adultos e supletivos.

Na pergunta referente a pesticidas, registrou-se o nome comercial dos produtos aos quais o entrevistado foi exposto. Na seqüência elaborou-se uma listagem com o nome de todos esses produtos e procedeu-se à identificação dos grupos químicos respectivos. Para essa identificação foram necessárias visitas a estabelecimentos comerciais que vendem os produtos, consultas a livros específicos (ORGANIZAÇÃO ANDREI EDITORA LTDA., 1996; ORGANIZAÇÃO ANDREI EDITORA LTDA., 1999), bem como ao CIT (Centro de Informações Toxicológicas - Secretaria de Estado da Saúde do Paraná). A partir da identificação dos grupos químicos foram estabelecidos códigos para os mesmos e incluídos no manual do entrevistador (Anexo 1).

A renda per capita foi calculada adicionando todos os ganhos de todos os membros da família e dividido pelo número de pessoas que dependiam desses ganhos. A quantidade em Real foi então dividida pelo valor do salário mínimo vigente.

Foi considerado “chefe da família” a pessoa reconhecida pela família como responsável por ela. O procedimento para a obtenção da informação referente à escolaridade do “chefe da família” foi o mesmo efetuado para o entrevistado.

As informações sobre ocupação e trabalho do entrevistado incluíram:

- a) ramo de atividade: se trabalha na indústria, no comércio, atividade agropecuária, transporte, entre outras;
- b) para melhor caracterizar o tipo de trabalho foram incluídas informações sobre a ocupação, o local de trabalho e as principais atividades diárias. Considerou-se o período dos últimos 12 meses para o registro dessas informações, com base na literatura que refere que a exposição a fatores de risco para a AAA desencadeia a doença num curto espaço de tempo. Dessa forma, foi possível obter a informação sobre as atividades do indivíduo, haja vista que na época do diagnóstico muitos pacientes já se encontram afastados do trabalho.

### 3.6 ESTUDO-PILOTO

O trabalho de campo foi iniciado em 01.08.1997, e incluiu todos os casos de AAA cujo diagnóstico fora realizado a partir de 01.01.1997. Durante os dois primeiros meses, foi realizado o estudo-piloto para avaliar o instrumento de coleta de dados e procedimentos logísticos e verificar a viabilidade de se conseguir o número de controles necessários. Em levantamento prévio efetuado no serviço de TMO do Hospital de Clínicas, observou-se que a média anual de casos novos de AAA era em torno de 40.

Durante a realização do estudo-piloto os entrevistadores tiveram a oportunidade de se familiarizar com o instrumento de coleta de dados.

No estudo-piloto foram incluídos 50 indivíduos (entre casos, controles comunitários e controles hospitalares). Após sua conclusão, foram efetuadas alterações no questionário, no sentido de deixar algumas questões mais compreensíveis; algumas perguntas abertas foram transformadas em questões fechadas, utilizando as respostas mais comuns. Alterou-se ainda a metodologia de seleção dos controles hospitalares, conforme descrito acima.

A maioria dos indivíduos participantes do estudo-piloto foi incluída nesta pesquisa.

### 3.7 TAMANHO DA AMOSTRA

Para estimar o tamanho da amostra, foram utilizadas as prevalências esperadas entre controles, com base na literatura, de alguns fatores de risco para AAA. Nessa estimativa, considerou-se erro tipo I de 0,05, erro tipo II de 0,20 (poder estatístico de 80%) e a inclusão de dois controles por caso. A estimativa de casos, segundo alguns fatores de risco, é mostrada na tabela 1.

TABELA 1 - ESTIMATIVA DO TAMANHO DA AMOSTRA (INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%; PODER DE 80%)

FATOR DE RISCO	PREVALÊNCIA	RR/OR	ESTIMATIVA DO TAMANHO DA AMOSTRA (N.º CASOS)
Hepatites virais	20,0% **	9,0	56
Artrite reumatóide	1,5%*	5,5	143
Salicilatos	28,0%**	1,8	162
Paracetamol	10,0%**	2,0	223
Fenamatos	5,0%**	2,0	403
Cloranfenicol	0,5%**	9,0	203
Alopurinol	1,0%**	3,0	635
Fenilbutazona	5,0%**	2,0	403
Anticonvulsivantes	5,0%**	2,0	403
Inseticidas/Pesticidas	18,0%**	1,6	328
Solventes	50,0%**	2,5	68
Cola	18,0%**	2,5	81

FONTES: HARRISON, 1998. Para a prevalência dos demais fatores de risco abaixo mencionados considerou-se o índice de exposição nos controles comunitários encontrado nas referências bibliográficas de outros países: BAUMELOU; GUIGUET; MARY, 1993; BOTTIGER; WESTERHOLM, 1995; GUIGUET et al., 1995; ISSARAGRISIL et al., 1991; LANGNAS et al., 1995; LEVY et al., 1993; MARY et al., 1990; WALLERSTEIN et al., 1969

### 3.8 O ESTUDO DA INCIDÊNCIA DA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

O serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas atende a grande maioria dos casos de AAA (Anemia Aplástica Adquirida) da Região Sul, pois além de oferecer o transplante, é o serviço público de referência para os outros tipos de tratamento indicados para esses pacientes.

Procurou-se investigar se existiam outros casos de AAA, no Estado do Paraná, que não haviam sido atendidos no Hospital de Clínicas - UFPR, para reduzir a possibilidade de obtenção de taxa de incidência subestimada. Realizou-se contato telefônico com os hematologistas dos outros municípios do Estado solicitando o

número de casos de AAA atendidos no referido serviço, e residentes no Estado, nos anos de 1997 e 1998. Foram também solicitados alguns dados de identificação desses pacientes, para evitar duplicidade de casos. Esse contato foi reforçado pelo envio de correspondência (Anexo 4).

### 3.9 ENTRADA E ANÁLISE DE DADOS

Quase todas as questões dos questionários eram pré-codificadas. Para as questões que não eram pré-codificadas, os entrevistadores foram orientados a efetuar a codificação imediatamente após o término da entrevista.

Os diagnósticos foram codificados de acordo com a CID10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde, 10.<sup>a</sup> revisão (OMS, 1993).

Para a entrada de dados em microcomputador, utilizou-se o “pacote” EPI-INFO (Epi-info versão 5.1), (DEAN et al., 1990). Os dados de cada questionário foram digitados duas vezes, por dois digitadores diferentes. Para reduzir erros na entrada de dados, utilizou-se o programa “Validate” do Epi-info. Após comparação dos dois arquivos, as inconsistências eram cheçadas verificando-se o questionário e os erros eram então corrigidos. A seguir foram obtidas distribuições de frequência das variáveis a serem investigadas; em caso de valores extremos/improváveis, o questionário era consultado para possível correção.

#### 3.9.1 Análise Estatística

Para estimar o risco de Anemia Aplástica Adquirida associada com os fatores selecionados, foram calculados *odds-ratios* (OR)<sup>1</sup> e intervalos de confiança de 95% (IC 95%), sendo a doença a variável dependente e os vários fatores de exposição,

---

<sup>1</sup>*Odds-ratios* (OR) - não existe consenso em relação ao termo ideal a ser empregado, em português, para sua tradução. Por isto alguns autores (PEREIRA, 1999) têm optado por manter o próprio original inglês, o que foi seguido também na redação deste trabalho.

as variáveis independentes. Algumas variáveis independentes, no decorrer do estudo, foram agrupadas em duas ou mais categorias. Na análise inicial dos dados foram usados os programas estatísticos SPSS e SUN. Com o SPSS calculou-se inicialmente o OR bruto (Mantel-Haenszel) e o OR estratificado (por sexo e categoria salarial). A diferença foi muito pequena entre o OR bruto e o OR estratificado. A regressão logística não condicional foi realizada utilizando-se o programa SPSS.

Para os controles comunitários realizou-se a regressão condicional, utilizando-se o programa SUN. Toda essa primeira parte da análise foi realizada na Universidade de Boston, no serviço denominado “*Slone Epidemiology Unit*”.

Os resultados também foram submetidos à análise utilizando-se o programa EGRET (SERC-1990), no Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Durante essa fase, realizou-se inicialmente a análise univariada. Uma vez que para os controles hospitalares utilizou-se o pareamento por frequência, no cálculo do OR sempre se ajustou por sexo, idade e procedência. Na seqüência, foi realizada a Regressão Logística Não Condicional para os controles hospitalares e a Regressão Logística Condicional para os controles comunitários.

A significância estatística foi avaliada usando-se o “*likelihood ratio test*” (teste de razão de verossimilhança). Para variáveis ordenadas, foi calculado o qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de tendência linear (MANTEL, 1963).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 INCIDÊNCIA DA AAA

Mediante a realização de uma busca ativa (contato com hematologistas de todo o Estado), foi possível complementar os dados de AAA disponíveis no serviço de TMO - HC, e estimar esse indicador para o município de Curitiba e o Estado do Paraná. Esses dados podem ser visualizados na tabela 2, na qual se observa que coeficiente de incidência anual da AAA, estimado para Curitiba, foi de 2 casos/1.000.000 hab. e para o Estado do Paraná foi de 2,4 casos/1.000.000 hab.

TABELA 2 - INCIDÊNCIA ANUAL DE AAA EM CURITIBA E ESTADO DO PARANÁ - 1997-1998

REGIÃO	POPULAÇÃO	NÚMERO DE CASOS	INCIDÊNCIA ANUAL (por 1.000.000 hab.)	IC 95% (por 1.000.000 hab.)
Curitiba	1.533.392	6	2,0	(0,4 - 3,5)
Paraná	9.335.514	44	2,4	(1,7 - 3,1)

FONTE: Estimativa tendo como base dados obtidos no DATASUS

### 4.2 A POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram entrevistados 139 pacientes que deram entrada no serviço de hematologia encaminhados com suspeita de AAA. O número de casos elegíveis para o estudo foi de 125. Os 14 restantes foram excluídos porque o diagnóstico de AAA não foi confirmado.

Foram recebidos 290 questionários auto-aplicados referentes aos controles comunitários. Trinta deles foram eliminados, sendo elegíveis 260. Os principais motivos da eliminação foram: sexo ou idade não compatível com a necessidade do pareamento, ou mal preenchimento (mais de 20% de respostas em branco). Alguns foram eliminados porque o caso correspondente teve o diagnóstico de AAA descartado.

Foram entrevistados 137 controles hospitalares sendo que oito deles foram excluídos porque os respectivos diagnósticos não eram compatíveis com o preconizado no estudo (neoplasias malignas e doenças crônicas). O número de controles hospitalares incluídos no estudo foi de 129. A tabela 3 mostra os principais diagnósticos referentes aos controles hospitalares; nela observa-se o predomínio do diagnóstico de doenças respiratórias agudas.

TABELA 3 - DIAGNÓSTICOS MAIS FREQUENTES DOS CONTROLES HOSPITALARES, SEGUNDO OS GRANDES GRUPOS DA CID10<sup>(1)</sup>

GRUPO DE DIAGNÓSTICO	NÚMERO
Doenças infecciosas	9
Leptospirose	2
Doenças do aparelho ocular	8
Déficit visual inespecificado	3
Vício de refração	3
Doenças do sistema nervoso central	1
Meningite não especificada	1
Doenças do aparelho cardiovascular	1
Trombose venosa aguda	1
Doenças do aparelho respiratório	30
Pneumonia	8
Doenças do aparelho gastrointestinal	14
Apendicite	5
Doenças da pele	4
Abscesso	1
Adenite	1
Celulite de coxa	1
Vasculite infecciosa	1
Doenças do aparelho genitourinário	7
Disminorréia	2
Doenças da gravidez	3
Complicação de gravidez inespecífica	2
Sintomas e sinais mal definidos	9
Abdômen agudo	2
Dor abdominal	2
Trauma	8
Traumatismo ocular	2
Anomalias congênitas	4
Hipospádia	4
Doenças osteomusculares	6
Artrite séptica	3
<b>Outros quadros agudos inespecíficos</b>	<b>25</b>

(1) Organização Mundial de Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde, 1993.

### 4.3 CARACTERÍSTICAS DOS CASOS E CONTROLES (COMUNITÁRIOS E HOSPITALARES)

#### 4.3.1 Idade

A média de idade dos casos foi de 22,7 anos, com um desvio padrão de 15,0 e mediana 18,0. Para os controles comunitários a média de idade foi de 23,2 anos, com um desvio padrão de 14,0 e mediana de 19,0, enquanto para os controles hospitalares a média de idade foi de 21,0, com um desvio padrão de 13,8 e mediana de 17,0.

A avaliação da distribuição dos casos de AAA por idade mostrou uma concentração na faixa etária infantil e adulto-jovem, sendo que 96 (78,6%) casos atendidos no serviço de Transplante de Medula Óssea, Hospital de Clínicas, Curitiba - Paraná, durante o período no qual o estudo foi realizado, referem-se à população com idade igual ou inferior a 29 anos (tabela 4). Como foi realizado o pareamento por faixa etária, essa distribuição foi semelhante para os casos e os controles.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA

IDADE (em anos)	CASOS		CONTROLES			
			Comunitários		Hospitalares	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Até 4	5	4,0	6	2,3	8	6,2
5 a 9	15	12,0	24	9,2	13	10,1
10 a 14	24	19,2	51	19,6	34	26,4
15 a 19	22	17,6	50	19,2	14	10,9
20 a 24	15	12,0	30	11,5	21	16,3
25 a 29	15	12,0	31	11,9	12	9,2
30 a 34	5	4,0	21	8,1	7	5,4
35 a 39	7	5,6	17	6,5	7	5,4
40 a 44	5	4,0	9	3,5	4	3,1
45 a 49	3	2,4	4	1,5	3	2,3
50 a 54	3	2,4	4	1,5	1	0,8
55 a 59	4	3,2	7	2,7	3	2,3
60 a 64	-	0,0	2	0,8	1	0,8
65 a 69	-	0,0	1	0,4	-	0,0
≥ 70	2	1,6	3	1,3	1	0,8
TOTAL	125	100,0	260	100,0	129	100,0

### 4.3.2 Sexo

Houve predomínio do sexo masculino entre os casos estudados (71 casos, correspondendo a 56,8%). A distribuição por sexo foi semelhante entre casos e grupos controle devido ao pareamento realizado (tabela 5).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO SEXO

SEXO	CASOS		CONTROLES			
			Comunitários		Hospitalares	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Masculino	71	56,8	140	53,8	80	62,0
Feminino	54	43,2	120	46,2	49	38,0

### 4.3.3 Cor/Raça

Entre os casos, houve predomínio da cor branca (77, correspondendo a 61,6%) e em segundo lugar aparece a cor parda (35, correspondendo a 28,0%). A distribuição dessa variável entre os casos e controles foi semelhante (tabela 6).

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO COR/RAÇA

COR/RAÇA	CASOS		CONTROLES			
			Comunitários		Hospitalares	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Branca	77	61,6	162	63,3	78	60,5
Negra	13	10,4	32	12,5	13	10,1
Amarela	-	0,0	02	0,8	-	0,0
Parda	35	28,0	59	23,0	38	29,4
Indígena	-	0,0	1	0,4	-	0,0

NOTA: Dados não disponíveis para 4 controles comunitários.

### 4.3.4 Procedência

#### Área Urbana e Rural

A distribuição dos casos por área de residência mostrou um predomínio de pacientes da zona urbana, com 98 (80,3 %), muito semelhante aos dados da população geral do país (75,0% da população vive na área urbana - IBGE, censo de 1991). Distribuição semelhante foi encontrada entre os controles, como pode ser visualizada na tabela 7. Observa-se, porém, que a semelhança foi maior entre casos e controles comunitários.

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO ÁREA DE RESIDÊNCIA

ÁREA DE RESIDÊNCIA	CASOS		CONTROLES			
			Comunitários		Hospitalares	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Urbana	98	80,3	215	83,0	90	75,0
Rural	24	19,7	44	17,0	30	25,0

NOTA: Dados não disponíveis para 3 casos, 1 controle comunitário e 9 controles hospitalares.

### Região e Estado de Procedência

Mais da metade (50,4%) dos casos de AAA incluídos no estudo era procedente de outras regiões que não o Sul do país, e 68,0% dos casos eram procedentes de outros Estados que não o Paraná (tabelas 8 e 9).

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO REGIÃO DE PROCEDÊNCIA

REGIÃO	CASOS		CONTROLES			
			Comunitários		Hospitalares	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Norte	5	4,0	8	3,1	6	4,7
Nordeste	30	24,0	67	25,8	30	23,3
Sudeste	11	8,8	24	9,2	14	10,9
Centro-Oeste	17	13,6	33	12,7	19	14,7
Sul	62	49,6	128	49,2	60	46,4

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA, SEGUNDO A UNIDADE FEDERADA DE RESIDÊNCIA

UNIDADE FEDERADA	CASOS	
	N.º	%
Alagoas	2	1,6
Bahia	20	16,0
Distrito Federal	3	2,4
Espírito Santo	4	3,2
Goiás	3	2,4
Maranhão	2	1,6
Mato Grosso	7	5,6
Mato Grosso do Sul	4	3,2
Pará	2	1,6
Paraná	40	32,0
Pernambuco	5	4,0
Rio de Janeiro	1	0,8
Rio Grande do Sul	1	0,8
Rondônia	1	0,8
Roraima	1	0,8
Santa Catarina	21	16,8
São Paulo	6	4,8
Sergipe	1	0,8
Tocantins	1	0,8
TOTAL	125	100,0

#### 4.3.5 Nível de Escolaridade

##### Nível de Escolaridade dos Casos e Controles

Para a avaliação do nível de escolaridade dos casos e controles, incluíram-se apenas os indivíduos com idade superior a 20 anos, idade considerada suficiente para ter o segundo grau completo. Como pode ser observado na tabela 4, o percentual de casos e controles na faixa etária infantil e adolescência é elevado, o que poderia implicar distorção na interpretação dos resultados.

A média de anos de estudo dos casos foi de 7,1, com um desvio padrão de 3,7 e mediana de 7. Para os controles comunitários, a média foi de 8,1 anos, com um desvio padrão de 3,7 e mediana de 8, enquanto para os controles hospitalares a média foi de 6,5, com um desvio padrão de 3,6 e mediana de 5,5. Os controles comunitários apresentaram média e mediana superiores às dos casos e dos controles hospitalares.

Mais de 50% dos casos e controles hospitalares não haviam cursado o primeiro grau completo. Os controles comunitários apresentavam o maior percentual de indivíduos incluídos na faixa de maior nível de escolaridade, isto é, mais de 11 anos de estudo completos (33 indivíduos correspondendo a 30%), enquanto esse número foi de 11 (20,4%) para os casos e 8 (17,4%) para os controles hospitalares.

Observou-se um OR (*odds ratio*) de 3,7 (IC 95% 0,9 - 14,8) de AAA associada à categoria de baixo nível de escolaridade (2 a 7 anos de estudo) quando se utilizou o grupo dos controles comunitários. O resultado encontrado com ajustamento por idade, sexo e região de procedência, dos controles hospitalares, mostrou ausência de associação de AAA com o mais baixo nível de escolaridade (OR = 0,8, IC 95% 0,2 - 2,6) (tabela 10).

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO NÍVEL DE ESCOLARIDADE E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

NÍVEL DE ESCOLARIDADE (anos de estudo)	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
≥11	11	33	1,00	-	8	1,00	-
8-10	14	29	1,93	(0,54 - 6,90)	13	0,70	(0,20 - 2,60)
2-7	29	48	3,67	(0,91 - 14,77)	25	0,80	(0,20 - 2,60)
<= 1	-	-	-	-	-	-	-
$\chi^2$ de tendência		3,83		p = 0,15	0,22		p = 0,90

NOTAS: 1 Não foram incluídos nessa tabela os indivíduos com idade inferior a 20 anos.

2 Dados não disponíveis para em 2 casos, 10 controles comunitários e 7 controles hospitalares.

(1) Ajustado por idade, sexo e região.

## Saber Ler e Escrever

Procurou-se avaliar o percentual de indivíduos que sabia ler e escrever entre casos e controles. Como se pode observar nos dados da tabela 11, o índice de pessoas que sabiam ler e escrever entre casos e controles hospitalares, é semelhante, sendo 106 (87,6%) e 107 (89,2%). Esse percentual é mais elevado entre os controles comunitários (240, correspondendo a 93,4%).

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO A VARIÁVEL "SABER LER E ESCREVER"

SABER LER E ESCREVER	CASOS		CONTROLES			
			Comunitários		Hospitalares	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Sim	106	87,6	240	93,4	107	89,2
Não	15	12,4	17	6,6	13	10,8

NOTA: Dados não disponíveis para 4 casos, 3 controles comunitários e 9 controles hospitalares.

## Nível de Escolaridade do Chefe da Família

Neste estudo, 23 (18,4%) casos, 107 (41,2 %) controles comunitários e 34 (26,4%) controles hospitalares não souberam responder essa pergunta, situação considerada como "dado ignorado".

Dentre aqueles em que foi possível obter a informação sobre o nível de escolaridade do chefe da família, observou-se que mais de 50% dos chefes de família dos casos e dos controles não apresentavam o primeiro grau completo.

A proporção de chefes de família com escolaridade igual ou superior a 11 anos de estudo foi consideravelmente elevada entre os controles comunitários (43, correspondendo a 28,1% dos controles), quando comparada a 14 (14,7%) controles hospitalares e 16 (15,7%) casos.

Os dados referentes ao estudo dos controles comunitários apontam para uma significativa tendência de aumento de risco com a redução do nível de escolaridade do chefe da família ( $\chi^2$  de tendência 4,9,  $p = 0,03$ ). No estudo dos controles hospitalares não foi observada associação com esse fator (tabela 12).

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO ANOS DE ESTUDO DO CHEFE DA FAMÍLIA E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

ANOS DE ESTUDO DO CHEFE DA FAMÍLIA	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
≥ 11	16	43	1,00	-	14	1,00	-
8-10	17	29	1,23	(0,43 - 3,53)	21	0,71	(0,26 - 1,95)
1-7	69	81	1,63	(1,06 - 7,67)	60	1,06	(0,45 - 2,45)
Nenhum	-	-	-	-	-	-	-
$\chi^2$ de tendência		4,88		p = 0,03	0,19		p = 0,66

NOTA: Dados não disponíveis para 23 casos, 107 controles comunitários e 34 controles hospitalares.

(1) Ajustado por idade, sexo e região.

#### 4.3.6 Situação Econômica

Para avaliar a situação econômica foi calculada a renda per capita.

Cinco casos (4,0%), 32 (12,3%) controles comunitários e 12 (9,3%) dos controles hospitalares não souberam responder a pergunta sobre renda.

Os controles comunitários apresentavam o percentual mais elevado de indivíduos na faixa de maior renda per capita (tabela 13). Quarenta e dois (18,4%) dos controles comunitários estavam incluídos nesse grupo, enquanto apenas seis (5,0%) casos e dez (8,5%) controles hospitalares pertenciam à faixa de maior renda per capita.

O resultado dessa avaliação mostrou uma relação inversa entre renda e risco de adquirir AAA quando analisados os controles comunitários. O *odds ratio* de AAA associada à categoria de mais baixa renda per capita foi de 13,5 (IC 95% 2,8 - 65,1) e o  $\chi^2$  de tendência foi de 16,6, (p < 0,001). Quando observados os controles hospitalares, a variação de risco nas diferentes categorias de renda estudadas não foi consistente (tabela 13).

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO RENDA PER CAPITA E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

RENDA PER CAPITA	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
≥ 2	6	42	1,00	-	10	1,00	-
1,0 -1,9	28	60	6,45	(1,42 - 29,21)	22	1,96	(0,60 - 6,52)
0,4-0,9	50	69	13,04	(2,96 - 57,43)	50	1,60	(0,52 - 4,90)
< 0,4	36	57	13,51	(2,81 - 65,08)	35	1,54	(0,47 - 5,00)
$\chi^2$ de tendência		16,65		p = < 0,001	0,006		p = 0,94

NOTA: Dados não disponíveis para 5 (4,0%) casos, 32 (12,3%) controles comunitários e 12 (9,3%) controles hospitalares.

(1) Ajustado por idade, sexo e região.

#### 4.4 VIROSES E AAA

Entre os casos, 6 (4,9%) relataram ter tido hepatite viral nos últimos 12 meses, enquanto para os controles comunitários o número foi de 4 (1,6%) e para os controles hospitalares foi de 5 (3,9%). Tiveram o diagnóstico confirmado por médico: 5 (83,3%) casos, 4 (100,0%) controles comunitários e 4 (80,0%) controles hospitalares. Em relação à etiologia da hepatite, apenas um dos casos sabia referir que havia apresentado hepatite causada pelo vírus A. Dois dos controles comunitários referiram ter apresentado hepatite A e um, hepatite C. Entre os controles hospitalares, um havia apresentado hepatite A. Os demais não sabiam informar sobre o tipo de vírus que causou a hepatite.

O *odds ratio* de AAA associada à hepatite, quando estudados os controles comunitários, foi de 3,5 (IC 95% 1,0 - 12,5), e quando observados os controles hospitalares foi de 1,3 (IC 95% 0,4 - 4,5) (tabela 14).

Entre os casos, 8 (6,4%) relataram ter tido dengue nos últimos 12 meses, enquanto para os controles comunitários o número foi de 22 (8,5%) e para os controles hospitalares foi de 5 (3,9%). Entre os indivíduos que relataram história de dengue, tiveram o diagnóstico confirmado por médico: 4 (50,0%) casos, 13 (59,0%) controles comunitários e 2 (25,0%) controles hospitalares.

Estudado qualquer um dos tipos de controle, não se encontrou associação entre AAA e história de dengue (tabela 14).

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO ANTECEDENTE DE HEPATITE E DENGUE NOS ÚLTIMOS 12 MESES E *ODDS RATIOS* ASSOCIADOS

VIROSES	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Hepatite							
Não	117	250	1,00	-	123	1,00	-
Sim	6	4	3,50	(0,98 - 12,53)	5	1,30	(0,38 - 4,51)
Dengue							
Não	117	238	1,00	-	124	1,00	-
Sim	8	22	0,72	(0,25 - 2,05)	5	1,81	(0,53 - 6,17)

NOTA: Hepatite: dados não disponíveis para 2 casos, 6 controles comunitários e 1 controle hospitalar.

(1) Ajustado por idade, sexo e região.

Para a mononucleose infecciosa, 8 (6,4%) dos casos, 39 (15%) dos controles comunitários e 7 (5,4%) dos controles hospitalares não souberam informar se tiveram a doença nos últimos 12 meses. Apenas 1 (0,8%) caso e 1 (0,8%) controle hospitalar referiram ter tido a doença nos últimos 12 meses.

A percentagem de respostas ignoradas para a pergunta sobre antecedente de doença causada pelo citomegalovírus foi: 3 (2,4%) dos casos, 47 (18,1%) dos controles comunitários e 7 (5,4%) dos controles hospitalares. Apenas 1 caso, 1 controle comunitário e 1 controle hospitalar referiram ter tido doença causada por citomegalovírus no período estudado.

#### 4.5 DROGAS E AAA

A tabela 15 apresenta os dados referentes ao número de casos que fez uso dos medicamentos estudados e os *odds ratios* associados. As drogas foram selecionadas com base em evidências na literatura como potenciais causadoras de AAA.

Apenas três casos referiram ter feito uso de cloranfenicol sistêmico nos últimos 12 meses. Entre os controles comunitários esse número foi mais elevado (29), e entre os controles hospitalares foram 5 os que fizeram uso de cloranfenicol sistêmico no período estudado. Encontrou-se uma associação inversa, estatisticamente significativa, de AAA e uso sistêmico de cloranfenicol na avaliação dos controles comunitários (OR = 0,11, IC 95% 0,0 - 0,5) (tabela 15).

Foram observados resultados com tendências concordantes, com *odds ratio* estimado elevado de AAA, nos dois grupos controle, associados aos seguintes medicamentos: cefalosporina, metronidazol, furosemida, prednisona e vitaminas. Entre esses medicamentos os resultados foram estatisticamente significantes apenas para a prednisona e vitaminas (tabela 15). O valor do *odds ratio* de AAA associada ao uso de prednisona encontrado foi de 5,7 (IC 95% 1,1 - 29,3) quando se estudaram os controles comunitários e 9,5 (IC 95% 1,1 - 82,5), os controles hospitalares.

Somente um caso fez uso de alopurinol, e nenhum dos indivíduos pertencentes aos grupos controle.

Encontrou-se evidência de inversa associação, quando observados os controles comunitários e hospitalares, com os seguintes medicamentos: outros corticóides que não a prednisona e o cloranfenicol colírio, sendo que foi encontrada significância estatística apenas no estudo dos controles comunitários para o uso de cloranfenicol colírio.

Os resultados seguiram na mesma direção quando analisados os dois grupos controle, para a avaliação do uso da associação sulfametoxazol-trimetoprima. Porém, o estudo dos controles comunitários mostrou uma associação mais forte que a observada no estudo dos controles hospitalares (tabela 15). O *odds ratio* de AAA associada ao uso dos antibióticos do grupo ampicilina e/ou amoxicilina foi de 2,7 (IC 95% 1,1 - 6,8) quando estudados os controles comunitários e 1,4 (IC 95% 0,6 - 3,6), os controles hospitalares. Os resultados também seguiram a mesma direção, quando avaliados ambos os grupos controle, com os antiinflamatórios não hormonais – diclofenaco e salicilatos (tabela 15).

A avaliação de possível associação de AAA com uso de dipirona resultou em *odds ratio* de 1,8 (IC 95% 1,1 - 3,1) quando observados os controles comunitários e 0,8 (IC 95% 0,4 - 1,4), os controles hospitalares.

O uso pouco freqüente de determinados medicamentos na amostra (baixa taxa de exposição) dificultou a análise da relação entre os mesmos e AAA. Entre eles, podem ser citados: sais de ouro, antitireoidianos, antimaláricos, benzidamida, piroxicam, ibuprofeno, tranqüilizantes, mebendazol, antidiabéticos orais e alopurinol.

TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO USO DE DETERMINADAS DROGAS NOS ÚLTIMOS 12 MESES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

DROGAS	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Alopurinol							
Sim	124	260	1,00	-	129	1,00	-
Não	1	-	-	-	-	-	-
Ampiamoxi							
Sim	113	248	1,00	-	120	1,00	-
Não	12	12	2,7	(1,07 - 6,80)	9	1,43	(0,56 - 3,60)
Antialérgicos							
Sim	124	257	1,00	-	125	1,00	-
Não	1	3	0,73	(0,0 - 7,08)	4	0,25	(0,0 - 2,38)
Anticonvulsivantes							
Sim	124	252	1,00	-	125	1,00	-
Não	1	8	-	-	4	0,26	(0,0 - 2,47)
Antidiabéticos							
Orais							
Sim	124	258	-	-	127	1,00	-
Não	1	2	-	-	2	0,3	(0,0 - 3,89)
Antieméticos							
Sim	124	260	1,00	-	129	1,00	-
Não	1	-	-	-	-	-	-
Antifúngicos							
Sim	122	258	1,00	-	129	1,00	-
Não	3	2	3	(0,50 - 17,95)	-	-	-
Antimaláricos							
Sim	124	259	1,00	-	128	1,00	-
Não	1	1	2,83	(0,17 - 47,15)	1	1,01	(0,0 - 18,03)
Antitireoidianos							
Sim	125	259	-	-	129	-	-
Não	0	1	-	-	0	-	-
Antitussígenos							
Sim	124	258	1,00	-	128	1,00	-
Não	1	2	1,00	(0,10 - 11,03)	1	0,96	(0,0 - 16,02)
Broncodilatadores							
Sim	120	257	1,00	-	121	1,00	-
Não	5	3	4,9	(0,94 - 25,60)	8	0,6	(0,18 - 1,90)
Cardiovasculares							
Sim	122	257	1,00	-	125	1,00	-
Não	3	3	3,24	(0,29 - 36,63)	4	0,55	(0,10 - 2,90)
Cefalosporina							
Sim	122	259	1,00	-	128	1,00	-
Não	3	1	4,61	(0,41 - 51,31)	1	3,72	(0,36 - 38,60)
Cloranfenicol							
Colírio							
Sim	123	228	1,00	-	121	1,00	-
Não	2	32	0,12	(0,0 - 0,52)	8	0,18	(0,0 - 0,97)
Cloranfenicol	122	231	1,00	-	124	1,00	-
Sistêmico							
Sim							
Não	3	29	0,11	(0,0 - 0,50)	5	0,57	(0,12 - 2,68)
Diclofenaco							
Sim	98	136	1,00	-	98	1,00	-
Não	27	124	0,27	(0,15 - 0,45)	31	0,8	(0,43 - 1,49)

continua

TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO USO DE DETERMINADAS DROGAS NOS ÚLTIMOS 12 MESES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

DROGAS	N.º CASOS	CONTOLES						conclusão
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>			
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)	
Dipirona								
Sim	30	94	1,00	-	26	1,00	-	
Não	95	166	1,8	(1,10 - 3,10)	103	0,79	(0,43 - 1,44)	
Furosemida								
Sim	121	258	1,00	-	128	1,00	-	
Não	4	2	3,61	(0,65 - 20,00)	1	4,17	(0,44 - 39,34)	
Mebendazol								
Sim	120	259	1,00	-	124	1,00	-	
Não	5	1	7,84	(0,86 - 71,44)	5	1,14	(0,30 - 4,26)	
Metronidazol								
Sim	122	257	1,00	-	128	1,00	-	
Não	3	3	2,4	(0,50 - 12,06)	1	3,18	(0,31 - 31,98)	
Outros Corticóides								
Sim	124	253	1,00	-	124	1,00	-	
Não	1	7	0,36	(0,0 - 2,98)	5	0,14	(0,0 - 1,39)	
Outros Diuréticos								
Sim	123	254	1,00	-	127	1,00	-	
Não	2	6	0,77	(0,15 - 3,96)	2	0,9	(0,11 - 7,54)	
Paracetamol								
Sim	93	187	1,00	-	112	1,00	-	
Não	32	73	0,91	(0,55 - 1,53)	17	2,48	(1,25 - 4,91)	
Prednisona								
Sim	118	258	1,00	-	128	1,00	-	
Não	7	2	5,65	(1,09 - 29,32)	1	9,48	(1,09 - 82,46)	
Sais de Ouro								
Sim	125	260	-	-	128	1,00	-	
Não	-	-	-	-	1	-	-	
Salicilatos								
Sim	82	131	1,00	-	84	1,00	-	
Não	43	129	0,44	(0,26 - 0,75)	45	0,93	(0,54 - 1,60)	
Sulfametoxazol								
Trimetoprim								
Sim	99	245	1,00	-	110	1,00	-	
Não	26	25	5,11	(2,40 - 11,08)	19	1,53	(0,78 - 3,00)	
Tranqüilizantes								
Sim	125	260	1,00	-	128	1,00	-	
Não	-	-	-	-	1	-	-	
Vitaminas								
Sim	105	256	1,00	-	118	1,00	-	
Não	20	4	9,45	(3,19 - 28,12)	11	2,16	(0,98 - 4,80)	

(1) Ajustado por idade, sexo e região.

#### 4.5.1 Frequência de Uso de Antiinflamatórios Não Hormonais e Antitérmico (Paracetamol) e AAA

Os resultados da avaliação de possível associação entre maior frequência de uso de diclofenaco (tabela 16), salicilatos (tabela 18) e paracetamol, e risco de AAA, mostrou resultado estatisticamente significativo apenas para o paracetamol, quando estudados os controles hospitalares (tabela 17). Encontrou-se uma significativa tendência de aumento de risco de AAA com o incremento da frequência de exposição ( $p = 0,006$ ). Observa-se, porém, que o número de expostos na categoria de maior frequência de uso do medicamento é muito pequeno.

TABELA 16 - FREQUÊNCIA DO USO DE DICLOFENACO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

FREQUÊNCIA DE USO DE DICLOFENACO NOS ÚLTIMOS 12 MESES	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Não usou	98	136	1,00	-	98	1,00	-
1 - 6 dias	9	41	0,25	(0,1 - 0,64)	13	0,66	(0,26 - 1,67)
7 a 30 dias	13	32	0,58	(0,27 - 1,22)	12	1,05	(0,44 - 2,55)
≥ 31 dias	3	4	0,85	(0,18 - 4,17)	2	1,13	(0,16 - 7,88)
$\chi^2$ de tendência		3,62		$p = 0,06$	0,009		$p = 0,92$

NOTA: Dados não disponíveis para 2 casos, 47 controles comunitários e 4 controles hospitalares.

(1) Ajustado por idade, sexo e região.

TABELA 17 - FREQUÊNCIA DO USO DE PARACETAMOL ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

FREQUÊNCIA DE USO DE PARACETAMOL NOS ÚLTIMOS 12 MESES	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Não usou	93	187	1,00	-	112	1,00	-
1 - 6 dias	15	34	0,93	(0,47 - 1,83)	3	6,35	(1,74 - 23,20)
7 a 30 dias	11	14	1,80	(0,75 - 4,32)	6	2,16	(0,75 - 6,22)
≥ 31 dias	3	3	2,15	(0,30 - 15,50)	1	3,75	(0,40 - 38,40)
$\chi^2$ de tendência		1,36		$p = 0,24$	7,53		$p = 0,006$

NOTA: Dados não disponíveis para 3 casos, 22 controles comunitários e 7 controles hospitalares.

(1) Ajustado por idade, sexo e região.

TABELA 18 - FREQUÊNCIA DO USO DE SALICILATOS ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

FREQUÊNCIA DE USO DE SALICILATOS NOS ÚLTIMOS 12 MESES	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Não usou	82	131	1,00		84	1,00	
1 - 6 dias	17	46	0,43	(0,20 - 0,90)	19	0,85	(0,40 - 1,79)
7 a 30 dias	15	33	0,52	(0,22 - 1,20)	10	1,56	(0,64 - 3,79)
≥ 31 dias	10	3	4,96	(0,98 - 25,03)	8	1,15	(0,41 - 3,28)
$\chi^2$ de tendência		0,06		p = 0,80	0,43		p = 0,51

NOTA: Dados não disponíveis para 1 caso, 47 controles comunitários e 8 controles hospitalares.

(1) Ajustado por idade, sexo e região.

#### 4.6 PESTICIDAS E AAA

Inicialmente avaliou-se a exposição a pesticidas de acordo com as três grandes categorias utilizadas neste estudo: de uso agrícola, veterinário e doméstico, e a possível associação com AAA (tabela 19). O risco de AAA associada à aplicação de pesticida de uso veterinário foi de 12,8 (IC 95% 1,6 - 104,3), quando analisados os controles hospitalares. Deve ser ressaltado que apenas um dos controles hospitalares referiu ter aplicado o produto.

Encontrou-se um *odds ratio* de AAA associada à aplicação de pesticida de uso domiciliar de 2,4 (IC 95% 1,3 - 4,7) no estudo dos controles hospitalares (tabela 19).

TABELA 19 - EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS DE USO AGRÍCOLA, VETERINÁRIO E DOMÉSTICO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

PESTICIDAS/TIPO DE EXPOSIÇÃO	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
<b>Agrícola</b>							
Não	110	217	1,00		121	1,00	
Presente no local	8	25	0,47	(014 - 1,56)	3	2,85	(0,72 - 11,27)
Aplicou o produto	7	18	0,60	(024 - 1,50)	5	1,56	(0,46 - 5,37)
$\chi^2$ de tendência		2,13		p = 0,14	1,61		p = 0,21
<b>Veterinário</b>							
Não	105	216	1,00		122	1,00	
Presente no local	10	27	0,81	(0,40 - 1,74)	6	2,00	(0,69 - 5,79)
Aplicou o produto	10	17	1,05	(0,42 - 2,61)	1	12,80	(1,57 - 104,30)
$\chi^2$ de tendência		0,03		p = 0,86	10,50		p = 0,001
<b>Domiciliar</b>							
Não	59	138	1,00		83	1,00	
Presente no local	28	71	1,71	(1,02 - 2,90)	24	1,62	(0,85 - 3,12)
Aplicou o produto	38	51	0,80	(0,45 - 1,45)	22	2,44	(1,27 - 4,69)
$\chi^2$ de tendência		3,16		p = 0,08	7,80		p = 0,005

(1) Ajustados por idade, sexo e região.

Com o objetivo de avaliar se determinado grupo químico dos pesticidas poderia implicar maior risco para AAA, estudou-se em separado cada um dos grupos químicos específicos pertencentes às diferentes categorias de pesticidas incluídos neste estudo (de uso agrícola, veterinário e doméstico). Contudo, somente para os pesticidas de uso doméstico havia um número razoável de expostos, suficiente na maioria dos grupos químicos específicos, possibilitando uma análise adequada. A tabela 20 apresenta esses resultados.

Quando estudados os controles comunitários em relação ao fator “estar presente” em local no qual foi efetuada a aplicação de pesticida do grupo misto, o *odds ratio* de AAA foi de 2,2 (IC 95% 1,1 - 4,5). A tabela 20 mostra que entre aqueles que aplicaram produtos mistos e organofosforados, o *odds ratio* de AAA foi de 2,6 (IC 95% 1,3 - 5,3). Em relação aos controles hospitalares encontrou-se um *odds ratio* estimado elevado de AAA associada ao fator “aplicação” de pesticida do grupo misto mais organofosforado (OR = 2,1, IC 95% 1,2 - 3,5).

Quando avaliados os riscos de cada grupo químico específico para os pesticidas de uso veterinário, apenas os controles comunitários apresentaram número de expostos suficiente para esse tipo de análise. O OR de AAA para aqueles que aplicaram produtos do grupo misto foi de 2,3 (IC 95% 0,3 - 17,7) e misto associado a organofosforado exclusivo, foi de 3,3 (IC 95% 0,5 - 19,8).

Para os pesticidas de uso agrícola não foi possível realizar esse tipo de avaliação em nenhum dos grupos controle, devido à baixa taxa de exposição quando se classificam os indivíduos por exposição a grupos químicos específicos.

TABELA 20 - EXPOSIÇÃO A GRUPOS QUÍMICOS ESPECÍFICOS DE PESTICIDAS DE USO DOMÉSTICO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

GRUPOS QUÍMICOS DE PESTICIDAS DE USO DOMÉSTICO/ TIPO DE EXPOSIÇÃO	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Carbamatos	123	259	1,00		129	1,00	
Não	1	0		-	0		-
Presença	1	1		-	0		-
Aplicação							
Organofosforados							
Não	124	258	1,00		129	1,00	
Presença	0	1		-	0		-
Aplicação	1	1		-	0		-
Piretróide							
Não	98	207	1,00		106	1,00	
Presença	9	28	0,58	(0,23 - 1,45)	13	0,72	(0,35 - 1,46)
Aplicação	18	25	1,63	(0,83 - 3,20)	10	1,64	(0,95 - 2,85)
$\chi^2$ de tendência		0,82		p = 0,37	1,60		p = 0,21
Misto <sup>(2)</sup>							
Não	95	220	1,00		113	1,00	
Presença	13	22	2,19	(1,07 - 4,49)	7	0,96	(0,52 - 1,76)
Aplicação	17	18	1,20	(0,54 - 2,67)	9	1,81	(1,05 - 3,14)
$\chi^2$ de tendência		1,44		p = 0,23	3,01		p = 0,08
Grupo Misto + Organofosforado							
Não	92	219	1,00		113	1,00	
Presença	14	23	1,33	(0,60 - 2,94)	7	1,05	(0,58 - 1,89)
Aplicação	19	18	2,61	(1,30 - 5,27)	9	2,08	(1,23 - 3,52)
$\chi^2$ de tendência		7,04		p = 0,01	5,44		p = 0,02
Grupo Misto + Piretróide							
Não	74	174	1,00		93	1,00	
Presença	20	47	1,90	(1,11 - 3,28)	19	0,88	(0,52 - 1,47)
Aplicação	31	39	0,89	(0,45 - 1,72)	17	1,83	(1,17 - 2,88)
$\chi^2$ de tendência		0,34		p = 0,56	4,74		p = 0,03
Outros Grupos							
Não	125	259	1,00	-	128	1,00	-
Presença	0	0		-	1		-
Aplicação	0	1		-	0		-
Não sabe o nome do produto							
Não	125	260	1,00		129	1,00	
Presença	0	0		-	0		-
Aplicação	0	0		-	0		-

NOTA: A associação dos grupos misto + organofosforado e misto + piretróide foi realizada porque as pessoas que tiveram contato com pesticida do grupo misto e também do grupo organofosforado provavelmente tiveram maior exposição a organofosforados, pois os pesticidas mistos eram compostos de organofosforados + piretróides. O mesmo ocorreu com aqueles que tiveram contato com pesticidas do grupo misto e piretróides.

(1) Ajustados por idade, sexo e região.

(2) Pesticida do Grupo Misto incluem: piretróide + organofosforado.

A avaliação do risco relacionado à frequência de exposição a pesticidas mostrou resultado estatisticamente significativo apenas para os pesticidas de uso doméstico. O estudo dos controles comunitários indicou que para aqueles que referiram exposição inferior a 7 dias nos últimos 12 meses, o *odds ratio* de AAA foi de 1,6 (IC 95% 0,7 - 3,6), enquanto para aqueles que apresentaram exposição igual ou maior a 7 dias no mesmo período o OR de AAA encontrado foi de 4,3 (IC 95% 2,1 - 9,1). No estudo dos controles hospitalares com exposição menor que 7 dias, observou-se um *odds ratio* de 3,5 (IC 95% 1,0 - 11,5), e para os que apresentaram exposição igual ou superior a 7 dias o OR foi de 1,7 (IC 95% 0,8 - 3,6). Esses resultados podem ser visualizados na tabela 21.

TABELA 21 - FREQUÊNCIA DE APLICAÇÃO DE PESTICIDAS DE USO DOMÉSTICO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E *ODDS RATIOS* ASSOCIADOS

PESTICIDA DE USO DOMÉSTICO	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Não usou	87	209	1,00		107	1,00	
1 - 6 dias	11	18	1,57	(0,69 - 3,58)	4	3,45	(1,03 - 11,51)
7 a 365 dias	23	11	4,32	(2,05 - 9,10)	16	1,72	(0,82 - 3,59)
$\chi^2$ de tendência		15,89		p < 0,001	3,21		p = 0,07

NOTA: Dados não disponíveis para 4 casos, 22 controles comunitários e 2 controles hospitalares.

(1) Ajustados por idade, sexo e região.

Os resultados encontrados neste estudo não evidenciaram risco aumentado de AAA para o fato de o paciente trabalhar em local que vende ou estoca pesticidas. Esses resultados podem ser visualizados na tabela 22.

TABELA 22 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA E CONTROLES, SEGUNDO A INFORMAÇÃO SE TRABALHA EM LOCAL QUE VENDE OU ESTOCA PESTICIDAS E *ODDS RATIOS* ASSOCIADOS

TRABALHA EM LOCAL QUE VENDE OU ESTOCA PESTICIDAS	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Não	120	242	1,00		122	1,00	
Sim	5	18	0,67	(0,24 - 1,90)	7	0,74	(0,22 - 2,55)

(1) Ajustados por idade, sexo e região.

#### 4.7 EXPOSIÇÃO A SOLVENTES E TINTAS E AAA

Neste estudo foi avaliada a exposição a diversos produtos que contêm solventes na sua composição e são utilizados com frequência pela população. Foram definidos três grupos constituídos de diferentes produtos (tabela 23). O grupo I incluiu a exposição a pelo menos uma das seguintes substâncias: gasolina, querosene, benzeno e benzina; o grupo II incluiu a exposição a tiner e/ou à acetona, e o grupo III incluiu a exposição a pelo menos um dos seguintes produtos: polidor de móveis, polidor de metais, cera, graxa, verniz e cola para trabalhos com couro. A tabela 23 apresenta os resultados dessa avaliação.

Encontrou-se associação, no estudo dos controles hospitalares, para exposição aos solventes dos grupos I e II (tabela 23).

TABELA 23 - APLICAÇÃO DE PRODUTOS QUE CONTÊM SOLVENTES ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

GRUPOS DE PRODUTOS QUE CONTÊM SOLVENTES	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
<b>GRUPO I</b> (gasolina, querosene, benzeno e benzina)							
Não	93	196	1,00		109	1,00	
Sim	32	64	1,19	(0,65 - 1,93)	20	2,07	(1,06 - 4,04)
<b>GRUPO II</b> (tiner e acetona)							
Não	72	146	1,00		96	1,00	
Sim	53	114	0,90	(0,54 - 1,51)	33	2,32	(1,27 - 4,24)
<b>GRUPO III</b> (polidor de móveis e de metais, cera, graxa, verniz, cola)							
Não	68	112	1,00		83	1,00	
Sim	57	148	1,57	(0,98 - 2,52)	46	0,65	(0,37 - 1,14)

(1) Ajustados por idade, sexo e região.

Os resultados da avaliação da duração de exposição a solventes e risco de AAA podem ser visualizados na tabela 24. No grupo I observa-se uma significativa tendência de aumento de risco com o incremento da duração de exposição. Esses resultados são concordantes entre os dois grupos controles. O estudo dos controles

comunitários apresentou um  $\chi^2$  de tendência de 5,6 ( $p = 0,02$ ) e dos controles hospitalares, um  $\chi^2$  de tendência de 9,6 ( $p = 0,002$ ). Para o grupo II, o estudo dos controles comunitários mostrou valor do  $\chi^2$  de tendência bastante baixo e o estudo dos controles hospitalares, um valor do  $\chi^2$  de tendência de 10,9 ( $p < 0,001$ ). Para o grupo III, o valor do  $\chi^2$  de tendência foi bastante elevado no estudo dos dois grupos controles, demonstrando significativa tendência de aumento de risco com o incremento da duração de exposição aos produtos (tabela 24).

TABELA 24 - FREQUÊNCIA DE APLICAÇÃO DOS PRODUTOS QUE CONTÊM SOLVENTES NOS ÚLTIMOS 12 MESES, ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES, E ODDS RATIOS ASSOCIADOS

FREQUÊNCIA DE APLICAÇÃO DOS SOLVENTES	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
<b>GRUPO I</b>							
(gasolina, querosene, benzeno e benzina)							
Não usou	93	196	1,00		109	1,00	
1 - 6 dias	11	26	1,09	(0,50 - 2,41)	7	2,10	(0,70 - 5,90)
7 a 30 dias	9	11	1,35	(0,52 - 3,47)	3	4,40	(1,10 - 17,50)
≥ 31 dias	12	4	4,38	(1,35 - 14,21)	4	3,70	(1,10 - 12,40)
$\chi^2$ de tendência		5,63		$p = 0,02$	9,58		$p = 0,002$
<b>GRUPO II</b>							
(tíner e acetona)							
Não usou	72	146	1,00		96	1,00	
1 - 6 dias	11	43	0,44	(0,19 - 1,01)	7	2,19	(0,75 - 6,40)
7 a 30 dias	18	28	1,54	(0,66 - 3,62)	3	8,98	(2,48 - 32,55)
≥ 31 dias	23	15	3,51	(1,47 - 8,35)	13	2,50	(1,08 - 5,79)
$\chi^2$ de tendência		0,82		$p = 0,36$	10,95		$p < 0,001$
<b>GRUPO III</b>							
(polidor de móveis e de metais, cera, graxa, verniz, cola)							
Não usou	40	139	1,00		78	1,00	
1 - 6 dias	7	43	0,59	(0,24 - 1,48)	8	1,84	(0,50 - 5,80)
7 a 30 dias	25	51	2,30	(1,11 - 4,74)	9	6,12	(2,48 - 15,09)
≥ 31 dias	53	27	21,70	(8,03 - 58,61)	34	3,55	(1,86 - 6,79)
$\chi^2$ de tendência		56,04		$p < 0,001$	18,62		$p < 0,001$

NOTA: Grupo I: dados não disponíveis para 23 controles comunitários e 6 controles hospitalares.

Grupo II: dados não disponíveis para 1 caso, 28 controles comunitários e 10 controles hospitalares.

(1) Ajustados por idade, sexo e região

Foi avaliado também o risco de AAA associada à exposição a tintas. O estudo dos controles comunitários mostrou um OR de AAA associada a exposição a tintas em geral de 1,8 (IC 95% 1,0 - 3,0) e o estudo dos controles hospitalares, um *odds ratio* de AAA de 2,3 (IC 95% 1,3 - 4,3). Para a aplicação de tinta a óleo, o OR de AAA

foi de 1,5 (IC 95% 0,8 - 2,9) quando se analisaram os controles comunitários e de 2,1 (IC 95% 0,9 - 4,5), os controles hospitalares (tabela 25).

TABELA 25 - EXPOSIÇÃO A TINTAS ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E *ODDS RATIOS* ASSOCIADOS

TIPOS DE TINTAS/ TIPOS DE EXPOSIÇÃO	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Tintas em Geral							
Não	58	136	1,00		83	1,00	
Presença	23	66	0,76	(0,41 - 1,38)	18	1,82	(0,89 - 3,74)
Aplicação	44	58	1,75	(1,03 - 2,98)	28	2,33	(1,27 - 4,28)
Tinta a Óleo							
Não	95	202	1,00		112	1,00	
Presença	9	30	0,56	(0,24 - 1,30)	5	2,14	(0,67 - 6,78)
Aplicação	21	28	1,50	(0,77- 2,91)	12	2,05	(0,93 - 4,48)

(1) Ajustados por idade, sexo e região.

#### 4.8 EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO E AAA

Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre exposição à radiação e AAA no estudo de ambos os grupos controles (tabela 26).

TABELA 26 - EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO ENTRE CASOS DE AAA E CONTROLES E *ODDS RATIOS* ASSOCIADOS

EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO	N.º CASOS	CONTROLES					
		Comunitários			Hospitalares <sup>(1)</sup>		
		N.º	OR	(IC 95%)	N.º	OR	(IC 95%)
Não	82	181	1,00		74	1,00	
Sim	43	69	1,39	(0,83 - 2,35)	54	0,60	(0,40 - 1,10)

NOTA: Dados não disponíveis para 10 controles comunitários e 1 controle hospitalar.

(1) Ajustados por idade, sexo e região.

#### 4.9 OCUPAÇÃO E AAA

É elevado o número de casos de AAA publicados na literatura cuja exposição ao agente causador da doença ocorreu durante o desempenho das atividades profissionais. Neste estudo procurou-se conhecer algumas características relacionadas às atividades ocupacionais dos pacientes com AAA. Para tal, foram coletadas informações sobre o tipo de profissão e ocupação, bem como sobre o local (estabelecimento) de trabalho. Para melhor caracterizar a ocupação, foi solicitado que

o entrevistado listasse as principais atividades realizadas na rotina diária do trabalho, informações que foram registradas pelo entrevistador. Os dados na tabela 27 mostram elevado número de estudantes, com 48 (40,7%) dos casos, devido ao predomínio da população infanto-juvenil na amostra estudada. Em segundo lugar, encontra-se o grupo que inclui atividades que implicam contato com solventes, correspondendo a 18 (15,3%) dos casos. Nesse grupo foram incluídos os indivíduos cuja ocupação citada havia sido: biomédico ou bioquímico, frentista, marceneiro, mecânico, pedreiro, pintor, serralheiro e servente. Onze casos (9,3%) referiram ter tido ocupação relacionada à agricultura nos últimos 12 meses antes do diagnóstico de AAA. Quatorze casos (11,8%) relataram como ocupação as atividades de cuidados com a residência, incluindo limpeza em geral.

TABELA 27 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA, SEGUNDO A OCUPAÇÃO (RAMO DE ATIVIDADE)

RAMO DE ATIVIDADE	N.º	%
Estudante	48	40,7
Atividade que inclui manipulação de produto que contem solvente	18	15,3
Atividade relacionada à agricultura	11	9,3
Atividade administrativa	15	12,7
Atividade doméstica	14	11,8
Atividade policial ou relacionada à segurança	12	10,2

NOTAS: 1 Dados não disponíveis para 7 casos.

2 Apenas 3 pessoas que referiram ter 2 trabalhos: 1 estudante e office boy; 1 estudante e babá; 1 estudante de engenharia civil e vendedor.

Em 13 (10,4%) dos questionários não havia registro sobre o local de trabalho do paciente nos últimos 12 meses antes do diagnóstico da doença. Na tabela 28, que mostra a distribuição dos casos segundo o local de trabalho, foi excluído dos cálculos o grupo constituído por estudantes. Observa-se que o maior número de pacientes foi incluído na categoria de estabelecimentos nos quais existe presença de solventes, com 19 (29,6%) dos casos. Nesse grupo encontram-se as fábricas, os postos de combustíveis, laboratórios, construções, serralherias, oficinas mecânicas, entre outros. Nove (14,1%) dos casos referiram trabalhar em locais nos quais entram em contato com diversos produtos de uso agrícola, entre eles encontram-se as fazendas, sítios e jardins. O domicílio corresponde ao local de trabalho de 12 (18,8%) dos casos.

TABELA 28 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE AAA, SEGUNDO O LOCAL DE TRABALHO<sup>(1)</sup>

	N.º	%
Escolas	6	9,4
Estabelecimento com presença de solventes	19	29,6
Estabelecimento onde há manipulação de produtos agrícolas	9	14,1
Escritório	10	15,6
Domicílio	12	18,8
Rua	8	12,5

NOTA: Dados não disponíveis para 13 casos.

(1) Foram excluídos os estudantes.

#### 4.10 MODELO FINAL

Até este ponto os resultados foram apresentados mostrando a avaliação de cada um dos fatores de risco para AAA. Para investigar se as variáveis eram fatores de risco independentes, elas foram mutuamente ajustadas (análise multivariada). Foram selecionadas as principais variáveis identificadas neste estudo (resultados com significância estatística), bem como algumas citadas na literatura como muito prováveis de causar AAA. Para os controles comunitários utilizou-se a regressão logística condicional, e para os hospitalares, a regressão logística não condicional. Como alguns resultados em relação aos fatores de risco estudados diferiram entre os dois grupos controles, optou-se por realizar dois modelos finais, um com os controles comunitários e o outro com os controles hospitalares.

##### 4.10.1 Controle Comunitário

Foram selecionadas as seguintes variáveis para serem incluídas no modelo final: renda per capita, uso de sulfametoxazol-trimetoprima, uso de ampicilina e/ou amoxicilina, uso de cloranfenicol, frequência de aplicação de solventes do grupo I, aplicação de pesticida de uso doméstico do grupo misto combinado com organofosforados/frequência de exposição a pesticidas de uso doméstico. Embora o fato de aplicar solventes do grupo III tenha apresentado resultado do  $\chi^2$  de tendência elevado e com significância estatística, essa variável não foi incluída no modelo final por ser esse grupo constituído de produtos heterogêneos. Por essa mesma razão não se incluiu a variável referente a exposição a tintas no modelo final.

Embora o resultado deste estudo não tenha evidenciado significância estatística em relação ao risco de causar AAA, a hepatite viral foi incluída devido à sua importância na literatura como possível agente causal da doença. Os 59 indivíduos com informação ignorada para essas variáveis não foram incluídos nesse modelo final, restando 118 casos e 208 controles.

A tabela 29 mostra os *odds ratios* de AAA associada com os fatores ajustados. O fator de risco que, após o ajuste, apresentou incremento no valor do *odds ratio* foi: uso de sulfametoxazol-trimetoprima. O valor do *odds ratio* da AAA associada ao uso de sulfametoxazol-trimetoprima havia sido de 4,1 e após o ajustamento passou para 7,5.

Os fatores de risco da AAA que, após o ajuste, apresentaram redução no valor do *odds ratio* foram: renda per capita, uso de cloranfenicol sistêmico, ampicilina e/ou amoxicilina e aumento da frequência de exposição aos solventes do grupo I e aplicação de pesticidas de uso doméstico do grupo misto mais organosfosforado. Depois de ajustados esses resultados não apresentaram significância estatística.

O *odds ratio* de AAA associada com hepatite havia sido de 3,1 (IC 95% 0,7 - 13,0), e após o ajustamento sofreu uma redução, resultando no valor 1,5 (IC 95% 0,3 - 8,4).

Em relação à aplicação dos solventes do grupo I, havia sido encontrada uma significativa tendência de aumento de risco com a maior frequência de aplicação dos produtos, mas sofreu grande redução após o ajustamento ( $\chi^2$  tendência 2,2;  $p = 0,14$ ), não mantendo a significância estatística. O *odds ratio* de AAA associada ao fato de aplicar pesticidas de uso doméstico manteve-se elevado, porém sem significância estatística, após a realização do ajuste, no modelo final. O *odds ratio* encontrado foi de 2,5 (IC 95%, 0,9 - 6,8).

O *odds ratio* de AAA associada a cloranfenicol também sofreu redução, porém manteve a inversa associação, com o OR de 0,0 (IC 95% 0,0 - 0,4).

Com o ajustamento, o  $\chi^2$  tendência para a renda per capita sofreu redução para 8,7 ( $p = 0,003$ ), porém manteve o resultado de significativa tendência de risco de AAA com a redução da renda per capita.

O modelo também foi testado com a variável duração de exposição a pesticida doméstico, substituindo a variável exposição a pesticidas de uso doméstico dos grupos misto combinado com organofosforado. O valor do  $\chi^2$  tendência para a variável duração de exposição a pesticida doméstico sofreu redução para 2,6 ( $p = 0,11$ ), deixando de ter significância estatística (tabela 29).

Das variáveis referentes ao estudo dos controles comunitários que foram incluídas no modelo final (controle das variáveis de confundimento) apenas uso de sulfametoxazol-trimetoprima e baixa renda mantiveram-se como fatores de risco de AAA, com significância estatística (tabela 29).

TABELA 29 - ODDS RATIOS DE AAA ASSOCIADOS A FATORES DE RISCO SELECIONADOS - ESTUDO DOS CONTROLES COMUNITÁRIOS

FATOR DE RISCO	CASOS	CONTROLES COMUNITÁRIOS	OR (IC 95%) <sup>(1)</sup>	OR (IC 95%) <sup>(2)</sup>
Renda per capita				
≥ 2	6	37	1,00	1,00
1,0 - 1,9	28	51	6,21 (1,37 - 28,28)	9,94 (1,67 - 59,10)
0,4 - 0,9	50	66	11,03 (2,51- 48,51)	12,40 (2,23 - 68,98)
<0,4	34	54	10,63 (2,19 -51,63)	15,00 (2,36 - 95,18)
$\chi^2$ de tendência			11,78 $p < 0,001$	8,86 $p = 0,003$
Hepatite				
Não	112	205	1,00	1,00
Sim	6	3	3,08 (0,73 - 12,99)	1,49 (0,26 - 8,40)
Sulfametoxazol - Trimetoprima				
Não	94	198	1,00	1,00
Sim	24	10	4,14 (1,79 - 9,57)	7,52 (2,17 - 26,15)
Ampicilina e/ou Amoxicilina				
Não	106	198	1,00	1,00
Sim	12	10	3,37 (1,21 - 9,38)	2,50 (0,72 - 8,63)
Cloranfenicol Sistêmico				
Não	115	188	1,00	1,00
Sim	3	20	0,15 (0,00 - 0,66)	0,0 (0,0 - 0,19)
Freqüência de aplicação dos solventes do grupo i <sup>(3)</sup>				
Não aplicou	89	175	1,00	1,00
1 - 6 dias	11	20	1,25 (0,54 - 2,91)	0,85 (0,33 - 2,16)
7 - 30 dias	8	9	1,69 (0,61 - 4,70)	0,74 (0,21 - 2,54)
≥ 31 dias	10	4	3,80 (0,99 - 14,60)	7,98 (1,43 - 44,49)
$\chi^2$ de tendência			5,05 $p = 0,025$	2,24 $p = 0,14$
Exposição a pesticidas de uso doméstico do grupo misto e organofosforado				
Não	86	175	1,00	1,00
Presença onde foi aplicado	14	17	1,55 (0,61-3,93)	1,38 (0,43 - 4,41)
Aplicou o produto	18	16	2,88 (1,25 - 6,62)	2,47 (0,89 - 6,81)
$\chi^2$ de tendência			6,62 $p = 0,01$	3,10 $p = 0,08$

(1) OR bruto.

(2) Ajustados por todos os fatores mostrados na tabela.

(3) Grupo i: gasolina, querosene, benzina e benzeno.

#### 4.10.2 Controle Hospitalar

Foram selecionadas as seguintes variáveis para serem incluídas no modelo final: uso de paracetamol/aumento da frequência de uso do paracetamol, frequência de aplicação de solventes do grupo I e do grupo II, exposição a pesticidas de uso doméstico do grupo misto mais organofosforados/exposição a pesticidas do grupo misto combinado com piretróide/exposição a pesticidas de uso doméstico em geral. Apesar de o fato de aplicar solventes do grupo III ter apresentado resultado do  $\chi^2$  de tendência elevado e com significância estatística, essa variável não foi incluída no modelo final por ser esse grupo constituído de produtos heterogêneos. Por essa mesma razão não se incluiu a variável referente a exposição a tintas no modelo final.

Embora o resultado deste estudo não tenha evidenciado significância estatística em relação ao risco de causarem AAA, a hepatite viral, o cloranfenicol sistêmico e a baixa renda per capita também foram selecionados, devido a sua importância na literatura como possíveis fatores de risco de AAA. Os 31 indivíduos com informação ignorada para essas variáveis não foram incluídos neste modelo final, restando 117 casos e 106 controles.

O valor do  $\chi^2$  de tendência manteve-se baixo para renda per capita e permaneceu sem significância estatística. O *odds ratio* de AAA associada ao fato de aplicar pesticidas de uso doméstico manteve-se elevado e com significância estatística, após a realização do ajuste, no modelo final. O *odds ratio* encontrado foi de 2,2 (IC 95%, 1,3 - 3,8).

O valor do  $\chi^2$  de tendência referente à frequência de exposição aos solventes do grupo I sofreu redução e não manteve a significância estatística ( $\chi^2$  de tendência de 0,08,  $p = 0,78$ ).

O valor do  $\chi^2$  de tendência referente à frequência de exposição aos solventes do grupo II sofreu pequena redução e manteve a significância estatística ( $\chi^2$  de tendência de 5,3,  $p = 0,021$ ).

O valor do *odds ratio* da AAA associada ao uso de paracetamol sofreu redução mostrando ausência de associação com AAA (OR = 1,4, IC 95%, 0,9 -2,3).

O valor do *odds ratio* de AAA associada à hepatite sofreu discreto incremento, mantendo a ausência de associação (OR = 1,6, IC 95% 0,6 - 3,8). O uso de cloranfenicol sistêmico manteve-se com a tendência de inversa associação, com ausência de significância estatística (tabela 30).

O modelo também foi testado substituindo a variável uso de paracetamol por duração do paracetamol, havendo discreta alteração nos resultados, porém o valor do  $\chi^2$  de tendência sofreu redução, desaparecendo a significância estatística. Também foi efetuada a substituição do fator exposição a pesticidas de uso doméstico do grupo misto combinado com organofosforados, ora pelo fator exposição a pesticidas de uso doméstico em geral, ora por exposição a pesticidas de uso doméstico do grupo misto combinado com piretróide. Encontrou-se discreta alteração no comportamento dessas variáveis, que sofreram redução, não se mantendo como fatores de risco para AAA.

Das variáveis referentes ao estudo dos controles hospitalares que foram incluídas no modelo final (controle das variáveis de confundimento) apenas a exposição aos solventes do grupo II e a pesticidas de uso domiciliar do grupo misto associado ao uso de organofosforado exclusivo mantiveram-se como fatores de risco de AAA, com significância estatística (tabela 30).

TABELA 30 - ODDS RATIOS DE AAA ASSOCIADOS A FATORES DE RISCO SELECIONADOS - ESTUDO DOS CONTROLES HOSPITALARES

FATOR DE RISCO	CASOS	CONTROLES COMUNITÁRIOS	OR (IC 95%) <sup>(1)</sup>		OR (IC 95%) <sup>(2)</sup>	
Renda per capita						
≥ 2	6	7	1,00		1,00	
1,0 - 1,9	28	21	1,48	(0,59 - 3,73)	1,38	(0,52 - 3,63)
0,4 - 0,9	49	46	1,35	(0,57 - 3,23)	1,33	(0,54 - 3,27)
<0,4	34	30	1,10	(0,44 - 2,75)	1,12	(0,44 - 2,86)
$\chi^2$ de tendência			0,28	p = 0,60	0,006	p = 0,94
Hepatite						
Não	111	99	1,00		1,00	
Sim	6	5	1,25	(0,53 - 2,95)	1,55	(0,64 - 3,77)
Cloranfenicol Sistêmico						
Não	114	101	1,00		1,00	
Sim	3	3	0,49	(0,15 - 1,60)	0,38	(0,12 - 1,31)
Paracetamol						
Não	87	93	1,00		1,00	
Sim	30	11	1,61	(1,03 - 2,54)	1,44	(0,89 - 2,32)
Frequência de aplicação dos solventes do grupo I <sup>(3)</sup>						
Não aplicou	88	92	1,00		1,00	
1 - 6 dias	11	5	1,69	(0,87 - 3,30)	1,50	(0,73 - 3,08)
7 - 30 dias	8	3	1,14	(0,52 - 2,48)	1,12	(0,49 - 2,57)
≥ 31 dias	10	4	1,13	(0,57 - 2,24)	0,80	(0,38 - 1,70)
$\chi^2$ de tendência			0,36	p = 0,55	0,08	p = 0,78
Frequência de aplicação dos solventes do grupo II <sup>(4)</sup>						
Não aplicou	65	84	1,00		1,00	
1 - 6 dias	11	6	1,21	(0,55 - 2,28)	0,94	(0,44 - 2,00)
7 - 30 dias	18	3	1,95	(1,11 - 3,43)	1,96	(1,00 - 3,83)
≥ 31 dias	23	11	1,91	(1,10 - 3,33)	1,91	(1,56 - 2,02)
$\chi^2$ de tendência			7,06	p = 0,008	5,34	p = 0,021
Exposição a pesticida de uso doméstico do grupo misto e organofosforado						
Não	85	92	1,00		1,00	
Presença onde foi aplicado	14	6	1,02	(0,56 - 1,86)	1,06	(0,56 - 2,02)
Aplicou o produto	18	6	2,44	(1,43 - 4,2)	2,17	(1,24 - 3,81)
$\chi^2$ de tendência			7,12	p = 0,008	5,48	p = 0,019

(1) Ajustados por sexo, idade e região.

(2) Ajustados por todos os fatores mostrados na tabela.

(3) Grupo I: benzeno e/ou querosene e/ou benzina e/ou gasolina.

(4) Grupo II: tiner e/ou acetona.

## 5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo referente à epidemiologia da AAA realizado no Brasil. É um estudo caso-controle, delineamento considerado o mais adequado para pesquisar doenças raras como a AAA (SCHLESSELMAN, 1982).

A determinação dos fatores de risco ou da etiologia da AAA enfrenta uma multiplicidade de dificuldades e incertezas (WILLIAMS; LYNCH; CARTWRIGHT, 1973). São circunstanciais as evidências da mielotoxicidade de várias drogas, dos solventes e de outros agentes químicos. Não existem disponíveis testes laboratoriais que confirmem a relação causa e efeito. As exposições múltiplas constituem regra e não exceção. Isolar ou identificar o agente agressor da medula óssea é muitas vezes difícil ou até impossível. Os pacientes, na maioria das vezes, desconhecem a questão da exposição a fatores de risco, ou mesmo a sua memória pode não ser satisfatória. Faz-se necessária a realização de uma anamnese muito detalhada que inclua a investigação da presença de medicamentos no domicílio, registro de outras admissões hospitalares, características do ambiente de trabalho, entre outras. E é devido a essas dificuldades acima apontadas que, na maioria das publicações disponíveis, aproximadamente 50% dos casos de AAA têm a classificação de idiopática (WILLIAMS; LYNCH; CARTWRIGHT, 1973).

### 5.1 INCIDÊNCIA DE AAA

O primeiro desafio foi calcular o coeficiente de incidência da doença em nosso meio. Foram encontrados alguns obstáculos, principalmente por ser o estudo de base hospitalar e não de base populacional. Embora o serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná seja a maior referência nacional para o diagnóstico e o tratamento de pacientes com AAA, existem

outros centros que também recebem esse tipo de paciente. Era sabido que se não fossem incluídos todos os casos de AAA do país seria obtido um coeficiente subestimado. Por isso, durante a realização deste estudo foi efetuada a divulgação e elaborado um formulário específico para a notificação de casos novos de AAA. O material foi distribuído aos hematologistas em congressos da especialidade. Dessa forma, procurou-se obter informação para o cálculo da incidência da doença em todo o país. Entretanto, não houve retorno da informação. Trabalhou-se então com os dados de Curitiba e do Estado do Paraná, pois a grande maioria dos doentes é referenciada para o serviço do Hospital de Clínicas. Buscando-se incluir todos os casos novos diagnosticados no Estado, foram realizados contatos, por telefone, com os hematologistas da região. Isto permitiu conhecer o número de casos novos de AAA que ocorreram no Estado nos anos de 1997 e 1998, e, assim, calcular o coeficiente de incidência para o município de Curitiba e para o Estado do Paraná.

O coeficiente de incidência anual da AAA estimado para Curitiba foi de 2 casos/1.000.000 hab. e para o Estado do Paraná foi de 2,4 casos/1.000.000 hab., semelhante ao encontrado no IAAAS. YOUNG; ALTER (1994b), após extensa revisão, concluíram que a incidência de AAA deve variar entre 2 a 6 casos/1.000.000 hab./ano. MARY; GUIGUET; BAUMELOU (1996), em estudo realizado na França, encontraram um coeficiente de incidência anual de 1,5 casos/1.000.000 hab., nos anos de 1984 até 1987. AGGIO et al. (1988) encontraram um coeficiente de 6 casos/1.000.000 de hab./ano, em estudo de base populacional realizado numa parte da província de Buenos Aires. Esse mesmo autor refere que o maior rigor na realização do diagnóstico implica mais baixos coeficientes. Taxas calculadas com base nos registros de óbito e de prontuários freqüentemente incluem casos classificados de forma inadequada como de AAA, superestimando os coeficientes.

Tem sido citado na literatura que a incidência de AAA é mais elevada no Oriente que no Ocidente (GEWIRTZ; HOFFMAN, 1985; BOTTIGER et al., 1979a, b). Essa afirmação tem sido questionada por alguns autores argumentando que os achados sofrem influência de diferentes critérios diagnósticos, acurácia do relato

(detalhamento) e principalmente dos padrões adotados. Outros autores, como GEWIRTZ; HOFFMAN (1985), acreditam que ela seja resultante da ação dos fatores ambientais, mas que a predisposição genética tem também um papel importante. Talvez isso explique os resultados encontrados em algumas regiões, como em Bangkok, onde o diagnóstico da doença tem sido determinado com acurácia usando a metodologia do estudo IAAAS, e nos dois anos avaliados, o coeficiente de incidência encontrado foi em torno de 4 casos/1.000.000 hab./ano (ISSARAGRISIL et al., 1991b; KAUFMAN et al., 1996).

Os dados mais confiáveis são aqueles que passam por uma revisão efetuada por hematologistas e que seguem critérios diagnósticos padronizados, que incluem exames do sangue periférico, biópsia de medula óssea e/ou aspirado de medula óssea. Mesmo assim, o coeficiente de incidência estimado pode não corresponder à realidade, pois podem ocorrer casos rapidamente fatais nos quais o óbito acontece antes da elucidação do diagnóstico. Muitas vezes, a própria dificuldade de acesso aos serviços de saúde, faz com que vários casos nunca tenham o diagnóstico esclarecido.

## 5.2 CONDIÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS

Neste estudo foi encontrado um predomínio de casos de AAA na população adulto-jovem, sendo que 52,8% dos casos tinham idade inferior a 20 anos, e 78,6% até 29 anos. Não é possível extrapolar essa taxa encontrada para toda a população, até porque esse resultado provavelmente esteja sendo influenciado pelo fato que a idade máxima em que se indica a realização do transplante de medula óssea é 40 anos. Por várias dificuldades existentes (estado geral, prognóstico, distância da residência), é possível que, principalmente os pacientes idosos, não sejam encaminhados ao serviço de referência.

Na literatura, existem diferentes achados para a distribuição dos casos por faixa etária. BOTIGGER (1979a, b) sugere que também em relação à faixa etária talvez exista diferença entre o Oriente e o Ocidente. Relata que, na Suécia, 80% dos pacientes com AAA têm idade superior a 50 anos. GORDON-SMITH (1989) acredita

que se evidenciam dois picos quando se faz o estudo da distribuição da doença por faixa etária. O autor concorda com o resultado de estudo realizado por SZKLO et al. (1985), que mostraram a redução de casos da doença dos 20 aos 40 anos e a retomada na faixa etária idosa. Ressaltam que, neste último grupo, pode ocorrer confusão com síndromes mielodisplásicas. YOUNG; ALTER (1994b) acreditam que a AAA seja doença que predomina em jovens. Estudos realizados em grandes centros americanos mostram dois picos de incidência: entre 15 e 25 anos e acima de 60 anos.

Neste estudo, encontrou-se predomínio de casos de AAA no sexo masculino, correspondendo a 56,8% do total. O estudo de BOTTIGER e WESTERHOLM (1972) não mostrou diferença na distribuição por sexo na Suécia, enquanto o estudo realizado em Israel, por MODAN et al. (1975) apresentou um discreto predomínio no sexo feminino. GORDON-SMITH (1989) tem a opinião de que a doença predomina no sexo masculino, devido ao risco aumentado da exposição ocupacional a potenciais agentes tóxicos.

YOUNG (1986) refere que as estimativas em relação à distribuição por sexo e idade são influenciadas pelo pesquisador, pelo serviço médico responsável pelo estudo, pelas características dos centros de referência e pelo padrão de mortalidade da região.

Neste estudo houve predomínio de casos em pessoas de cor/raça branca, uma consequência da própria composição da população. Estudos americanos não mostram relação entre AAA e o fator cor/raça (YOUNG; ALTER, 1994b).

Também encontrou-se um predomínio de casos procedentes da área urbana, semelhante à distribuição da população brasileira.

Com relação ao fator nível de escolaridade, na avaliação dos anos de estudo dos casos, na questão saber ler e escrever e anos de estudo do chefe da família, os controles comunitários se destacaram por apresentarem melhores condições que os casos e os controles hospitalares.

O mesmo comportamento foi observado quando se avaliou a renda per capita. Os controles comunitários apresentaram o percentual mais elevado de indivíduos na faixa de maior renda per capita. Encontrou-se um *odds ratio* de AAA associada à categoria de mais baixa renda per capita de 13,5 (IC 95% 2,8 - 65,1) e um

$\chi^2$  que mostrou tendência de aumento de risco com a redução do valor da renda per capita, quando se estudaram os controles comunitários. Esses resultados diferiram dos encontrados no estudo dos controles hospitalares, que não mostrou associação entre baixa renda per capita e AAA.

A relação entre condição socioeconômica baixa e AAA foi pouco estudada. Uma experiência com esse enfoque, em estudo caso-controle, foi a realizada na Tailândia (ISSARAGRISIL et al., 1995). Os autores publicaram dados mostrando que havia relação entre os diversos fatores, como exposição a hepatite A, habitação rural, baixa renda e baixo nível de escolaridade e AAA. Sugeriam também que algumas viroses de veiculação hídrica poderiam ter relação com AAA porque provavelmente interagem com os fatores acima mencionados (YOUNG; ALTER, 1994b). Com alguns anos a mais de realização do estudo, esses resultados sofreram alterações. No relatório elaborado em abril de 1999 (dados não publicados), quando passaram a incluir também os controles com baixa renda, da área rural, tal associação desapareceu.

A explicação para os resultados diferentes entre controles comunitários e hospitalares, pode ser atribuída ao tipo de instrumento de coleta das informações utilizado neste estudo. O questionário auto-aplicado, distribuído pelo doente para os controles comunitários requeria que a pessoa no mínimo tivesse grau de instrução para poder ler, interpretar e responder as questões (viés de seleção). Por isso, a comparação entre o nível socioeconômico entre casos e controles comunitários mostrou que os casos eram mais pobres e possuíam nível mais baixo de escolaridade, tendo como consequência o aparecimento desses fatores representando risco elevado de AAA. Pelas questões metodológicas mencionadas, considerou-se como válido os resultados observados no estudo dos controles hospitalares. Eles mostraram não haver associação entre baixa condição socioeconômica e AAA, semelhante ao que vem sendo descrito pelos pesquisadores que estudam a epidemiologia da AAA.

### 5.3 VIROSES

Este estudo se propôs a avaliar a possível associação entre hepatite viral, dengue, mononucleose infecciosa e doença causada por citomegalovírus e AAA. Um número pequeno de casos e controles referiu ter apresentado mononucleose infecciosa ou doença causada por citomegalovírus nos últimos 12 meses. Ocorre que essas viroses são de diagnóstico difícil e a informação verbal, nesse caso, é pouco confiável. Havendo interesse no conhecimento sobre o papel dessas viroses como fatores de risco para AAA é de fundamental importância a realização do exame sorológico.

A hepatite viral e a dengue são mais conhecidas da população. Várias vezes, em nosso país, elas ocorrem em forma de surtos ou epidemias (hepatite A e dengue), tornando mais fácil seu conhecimento. Os casos deste estudo foram mais expostos à hepatite (4,9%) que os controles. A taxa de exposição nos controles comunitários foi de 1,6% e nos controles hospitalares foi de 3,9%. Com relação à dengue, os controles comunitários apresentaram taxa mais elevada de exposição (8,5%), enquanto para os casos foi de 6,4% e para os controles hospitalares, de 3,9%. Resta a dúvida de quanto realmente a informação verbal representa a realidade, e a idéia de que exames sorológicos contribuiriam para que os dados fossem mais precisos.

Os resultados desta pesquisa não mostraram associação de hepatite ou dengue e AAA, no estudo de ambos os grupos controles. O *odds ratio* bruto de AAA associada à hepatite foi elevado apenas quando se estudaram os controles comunitários, e sofreu redução após o ajustamento. Não foi evidenciada associação entre AAA e dengue quando observados os controles comunitários (OR = 0,7) enquanto no estudo dos controles hospitalares encontrou-se um *odds ratio* elevado porém sem significância estatística.

Alguns estudos descrevem os possíveis mecanismos pelos quais determinados vírus fazem a agressão à medula óssea e potencialmente podem levar à AAA (levando à mielossupressão) (CAMITTA, 1979; SHADDUCK et al., 1979; KURTZMAN et al., 1989b; YOUNG; BARANSKI; KURTZMAN, 1989). Apresentam quadros contendo listas dos principais vírus que podem causar AAA, e entre eles são

citados: Influenza, hepatite, rubéola, Coxsackie B4, sarampo, dengue, Epstein Barr, Parvovírus, Citomegalovírus, HTLV-III (BARANSKI; YOUNG, 1987; CAMITTA, 1979; KIEM; STORB; McDONALD, 1997; FRICKHOFEN; YOUNG, 1989). Os vírus mais citados como possíveis agentes etiológicos de AAA são aqueles causadores de hepatite. Existem relatos de mais de 200 casos de AAA seguidos a hepatites virais (CAMITTA, 1979; HAGLER et al., 1975).

Há várias publicações que mostram evidências de que algumas viroses podem causar AAA. A maioria dessas publicações descreve uma relação temporal entre a ocorrência da doença causada por vírus e o desencadeamento de AAA, na forma de relato de casos ou de estudos descritivos (BARANSKI; YOUNG, 1988a, b; VAN DOORNICK et al., 1978; YOUNG; ROSENFELD; YOUNG, 1991). Muitos autores que publicam artigos sobre possível associação entre viroses e AAA, referem ser curto o período entre a manifestação da doença causada por vírus e o início do quadro de AAA, em torno de dois a seis meses, sendo que a média fica em torno de quatro a seis semanas (JANDL, 1996).

Alguns autores referem que entre 3 a 5% dos casos de AAA têm antecedente de hepatite viral (HAGLER et al., 1975). No Japão, onde a prevalência de hepatite é mais elevada, esse índice pode ser de até 8% (YOUNG; MORTIMER, 1984). Também não há consenso entre os autores sobre qual dos agentes etiológicos de hepatite viral desencadearia um quadro de AAA (NAKAMURA et al., 1975; ZELDIS, 1983; HIBBS; FRICKHOFEN; ROSENFELD, 1992). Vários autores defendem que seja o vírus da hepatite A, outros relatam casos de AAA pós hepatite B ou C (KURTZMAN; YOUNG et al., 1989a; ROSENFELD; YOUNG, 1991; HIBBS et al., 1993), outros argumentam que são os vírus não A não B (SANDBERG et al., 1984; BROWN et al., 1997a, b) e outros até aventaram a hipótese de o agente etiológico ser o vírus G (KIEM et al., 1997). Porém, nenhuma dessas hipóteses foi totalmente esclarecida.

Estudos epidemiológicos mais recentes, tipo caso-controle, vêm apresentando resultados discordantes. BAUMELOU; GUIGUET; MARY, (1993), não encontraram associação entre hepatite e AAA, em estudo caso-controle realizado na França.

Um estudo caso-controle realizado na Tailândia avaliou a possível associação entre hepatite viral e AAA, utilizando inclusive a sorologia. Não foi encontrada evidência de associação com hepatite B ou hepatite C. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre AAA e hepatite A, com OR = 2,9, após ajustamento com variáveis de confusão (IC 95% 1,2-2,7) (ISSARAGRISIL et al., 1997b).

A literatura inclui na lista dos possíveis agentes causais de AAA o Flavivírus, agente etiológico da dengue, justificando que, por mecanismo semelhante ao qual esse vírus causa o quadro de dengue hemorrágico, ele pode desencadear um processo de agressão à medula óssea levando à aplasia. Como vários estados brasileiros encontram-se em situação epidêmica em relação à dengue, acreditamos que seria oportuno estudar uma possível associação com AAA. Entretanto, nesta pesquisa não foram obtidos resultados com significância estatística em relação à avaliação de possível associação entre dengue e AAA.

#### 5.4 DROGAS

Foram observados resultados que seguiram direções semelhantes entre os dois grupos controles estudados, sugerindo possível associação entre AAA e o uso das seguintes drogas: cefalosporina, metronidazol e furosemida. Porém não se encontrou significância estatística o que dificultou a conclusão.

Os resultados referentes ao uso de prednisona e de vitaminas foram estatisticamente significantes no estudo dos dois grupos controles, sugerindo associação de AAA e uso desses medicamentos. ISSARAGRISIL et al. (1997c) analisaram resultados semelhantes em relação ao uso de vitaminas, e inferiram que, como os pacientes com AAA apresentam quadro com início insidioso, tendo, com elevada frequência, a fraqueza como um dos primeiros sintomas, daí a explicação para o achado de elevada taxa de exposição a vitaminas entre os casos. Por essa razão não se incluíram as vitaminas no modelo final (possibilidade de uso com elevada frequência no início do quadro de AAA). Deve-se ressaltar que o número de expostos à

prednisona foi muito pequeno em ambos os grupos controles, e por isso essa droga também não foi incluída no modelo final. Como os corticóides são usados no tratamento de AAA, o raciocínio é semelhante ao que se fez em relação às vitaminas. Essa explicação também pode ser dada para a elevada taxa de exposição a drogas anti-infecciosas, geralmente encontrada entre os casos.

Em relação à associação entre AAA e sulfametoxazol-trimetoprima, a análise dos controles comunitários mostrou uma forte associação de AAA com esse medicamento, enquanto o estudo dos controles hospitalares apresentou evidência de possível associação. Acredita-se que, sendo a infecção uma das primeiras manifestações em pacientes com AAA, o uso de drogas anti-infecciosas seja bastante freqüente entre os casos. Os resultados em relação à exposição a ampicilina e/ou amoxicilina apresentaram comportamento semelhante ao da associação sulfametoxazol-trimetoprima. Porém no modelo final dos controles comunitários, somente a associação sulfametoxazol-trimetoprima manteve-se como fator de risco com significância estatística.

O IAAAS (1989) encontrou elevado risco de AAA associada a sulfametoxazol-trimetoprima, porém sem significância estatística. Em relação a outras drogas anti-infecciosas, o IAAAS não conseguiu obter um número suficiente de expostos para análise.

Neste estudo, a avaliação do uso de cloranfenicol sistêmico e cloranfenicol colírio mostrou uma associação negativa (inversa) com AAA. É importante ressaltar que quando se incluiu o cloranfenicol sistêmico no modelo final, após ajuste com todas as variáveis do modelo, o resultado foi estatisticamente significativo apenas no estudo dos controles comunitários. Observou-se na amostra estudada um número elevado de controles comunitários referindo uso de cloranfenicol sistêmico e de cloranfenicol colírio (consideravelmente mais elevado que o número de expostos encontrado entre os casos e os controles hospitalares). Esse achado pode ser resultado da forma com que essa pergunta foi apresentada no questionário auto-aplicado (Anexo 3), sugerindo a ocorrência de uma possível indução na resposta. As perguntas mostravam apenas os nomes comerciais dos medicamentos contendo cloranfenicol o que deve ter facilitado

o entrevistado a assinalar um desses produtos. Por essa razão, em relação ao uso de cloranfenicol, considerou-se como válido o resultado encontrado no estudo dos controles hospitalares.

Sobre o risco de AAA associada ao uso de cloranfenicol colírio não existe consenso na literatura. Alguns autores, como FRAUNFELDER; MEYER (1987), afirmam que o mesmo pode causar AAA, e as manifestações da doença ocorrem dentro dos quatro primeiros meses após o início do uso da medicação. Acreditam que o efeito não seja dose-relacionado, mas que o quadro possa ocorrer por idiossincrasia. MULLA et al. (1995) e LANCASTER; STWART; JICK (1998) fizeram uma revisão da literatura e encontraram seis artigos que mostravam evidências de associação entre AAA e cloranfenicol colírio. Referem ser raros os casos e que se deve ter cautela antes de se publicar conclusões.

Com relação ao risco de AAA associada ao uso de cloranfenicol sistêmico, ainda existem controvérsias. Foram descritos centenas de casos na literatura, os quais ocorreram após o uso de cloranfenicol sistêmico. Como a hipótese de que o cloranfenicol causa AAA foi levantada seguindo relato de casos, são necessários outros estudos, com metodologia adequada, para eventual confirmação ou não (LEWIS; PUTNAN, 1952). Ocorre que essa questão do risco foi tão amplamente divulgada que o uso desse medicamento foi drasticamente reduzido, dificultando estudos posteriores. Sabe-se que o cloranfenicol é um antibiótico de amplo espectro e de baixo custo, com baixo índice de reações adversas, e que poderia ser muito útil no tratamento de infecções especialmente em países em desenvolvimento, porém foi abolido das prescrições mesmo não havendo provas bem fundamentadas para tal. Esse medicamento foi considerado, durante vários anos, o agente etiológico mais comum de AAA. O cloranfenicol foi associado a cerca de 20 a 30% dos casos de AAA, no passado. As estimativas mostram um risco de 1:80.000 a 1:600.000 de AAA associada ao uso deste antibiótico (ISSARAGRISIL et al., 1997c). Entretanto, os estudos publicados não são rigorosos em relação aos critérios diagnósticos, e outras condições como síndromes mielodisplásicas não foram excluídas. Além disso, alguns casos

expostos ao cloranfenicol poderiam ter recebido o antibiótico antes de o diagnóstico ser realizado, mas após o início da doença (ISSARAGRISIL et al., 1997b; IAAAS, 1989). Esses problemas podem levar a superestimativas da frequência do cloranfenicol como agente etiológico da AAA.

Os resultados deste estudo também não mostraram associação entre AAA e os seguintes antiinflamatórios não hormonais: diclofenaco e salicilatos.

Com relação a analgésicos e antitérmicos, apenas no estudo dos controles hospitalares encontrou-se um elevado *odds ratio* para uso de paracetamol e também para maior duração de uso desse medicamento. No modelo final essa associação desapareceu. No que se refere à tendência de aumento de risco com a maior duração de uso de paracetamol, ressalta-se que o número de indivíduos incluídos na categoria de maior frequência de exposição foi muito pequeno, exigindo cautela na interpretação desse resultado. Os resultados referentes ao uso da dipirona mostraram, no estudo dos controles comunitários, associação entre AAA e o uso deste medicamento, o que não foi confirmado no estudo dos controles hospitalares. Não existem evidências na literatura de associação entre dipirona e AAA (IAAAS).

Os resultados em relação ao mebendazol, sugerem também a possibilidade de que os sintomas iniciais da AAA, de fraqueza e fadiga, possam induzir os profissionais de saúde a levantarem uma hipótese diagnóstica de verminose, daí a maior taxa de exposição a esse medicamento entre os casos.

A exposição a hipoglicemiantes orais foi baixa para casos e controles (um caso, dois controles comunitários e dois controles hospitalares), provavelmente porque a amostra foi composta principalmente pelo grupo infante-juvenil.

Pela baixa taxa de exposição da amostra estudada aos sais de ouro, alopurinol, antitireoideanos, benzydâmida, piroxicam, ibuprofeno, tranquilizantes, anticonvulsivantes, entre outros, não foi possível efetuar a avaliação pretendida.

O IAAAS (1986) encontrou elevado risco de AAA associada a diclofenaco, indometacina e fenilbutazona, e não encontrou associação com a dipirona.

BAUMELOU; GUIGUET; MARY (1993) não encontraram associação entre uso de diclofenaco e AAA; o mesmo ocorreu nesta investigação. Esses autores também não evidenciaram associação com dipirona, e nem com sulfonamidas, resultados semelhantes aos encontrados neste estudo com os controles hospitalares.

Ainda em relação ao uso do diclofenaco, observou-se semelhança entre estes resultados e os encontrados na Tailândia, sem evidência de associação (diferente do observado no IAAAS). Isso talvez possa ser explicado pela forma com que esse antiinflamatório é utilizado nos países desenvolvidos, onde o IAAAS foi realizado, em relação ao uso no Brasil e na Tailândia. No primeiro grupo, o medicamento só é vendido com prescrição médica, e geralmente o paciente completa o tratamento em alguns dias. No segundo grupo, o medicamento é vendido sem prescrição, e a população tem o hábito da automedicação e uso indiscriminado de medicamentos. Deve-se considerar ainda a dificuldade de se estabelecer se o antiinflamatório foi utilizado nas primeiras manifestações da doença ou se ele desencadeou a doença.

O maior estudo caso-controle de AAA em curso no momento, que é o da Tailândia, onde a incidência da doença é considerada elevada, vem concluindo que, em realidade o número de casos de AAA aos quais pode-se atribuir a sua etiologia às drogas é muito menor do que vinha sendo afirmado. ISSARAGRISIL et al., (1997c) descreveram, em relação às drogas: baixa taxa de exposição a cloranfenicol sistêmico (2% dos casos e 1% dos controles); o *odds ratio* de AAA associada ao uso de cloranfenicol foi de 2,7, porém sem significância estatística. Não encontraram associação de AAA com antilinfamatórios não hormonais, como salicilatos e paracetamol, mesmo quando foi estudada possível associação com maior duração da exposição. Não foi encontrada associação com uso de ampicilina e ou amoxicilina (OR = 1,3, IC 95% 0,6-1,8). Também referiram baixa taxa de exposição, e sem condição de análise, para os seguintes medicamentos: anticonvulsivantes e sais de ouro (nenhum relato de uso), furosemida (apenas dois controles expostos), alopurinol (apenas um caso), antimaláricos (um caso usou quinina; dois controles relataram

tratamento, mas não especificaram as drogas), antifúngicos (cetoconazol, um caso; clotrimazol, um controle).

Em relação às sulfonamidas, esse estudo (ISSARAGRISIL et al., 1997c) encontrou OR elevado de AAA, porém a taxa de exposição foi muito baixa (cinco casos e três controles). O mebendazol não havia sido anteriormente relatado como fator de risco de AAA e os resultados foram baseados em um número pequeno de expostos (quatro casos e três controles), e sem controle das variáveis de confundimento.

Atribuir, com segurança, a etiologia da AAA a um medicamento não é tarefa fácil. Principalmente quando se trata de um medicamento que pode ter alguma indicação para um dos quadros iniciais da doença, como os antiinfeciosos, antiinflamatórios não hormonais, analgésicos e antitérmicos, e corticóides, por exemplo. Diversos autores (IAAAS, 1986) têm apontado a dificuldade de se definir quando exatamente a doença começou, já que ela pode ter uma evolução insidiosa. ISSARAGRISIL et al., 1997c, enfatizam que a limitação dos estudos se deve ao impreciso intervalo definido para avaliar a exposição às drogas (arbitrariamente tem sido definido por alguns autores, como, por exemplo, pelo grupo que participou do IAAAS, o intervalo de dois a seis meses antes da admissão hospitalar). Pela dificuldade em obter essa informação e por ser considerado esse intervalo como arbitrário, alguns autores preferem utilizar a informação sobre o uso da droga nos últimos 12 meses antes do diagnóstico da doença. Neste estudo também se optou por essa segunda alternativa, pois durante a realização do estudo-piloto confirmou-se a grande dificuldade de se obter resposta com a pergunta formulada de modo semelhante ao IAAAS. A literatura também cita que o tempo entre a exposição à droga e o início das manifestações da doença é relativamente curto, em média, alguns meses. De forma particular, pode ser que algumas drogas, como agentes antiinfeciosos, vitaminas, analgésicos e antiinflamatórios em geral, tenham sido introduzidas depois do início da doença, e, quando isso acontece, a consequência é superestimar o risco. Por isso, todos os resultados em relação à associação etiológica entre drogas e AAA devem ser interpretados com cautela (IAAAS, 1986).

Embora as drogas sejam os agentes mais freqüentemente sugeridos na associação com AAA e existam várias listas contendo os nomes dessas drogas, que são fundamentadas em relatos de casos, poucas delas foram melhor estudadas em pesquisas de base populacional ou em estudos epidemiológicos adequados. Embora alguns estudos clínicos refiram que 50% dos casos de AAA têm as drogas como agentes etiológicos, no IAAAS essa taxa foi de 25%. Sabe-se que os relatos de casos têm várias limitações, tais como: não padronização da definição da doença, não comparação com séries históricas, o que poderia permitir a quantificação de riscos, e o hábito de selecionar relatos de casos com exposição a drogas previamente suspeitas (ISSARAGRISIL et al. 1997c).

Um outro estudo recente, que incluiu os casos da Tailândia, os do IAAAS e os de uma pesquisa realizada na região Nordeste dos EUA (KAUFMAN et al., 1996) redefiniu o papel das drogas como agentes etiológicos da AAA. Os autores afirmam que a etiologia da maioria dos casos não é explicada pelas drogas. Eles encontraram o *odds ratio* de AAA elevado apenas para 11 drogas, numa grande lista avaliada, mas para todas elas o excesso de risco encontrado foi baixo.

## 5.5 PESTICIDAS

Os resultados deste estudo em relação a risco de AAA associada a contato com pesticidas evidenciaram presença de associação em determinados tipos de exposição. Quando analisados os controles comunitários, não foi evidenciada associação entre AAA e exposição aos grandes grupos de pesticidas inicialmente avaliados (agrícola, veterinário e domiciliar). A única exceção foi a situação de “estar presente” em local no qual foi aplicado pesticida doméstico, quando se observou um *odds ratio* de AAA elevado e com significância estatística. No entanto, não se observou consistência de aumento de risco com a maior intensidade de exposição, isto é, com a aplicação (manipulação) dos produtos.

No estudo dos controles hospitalares encontrou-se elevado *odds ratio* de AAA associada à aplicação de pesticida veterinário e à aplicação de pesticida doméstico, evidenciando risco para aqueles que manipulam os produtos.

Os diferentes resultados de ambos os grupos controles ocorreram provavelmente por *overmatching* (“superpareamento”). Sendo os controles comunitários vizinhos do paciente (e foram indicados pelo paciente) provavelmente participam de algumas atividades comuns, vivem em ambientes quase iguais, têm alguns hábitos e costumes similares e frequentam comércio em área próxima. Esse grupo controle torna-se muito semelhante aos casos, fato que pode ter subestimado os valores dos *odds ratio*. Acredita-se que os resultados referentes aos controles hospitalares reflitam melhor a realidade.

Quando se estudou a possível associação a determinados grupos químicos dos pesticidas, observou-se que o número de expostos para cada grupo ficou muito reduzido, com exceção do grupo referente aos pesticidas de uso doméstico. Por isso, esse grupo foi selecionado para esse tipo de avaliação. No estudo dos controles comunitários encontrou-se valor do *odds ratio* elevado e com significância estatística para aplicação de pesticidas de uso doméstico do grupo misto mais organofosforados. Porém, quando esse fator foi colocado no modelo final, com o ajustamento das variáveis, a significância estatística desapareceu.

No estudo dos controles hospitalares encontrou-se *odds ratio* elevado e com significância estatística para a aplicação dos pesticidas contendo os seguintes grupos químicos: misto mais organofosforados e misto mais piretóides. No modelo final o valor do *odds ratio* manteve-se elevado e com significância estatística apenas para o grupo misto mais organofosforados. Entre os pesticidas citados na literatura como agente causador de AAA, encontram-se os organofosforados, o que reforça a importância dos resultados deste estudo.

GUIGUET; BAUMELOU; MARY (1995) estudaram o risco de AAA em exposições a pesticidas (exposições ocupacionais), utilizando também dois grupos controle, hospitalares e comunitários (vizinhos, também nominados pelo próprio

paciente). Identificaram *overmatching* entre controles comunitários e casos, quando analisaram os resultados referentes aos controles comunitários. Os resultados para exposição a pesticidas foram discordantes entre os dois grupos controles, com valor do OR baixo quando observaram os controles comunitários, e *borderline* quando estudados os controles hospitalares.

LORAND; SOUZA; COSTA (1984) relataram que 20 (56%) de 36 casos de AAA ocorridos numa área agrícola de São Paulo eram relacionados a pesticidas e herbicidas, principalmente organoclorados e organofosforados.

RUGMAN e COSSTICK (1990) relataram três casos de AAA pós-exposição a pesticidas do grupo químico dos organoclorados.

Com relação aos resultados encontrados nesta pesquisa, quanto à possibilidade de aumento de risco com o aumento da frequência da exposição aos pesticidas domésticos, encontrou-se evidência de risco no estudo dos controles comunitários, que desapareceu após a realização do ajustamento, no modelo final. Os resultados dos controles hospitalares também não mostraram evidência de aumento de risco de AAA com o aumento da frequência de exposição a pesticidas de uso doméstico. WANG; GRUFFERMAN (1981) referem que a relação causal entre AAA e pesticidas não é dose-dependente. A reação é idiossincrásica.

FLEMING e TIMMENY (1993), em extensa revisão, encontraram 280 casos de AAA associada a pesticidas, a maioria com exposição ocupacional. Os principais grupos químicos eram os organofosforados e organoclorados.

Existem vários relatos de casos de AAA seguidos a uso de pesticidas, sendo que alguns autores estimam que essa taxa seja em torno de 2 a 6% (KAUFMAN et al., 1997). No IAAAS foi encontrado um OR de AAA de 3,7 associada à exposição ocupacional a pesticidas em geral.

KAUFMAN et al. (1997) avaliaram, na Tailândia (estudo caso-controle), a possível associação entre exposição a pesticidas domésticos e AAA. Encontraram apenas associação entre exposição a pesticidas e AAA para aqueles que tiveram contato com a combinação: carbamato/organofosforado/piretróide. ISSARAGRISIL

et al. (1997a) publicaram dados do estudo caso-controle realizado na Tailândia no qual foi avaliada a exposição a pesticidas de uso agrícola. Nesse estudo não ficou evidente a presença de associação entre AAA e pesticida agrícola. Com o aumento da amostra estudada, foi encontrado na cidade de Khonkaen um *odds ratio* de AAA associada à exposição a pesticidas de uso agrícola de 2,3 (1,0 - 5,6) (relatório da Tailândia, março de 1995, dados não publicados). Em avaliação mais recente (abril de 2000) parece haver maior evidência de possível associação de AAA e pesticidas agrícolas. Os novos achados mostram uma forte associação positiva com exposição ocupacional a organofosforados (relatório da Tailândia, abril de 2000, dados não publicados).

FLEMING e TIMMENY (1993) realizaram uma revisão e encontraram evidência de associação de AAA com os seguintes pesticidas: Lindano e DDT. A AMA (American Medical Association Drug Registry) incluiu o registro de nove casos associados com Lindano e três casos com DDT. A AAA foi associada à exposição a pesticidas em sete pacientes relatados por WILLIAMS et al. (1973). Porém, esses agentes eram freqüentemente aplicados junto com solvente derivado do petróleo que poderia conter benzeno, suscitando algumas dúvidas em relação à etiologia da doença.

Mesmo com inúmeros relatos de casos e resultados de estudos epidemiológicos, alguns autores, como LINET et al. (1985), consideram essa questão controversa. WANG e GRUFFERMAN (1981) referem não ter encontrado diferença significativa entre jardineiros, fazendeiros e outras categorias com maior probabilidade de exposição a pesticidas, na avaliação de 60 óbitos causados por AAA, na Carolina do Norte, comparados com um grupo controle. Outra dificuldade apontada por esses autores para se tirar conclusões a respeito da associação entre exposição a pesticidas e AAA, é que muitos casos com relação temporal de exposição a pesticidas tiveram exposição também a outros agentes mielotóxicos.

## 5.6 TINTAS E SOLVENTES

Nesta pesquisa, classificou-se a exposição a produtos que contêm solventes em três grupos: grupo I, constituído por gasolina, querosene, benzeno e benzina; grupo

II, constituído por tiner e acetona, e grupo III, polidor de móveis, de metais, cera, graxa verniz e cola para trabalhos em couro.

Quando se avaliou a exposição, mais especificamente em relação à aplicação de determinados grupos de solventes, no estudo dos controles comunitários encontrou-se associação de AAA com os solventes do grupo III. No estudo dos controles hospitalares foram registrados *odds ratios* elevados de AAA associada à exposição aos produtos do grupo I e grupo II.

Quando se avaliou a possível associação entre maior frequência de exposição e AAA encontrou-se  $\chi^2$  de tendência elevado e com significância estatística para os três grupos de solventes no estudo dos controles hospitalares, e no estudo dos controles comunitários, para o grupo I e grupo III. Esses resultados sugerem uma tendência de aumento de risco de AAA com o aumento da frequência de aplicação desses produtos. Porém, o valor do  $\chi^2$  de tendência sofreu redução importante quando foi realizado o ajustamento no modelo final, no estudo dos controles comunitários, desaparecendo essa associação entre AAA e os solventes do grupo I. No estudo dos controles hospitalares, após o ajustamento das variáveis de confundimento, apenas o grupo II manteve-se como fator de risco e com significância estatística.

Entre os solventes citados na literatura como possíveis agentes causais de AAA, o benzeno foi o melhor estudado. Por ter sido considerado que há conhecimento suficiente sobre a sua responsabilidade em inúmeros casos de AAA, entidades governamentais tentam efetuar um controle rigoroso sobre o mesmo. Entretanto, entre os vários produtos contendo solventes que ainda estão sendo utilizados pela população, alguns também são derivados do petróleo e outros têm uma estrutura química semelhante ao núcleo ou anel benzênico. Por essa razão, muitos autores acreditam que a exposição a solventes em geral ainda constitui risco de AAA.

O número de trabalhos publicados, inclusive no Brasil, dos efeitos do benzeno para a saúde, é extenso. CILLO (1966), em sua tese de doutorado, menciona dois casos de AAA entre 30 casos analisados, aos quais atribui a exposição ao benzeno como provável fator causal. OLIVEIRA (1971) aponta dois entre 23 casos de AAA

estudados provavelmente causados pelo benzeno. MORRONE e ANDRADE (1974) relataram a ocorrência de quatro casos fatais em empregados de uma indústria de equipamentos plásticos. Uma das exposições que tem sido objeto de estudo no Brasil é a manipulação de colas, principalmente a utilizada na indústria de calçados. Em 1971, TIMOSI e ANDRADE, do SESI de São Paulo, chegaram a encontrar teor de 26% de benzeno em amostras da “cola-benzina”, também conhecida como “cola de sapateiro”.

As tintas foram incluídas neste estudo de avaliação de fatores de risco da AAA porque na composição de um grande número desses produtos estão incluídos solventes. Além disso, muitas vezes, no seu preparo, em sua diluição ou mesmo na limpeza após seu uso, os solventes são necessários.

Quando se avaliou a possível associação de exposição a tintas, no estudo dos controles comunitários, encontrou-se elevado *odds ratio* de AAA para a aplicação de tintas em geral e ausência de associação para exposição a tinta a óleo. O estudo dos controles hospitalares mostrou elevado *odds ratios* de AAA associada tanto à presença em local de aplicação quanto na aplicação propriamente dita de tintas em geral. Isso também foi observado em relação à tinta a óleo, embora neste não tenha ocorrido significância estatística.

Os achados de GUIGUET; BAUMELOU; MARY (1995), em estudo caso-controle (controles comunitários e hospitalares), sugerem uma relação positiva entre exposição a colas e AAA. Os autores também encontraram um elevado risco, porém com significância estatística *borderline*, para exposição a tintas, em ambos os grupos controles. Para moderada exposição a cola, no estudo dos controles comunitários, os autores encontraram *odds ratio* de AAA de 2,7 (1,2-6,1) e no estudo dos controles hospitalares o *odds ratio* de AAA foi de 4,0 (0,8-18,8). Para a exposição moderada a tintas, o estudo dos controles comunitários mostrou um *odds ratio* de AAA de 1,9 (0,8-4,5) e o dos controles hospitalares, *odds ratio* de AAA de 3,0 (0,6-14,9). Porém, nesse estudo não foi realizada a análise multivariada, não tendo sido efetuado o controle das variáveis de confundimento.

LINET et al. (1989), em estudo relacionado à exposição ocupacional, encontraram um *odds ratio* de AAA de 6,1 (IC 95% 1,2 - 29,7) para a exposição a tintas, com positiva relação dose-resposta.

No relatório que mostra os dados preliminares apresentados na reunião de avaliação do estudo sobre AAA na Tailândia, realizada em abril de 2000, observa-se ausência de associação com tiner e colas, e presença de associação a benzeno OR = 4,8 (1,1-22) (relatório da Tailândia, abril de 2000, dados não publicados).

Sobre os riscos de AAA associada à exposição a solventes, até o momento somente o benzeno está suficientemente bem estudado. Outras substâncias têm sido incluídas em listas de substâncias de risco, com base em relato de casos, por associação temporal. Com relação a essa questão é importante ressaltar que muitas vezes nos relatos de casos não se detalham adequadamente as informações necessárias, o critério de confirmação do caso não é padronizado, e a exposição a múltiplos fatores não é levada em consideração. São necessários estudos epidemiológicos criteriosos para esclarecer melhor o papel dos solventes em geral como fator etiológico da AAA.

É de grande importância a afirmação de YOUNG e ALTER, (1994a) de que os agentes causadores de AAA podem variar com a região e com a época, mudando com as alterações de exposições industriais e pelas diferentes drogas no mercado. Daí a necessidade de realização de avaliações sistemáticas para orientar intervenções quando necessárias.

## 5.7 RADIAÇÃO

Embora a literatura aponte a exposição à radiação como um fator importante na etiologia da AAA, neste estudo não foi encontrada associação quando avaliados os dois grupos controles. Como era de esperar, a taxa de exposição à radiação foi mais baixa (26,5%) para os controles comunitários quando comparadas aos casos, que foi de 34,4%, e aos controles hospitalares, que foi de 41,9%.

O que se encontra na literatura a respeito da associação entre exposição à radiação e AAA são relatos de casos, que incluem aqueles pacientes submetidos a radioterapia por neoplasia maligna e que evoluem para aplasia de medula, quadro em geral reversível (SYKES et al., 1964). Existem várias publicações descrevendo detalhadamente a fisiopatologia da aplasia medular seguida à exposição a radiação (KNOSPE et al., 1976). GUIGUET; BAUMELOU; MARY (1995) e LINET et al. (1989), ao estudarem exposição a radiação e risco de AAA, também não evidenciaram associação.

## 5.8 OCUPAÇÃO

Neste estudo, a avaliação da distribuição dos casos de AAA segundo a ocupação mostrou que 24,6% dos casos desempenhavam atividades que poderiam representar riscos de AAA, de acordo com os fatores mencionados pela literatura. Eram atividades que incluíam a manipulação de produtos que contêm solventes ou de produtos agrícolas.

Quando se avaliou a presença de fatores de risco de AAA, mediante a informação sobre o ambiente de trabalho, observou-se uma taxa maior em relação aos fatores de risco. Vinte e oito casos (43,7%) trabalhavam em locais onde havia manipulação de produtos que continham solventes ou de produtos agrícolas. Nessa avaliação não foi levado em consideração que em várias atividades domésticas esses produtos também são utilizados, fato que poderia elevar consideravelmente as taxas apresentadas acima.

BOTTIGER (1979a, b) afirma que os pesticidas e os solventes orgânicos têm papel importante na causa de AAA. WANG e MACMAHON (1979) encontraram história de exposição tóxica em 27% da amostra estudada na Korea (exposição ocupacional), sendo mais freqüente a exposição ao benzol e a pesticidas. Os pesticidas eram principalmente os organofosforados e foram usados na agricultura, nos domicílios e nos jardins.

Há muito tempo se sabe que o trabalho, quando executado sob determinadas condições, pode causar doenças, encurtar a vida ou até matar. A patologia do trabalho ocorre de forma vinculada ao processo de desenvolvimento de uma sociedade. A evolução da tecnologia e dos equipamentos muitas vezes interfere nas condições ambientais, colocando em risco a saúde do ser humano (ROM, 1986; MENDES, 1997).

Para que se conheça realmente o quanto a exposição ocupacional contribui na etiologia dos casos de AAA em nosso país, é necessário um aprofundamento do estudo especificamente nessa área, que é extremamente complexa, envolvendo desde a questão da sobrevivência, condições socioeconômicas, interesses financeiros e decisões políticas em geral.

## 5.9 QUESTÕES METODOLÓGICAS

A interpretação dos resultados de qualquer estudo depende da avaliação de possíveis vieses que poderiam influenciar as associações encontradas.

Os vieses identificados em estudos epidemiológicos podem ser classificados em três tipos principais, às vezes não muito claramente delimitados: viés de seleção, viés de informação e viés de confundimento<sup>2</sup> (ROTHMAN, 1986).

### 5.9.1 Viés de Seleção

O viés de seleção de casos está relacionado à precisão na definição do evento. Pode ocorrer viés quando os critérios de inclusão não são tão sensíveis e específicos. Podem então ser incluídos doentes com outros diagnósticos (falso positivos) ou ser excluídos casos entre pacientes que realmente têm o diagnóstico que está sendo estudado, ficando, por exemplo, na amostra, somente os casos hospitalares, ou os casos mais graves, muitas vezes com maior possibilidade de elucidação do

---

<sup>2</sup>Viés de confundimento: não há consenso no país, sobre o termo a utilizar, para designar o que em inglês é chamado de *confounding*, que tem o significado de “confusão de variáveis”. O termo “confundimento”, utilizado neste texto, está registrado no Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa, publicação oficial da Academia Brasileira de Letras, datada de 1981. (PEREIRA, 1999)

diagnóstico. Quando são incluídos entre os casos, doentes cujo diagnóstico equivocado não é de fato o da doença estudada, ao serem comparados com os controles, pode-se não detectar associações que possam verdadeiramente existir.

Neste estudo os critérios de diagnóstico dos casos eram padronizados, e o diagnóstico era realizado por hematologistas do serviço, reduzindo de forma importante o problema de falsos positivos ou falsos negativos.

Nesta pesquisa existia a possibilidade de ocorrer viés de seleção de controles comunitários. Essa hipótese foi aventada em relação ao nível de escolaridade e renda per capita porque o questionário era auto-aplicado. Como esse controle era nominado pelo paciente, haveria possibilidade de seleção de pessoas com melhor nível de escolaridade, que muitas vezes está relacionado também à melhor renda. Porém por questões logísticas, não foi possível obter os controles comunitários de outra forma, como a randomizada, por exemplo.

Outro fato que pode ter ocorrido em relação aos controles comunitários é o denominado *overmatching*. O termo *overmatching* tem sido aplicado para o pareamento que reduz ou a validade ou a eficiência estatística de uma comparação em estudos caso-controle. O termo tem sido traduzido como superpareamento ou sobreemparelhamento (PEREIRA, 1999). É uma situação prejudicial que resulta de pareamento excessivo. Os casos e controles tornam-se muito semelhantes, acarretando estimativas viesadas, falsamente baixas dos riscos. Neste estudo, no que se refere a exposições ambientais, como a pesticidas, pelo fato de os controles e casos residirem na mesma área, existia a possibilidade de ocorrência desse fenômeno. A observação de associação com exposição a alguns grupos de pesticidas exclusivamente quando estudados os controles hospitalares reforça essa hipótese.

### 5.9.2 Viés de Informação

Esse tipo de viés ocorre quando é cometido erro na classificação do indivíduo que está sendo estudado, em relação à exposição (MIETTINEN, 1985). Erros na classificação podem superestimar ou subestimar um evento estudado (ROTHMAN, 1986).

Para informação sobre exposição, obtida por meio dos questionários, existem duas fontes de viés, do entrevistador e do respondedor.

O viés do entrevistador ocorre quando o encarregado da coleta de dados interroga ou examina, mais intensamente, os casos que os controles, com a idéia pré-concebida da relação entre a exposição e a doença. Esse problema pode ser evitado quando o entrevistador não conhece a hipótese que está sendo testada (estudo cego para o entrevistador).

Neste estudo a coleta dos dados foi inicialmente realizada por pessoas que desconheciam os objetivos e os resultados da investigação e que não foram informadas sobre as hipóteses que estavam sendo testadas. Porém, a partir de determinado momento de participação no estudo os entrevistadores perceberam quais eram os objetivos da pesquisa.

Os entrevistados também não conheciam a hipótese que estava sendo testada. Eles eram convidados a participar do estudo que tinha como objetivo investigar fatores de risco à saúde.

Outro ponto importante é que a maioria das perguntas era fechada, com pequena margem para a subjetividade, na tentativa de reduzir viés.

O viés do respondedor ou informante é muito comum. Como apontado por ROTHMAN (1986), certo nível de erro de classificação é inevitável em investigações epidemiológicas. Os principais vieses relacionados ao informante são (PEREIRA, 1999):

- Viés de ruminação: é freqüente o caso (doente) lembrar, com mais propriedade, de certas exposições por estar “ruminando “ as causas de sua doença mais do que os controles. Visando reduzir esse tipo de viés, utilizaram-se neste estudo, listas especificando nomes de medicamentos, pesticidas, solventes etc., o que facilitou também a resposta dos controles.

Quando a doença é grave e pode ser causada por drogas, por exemplo, muitas vezes quando a entrevista é realizada depois da consulta médica, na qual o profissional aborda a questão, isso pode influenciar nas respostas do caso no momento da coleta dos dados para o estudo. Esse

comportamento provavelmente será diferente em relação aos controles. Esse é um exemplo de viés de informação, que pode levar a superestimar as associações, pois o caso estará estimulado a enfatizar o relato sobre uso de drogas. O uso de questionários padronizados com listas de medicamentos ajuda a minimizar esse tipo problema.

- Viés de memória: quando se pede informações sobre um passado distante é mais difícil a obtenção de informações precisas. Nesta investigação foram limitadas as perguntas referentes a exposições ocorridas no último ano, fato que provavelmente minimizou a possibilidade de ocorrência desse tipo de viés.
- Viés em relação à compreensão e/ou interesse do informante: ocorre quando o entrevistado não compreende os conceitos e perguntas; ou quando não tem interesse em dar respostas corretas, o que pode gerar tendenciosidades nos resultados. Durante a realização do estudo-piloto identificaram-se as perguntas mais difíceis de serem compreendidas, e elas foram reformuladas na seqüência.
- Viés em relação ao instrumento de coleta de dados: quando o instrumento é inapropriado pode implicar resultados, sistematicamente, com valores mais altos ou mais baixos, o que produz um quadro distorcido da realidade. Neste estudo houve preocupação especial com relação aos controles comunitários. Como os pacientes são provenientes de todas as regiões do país, e o telefone não é disponível a todos, utilizou-se o questionário auto-aplicável. Esse tipo de coleta de dados apresenta vantagens e desvantagens. Principais vantagens: maior padronização na apresentação do material; eliminação do viés da entrevista; redução no custo economizando tempo e esforço em administrar o questionário; maior facilidade para investigar um grande número de pessoas; maior tranquilidade e liberdade para responder. As desvantagens: implica menor possibilidade de sensibilizar a pessoa a responder devido à impossibilidade do contato pessoal; contém menor

quantidade de informação que numa entrevista; implica impossibilidade de obter informações adicionais ou assegurar a resposta emocional para as questões; é limitado a questões simples, fechadas, questões escolhidas com restrições; requer que as pessoas saibam ler e escrever; implica impossibilidade para perceber sutilezas (algumas percepções que só se tem com o contato pessoal); implica falta de segurança de que o questionário é respondido pela pessoa à qual foi encaminhado, individualmente; implica falta de possibilidade de esclarecer questões e respostas.

Neste estudo, por questões operacionais, foram utilizados dois diferentes métodos de coleta de dados: entrevista para casos e controles hospitalares e questionário auto-aplicado para os controles comunitários. A utilização de dois diferentes métodos de coleta de informações também implica dificuldade no momento da realização da análise dos resultados. É necessário uma avaliação muito cautelosa no que se refere à qualidade e validade dos dados coletados, e a comparabilidade dos mesmos.

### 5.9.3 Viés de Confundimento

Como princípio geral define-se como variável de confundimento aquela que deve estar associada com ambos, doença e exposição. Diz-se que há viés de “confundimento” ou de “confusão de variáveis” quando um resultado pode ser imputado, total ou parcialmente, a algum fator não levado em consideração no decorrer do estudo. O que caracteriza o confundimento é a mistura de efeitos provocados por pelo menos duas variáveis sobre o desenvolvimento de uma doença – ou de um outro efeito objeto de estudo. Uma dessas variáveis é a exposição principal que representa o foco de interesse da pesquisa; a outra, a variável de confundimento, que pode interferir no efeito da primeira.

Alguns critérios para identificar variáveis de confundimento têm sido apresentados por diversos autores, entre eles BRESLOW; DAY (1980), MIETTINEN; COOK (1981) e ROTHMAN (1986). Eles mostraram que a significância estatística não

deveria ser usada como critério único para detectar variável de confundimento. Esse tipo de variável deveria ser avaliada por comparação do efeito estimado com e depois de remover o fator de confundimento (BRESLOW; DAY, 1980; ROTHMAN, 1986). Se a variável é um fator de confundimento, essas estimativas (*odds ratios* em estudos caso-controle) deverão ser diferentes. O tamanho da mudança nas estimativas para definir a variável de confusão não está estabelecido. Se a variável é conhecida, por meio de outros estudos, como sendo associada à doença, e a relação não é de consequência de exposição/doença, a variável deveria ser considerada como um fator de confundimento.

Muitas variáveis foram examinadas como potenciais fatores de confundimento neste estudo. Elas foram assim consideradas quando havia uma “não trivial” (o tamanho para se considerar não trivial não foi definido anteriormente) diferença entre o *odds ratio* de AAA associada à exposição de interesse com e sem o ajustamento. Os principais fatores de risco encontrados no estudo foram ajustados entre si (modelo final).

Neste estudo, quando os principais fatores foram ajustados no modelo final, para os controles comunitários, somente a renda per capita e a associação sulfametoxazol-trimetoprima permaneceram como fatores de risco independentes para AAA. Os riscos associados com uso de cloranfenicol alteraram pouco após o ajustamento, indicando pouco ou nenhum residual de confundimento. Já para os controles hospitalares, somente a exposição a pesticidas do grupo misto mais organofosforados e exposição ao grupo de solventes constituído por tiner e acetona permaneceram como fator de risco independente para AAA. Os riscos associados com hepatite e cloranfenicol alteraram pouco após o ajustamento.

## 5.10 SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES PARA NOVOS ESTUDOS

- Na continuidade do estudo será interessante identificar áreas onde a prevalência de possíveis fatores de risco é elevada (essas áreas poderão ser

identificadas inicialmente mediante a realização de estudos descritivos) para testar hipóteses específicas. Dessa forma, será possível estudar um maior número de expostos, o que por sua vez poderá contribuir para ampliar o conhecimento sobre a doença em nível mundial.

- Se possível, selecionar os controles comunitários de forma randomizada e utilizar a mesma técnica de entrevista para controles comunitários e hospitalares. Como as dificuldades operacionais para a obtenção dos controles comunitários são grandes, a alternativa utilizada nos grandes estudos caso-controle de AAA é incluir somente controles hospitalares utilizando uma lista padrão de diagnósticos aceitáveis para tal.
- Incluir outros centros de diferentes regiões do país (estudo multicêntrico), o que possibilitaria desenvolver uma grande rede de estudo com a colaboração de um número maior de investigadores os quais seriam treinados para a realização de coleta de dados de forma padronizada, para garantir um maior rigor, maior tamanho da amostra e aumentar a comparabilidade dos resultados.
- Adicionar coleta de soro de casos e controles para explorar hipóteses a respeito de viroses.
- Estabelecer uma rede com os serviços de hematologia de todo o Brasil, visando centralizar a informação sobre casos de AAA diagnosticados, para o conhecimento do perfil epidemiológico da doença nas diferentes regiões, bem como do país.

O estudo dos fatores de risco ou fatores etiológicos da AAA está longe de ser esgotado e concluído. Em nosso país esse foi o primeiro passo de uma longa jornada a ser percorrida. É de grande importância a continuidade dessa avaliação como também a implantação da vigilância dos casos de AAA, o que dependerá fundamentalmente da participação de epidemiologistas e hematologistas brasileiros.

## 6 CONCLUSÕES

- O coeficiente de incidência anual da AAA estimado para Curitiba foi de 2 casos/1.000.000 hab. e para o Estado do Paraná foi de 2,4 casos/1.000.000 hab.
- Os casos de AAA predominaram no sexo masculino, correspondendo a 56% do total dos casos estudados.
- Os casos de AAA predominaram na faixa etária infanto-juvenil (52,8% pertenciam à faixa etária até 19 anos).
- A maioria dos casos era de cor branca (61,6%) e residente na área urbana (80,3%).
- Não foi encontrada associação entre baixo nível socioeconômico e AAA.
- Não foi encontrada associação entre uso de cloranfenicol sistêmico e AAA.
- Ficaram como inconclusivos os resultados obtidos no estudo referente ao uso dos medicamentos: sulfametoxazol-trimetoprima, cefalosporina, ampicilina e amoxicilina, antiinflamatórios não hormonais (diclofenaco, salicilatos e paracetamol), outros corticóides que não a prednisona, furosemida e outros diuréticos, dipirona, anti-parasitários (mebendazol e metronidazol). Isso ocorreu porque, em pelo menos um dos grupos controles os resultados não apresentaram significância estatística.
- Foram inconclusivos os resultados obtidos com o estudo das seguintes drogas: antimaláricos, alopurinol, antitireoideanos, sais de ouro, prednisona, antidiabéticos orais, anticonvulsivantes, e outros antiinflamatórios não hormonais como: ibuprofeno, benzidamida e piroxicam, devido ao pequeno número de expostos.
- Aplicar pesticida de uso doméstico do grupo misto associado a organofosforado exclusivo apresentou-se como fator de risco de AAA.

- A avaliação de risco de AAA associada à exposição a solventes mostrou tendência aumentada de risco com maior frequência de exposição aos solventes pertencentes ao grupo II, composto por tiner e/ou acetona.
- Não houve associação entre exposição à radiação e ocorrência de AAA.
- Não foi encontrada associação entre AAA e as viroses incluídas nessa avaliação, que foram hepatite e dengue. A imprecisão das informações sobre mononucleose infecciosa e doença causada pelo citomegalovírus dificultou a análise dessas variáveis.

**ANEXO 1 - MANUAL DO ENTREVISTADOR**

## **1 OBJETIVO DO ESTUDO**

Avaliar se certas características e hábitos das pessoas têm relação com algumas doenças.

## **2 FATORES A SEREM INVESTIGADOS**

Procedência, situação socioeconômico, uso de certos medicamentos, contato com pesticidas, tintas e solventes e algumas doenças que ocorreram nos últimos 12 meses.

## **3 ENTREVISTADOR**

### **3.1 APRESENTAÇÃO**

“Sou do Curso de Medicina e estou trabalhando numa pesquisa sobre as possíveis causas de problemas de saúde”.

“O senhor(a) poderia responder algumas perguntas?”

- Deverá estar vestido adequadamente ao realizar a entrevista.
- Deverá apresentar-se, explicar o objetivo do estudo, o caráter confidencial e a importância da veracidade das informações.
- Deverá estabelecer uma atmosfera de confiança e cordialidade com o entrevistado.
- Deverá disponibilizar tempo suficiente para realizar a entrevista com qualidade. É importante que nem o entrevistado nem o entrevistador estejam com pressa, mas que sejam objetivos durante a realização da entrevista. Se o entrevistado perceber que o entrevistador está com pressa provavelmente ele omitirá informações

importantes. Quando, por algum motivo, o assunto for desviado, o entrevistador deverá, polidamente, conduzir o entrevistado a retornar ao ponto no qual haviam parado. É importante que o entrevistado ouça com atenção.

- Deverá conduzir a entrevista com “neutralidade”. Em qualquer entrevista há risco do entrevistador induzir alguma resposta. Isso acontece mais freqüentemente quando ele sabe ou imagina a resposta que, de acordo com o ponto de vista do entrevistador, seria mais adequada para o sucesso da investigação. O exemplo clássico seria perguntar mais insistentemente sobre o fumo para as pessoas com câncer de pulmão ou doença cardíaca. Da mesma forma o entrevistador pode passar rapidamente sobre os temas que ele considera menos importantes. Ambos os tipos de atitude deveriam ser evitadas. Por isso, no termo exato da pesquisa, a hipótese que está sendo estudada não deveria ser conhecida nem pelos entrevistadores nem pelos participantes.

É possível que os indivíduos se sintam culpados devido a alguns hábitos que tenham e que poderiam causar a doença. O entrevistador deveria tentar evitar esses sentimentos. Algumas outras culturas e traços de personalidade tendem a exagerar ou esconder alguns hábitos. O entrevistador deveria estar alerta a tais possibilidades.

Uma tentativa de não reforçar ou mesmo prevenir os comportamentos descritos acima, é o entrevistador não fazer comentários, em nenhuma circunstância, sobre as respostas: não expressar surpresa, aprovação, ou desaprovação ou simpatia pelos conteúdos das respostas.

- Deverá, no final do questionário, registrar os comentários que considerar importante.
- Deverá iniciar cada pergunta como está no questionário; repetir a pergunta se necessário. Se o entrevistado não entender a questão o entrevistador deverá tentar esclarecer, decodificando em palavras mais familiares para o entrevistado, mas sem mudar o significado. Algumas questões se referem a fatos que ocorreram há algum tempo, e um “não sei” pode significar uma dificuldade de lembrar fatos passados. Neste caso (ou quando o indivíduo deixar explícito que não se lembra bem) o entrevistador deverá tentar ajudá-lo, procurando estabelecer uma associação com algum fato significativo (ex.: nascimento de um filho) para facilitar a memória.

- Deverá deixar o entrevistado responder espontaneamente, e então registrar a alternativa pertinente. Se a resposta não está dentro das alternativas, ou o indivíduo não responde espontaneamente, o entrevistador deve ler as alternativas possíveis (omitindo a alternativa “não sei” ou ignorada). Se a resposta continuar incompleta ou fora das alternativas, o entrevistador pode usar frases tais como “por favor, explique um pouco mais”, ou “por favor, descreva o que você quer dizer”.

No caso das perguntas sobre medicamentos, se o paciente não lembrar o nome, o entrevistador deverá ler os nomes contidos no Manual, para auxiliar o entrevistado.

O entrevistado não deve ter contato direto com o questionário. Em nenhuma situação o questionário deverá ser deixado com o entrevistado para o mesmo respondê-lo.

Quando a pessoa identificada como entrevistado estiver impossibilitado de responder (confusão mental, criança, etc.) o acompanhante poderá fazê-lo.

Na fase inicial da pesquisa podem surgir algumas dificuldades. Durante a investigação essas limitações deverão ser superadas. Nunca deve-se esquecer que, sendo uma pesquisa, não podemos mudar a rotina de um serviço. Se não levarmos isso em consideração colocaremos em risco a continuidade da investigação.

#### **4 REGISTRO DAS INFORMAÇÕES**

- As respostas devem ser registradas numa forma clara e legível.
- O código deve ser preenchido no momento da entrevista (sempre que possível) ou imediatamente ao seu término. Entregar o questionário sempre já codificado (sem exceção).
- Não deixar respostas em branco.
- Não tente fazer contas durante a entrevista porque muitas vezes resulta em erros (principalmente em relação à renda, entre outras questões); efetuar esse cálculo imediatamente após o término da entrevista.

## 5 RECUSAS

Muitas vezes as recusas são temporárias, isto é, o entrevistador chegou num momento não adequado. Se retornar em outra ocasião é possível que consiga entrevistá-lo. Não devemos desistir facilmente; recomenda-se tentar até 3 vezes para obter uma entrevista, e usar entrevistadores diferentes, em dias diferentes, se possível.

Se houver uma resposta pouco confiável ou que o entrevistador fique com dúvida, anotá-la e fazer um comentário sobre sua qualidade.

O entrevistador não deve confiar na memória deixando questões para serem preenchidas no final. No final da entrevista o entrevistador deve estar certo de que o questionário foi completamente preenchido.

Sempre que houver dúvida, escrever por extenso a resposta dada pelo informante e deixar para decidir com o coordenador, no final.

Algumas questões sobre uso de medicamentos, pesticidas, solventes e ocupação necessitarão ser codificadas no final da entrevista porque dependem de consulta para a verificação do código (para redução do tempo de aplicação do questionário).

## 6 OBSERVAR A APLICAÇÃO DE CÓDIGOS ESPECIAIS

- Quando a resposta for “não sei” codificar como **nove** (9, 99, 999). Em relação ao problema da memória mencionado anteriormente, muitas vezes o indivíduo não sabe precisar exatamente a quantidade, mas tem uma idéia aproximada. Nesse caso é preferível registrar a idéia aproximada do que colocar o código 9. O investigador poderá ajudar sugerindo um grupo de quantidade (ex. número de cigarros por dia: se o indivíduo responde não sei, sugerir: menos que 5, 5 a 10, 10 a 15, etc.).
- Quando a resposta for “não se aplica” (ex.: profissão ou anos de estudo de criança com 1 ano de idade), utilizar o código oito (8, 88). Quando

houver instruções para pular de uma pergunta a outra mais adiante, utilizar o código oito (8 ou 88) nas perguntas que não forem aplicáveis.

- O código zero “0” não deve ser aplicado como sinônimo de “não” a não ser quando representar um valor numérico. Padronizamos o zero “0” para ser utilizado no item idade significando idade inferior a 1 ano.
- Quando existirem campos para mais de um tipo de doença ou de tratamento e o entrevistado só referir ter um deles positivo, registrar não se aplica (8) nos demais.

## 7 INSTRUÇÕES ESPECÍFICAS

### 7.1 NÚMERO

A numeração será efetuada pelo coordenador da pesquisa no momento da entrega dos questionários preenchidos, ou seja, o caso e seus controles correspondentes. Entretanto, cada questionário será numerado temporariamente para não confundir os casos com os controles. Os casos serão sempre, por exemplo: 001.C0/002.C0/003.C0... e os controles serão:

- 001.C1 001.C2 - Controles Comunitários
- 001.H1 001.H2 - Controles Hospitalares

Por exemplo:

CASOS	CONTROLES CORRESPONDENTES
001.C0	001/C1 - 001/C2 - 001/H1 - 001/H2
090.C0	090/C1 - 090/C2 - 090/H1 - 090/H2
150.C0	150/C1 - 150/C2 - 150/H1 - 150/H2

## 7.2 NOME DO ENTREVISTADOR

O investigador deve anotar seu nome completo, em letra de imprensa.

## 7.3 DATA DE ENTREVISTA

Anotar dia, mês e ano.

## 7.4 DATA DO DIAGNÓSTICO

Preencher esse campo se tratar-se de caso.

## 7.5 DATA DE NASCIMENTO

Perguntar a data em que a pessoa nasceu ou solicitar um documento para copiar. Registrar dia, mês e ano.

## 7.6 NOME DO ENTREVISTADO

Perguntar o nome da pessoa que está sendo entrevistada e registrar em letra de imprensa.

## 7.7 SEXO

Marcar com X em M ou F.

## 7.8 IDADE

Registrar a idade do entrevistado em anos (esse dado será útil quando não for possível obter a informação sobre a data de nascimento).

## 7.9 COR

Considerar cinco categorias para a pessoa se classificar quanto à característica cor ou raça: branca, preta, amarela (compreendendo-se nesta categoria a pessoa que se declarou de raça amarela), parda (incluindo-se nesta categoria a pessoa que se declarou mulata, cabloca, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça) e indígena (considerando-se nesta categoria a pessoa que se declarou indígena ou índia).

## 7.10 ENDEREÇO

Esse item é importante para contatos na seqüência, por isso é necessário ter o registro completo. Registrar o nome completo da rua e número, se não tiver número tentar usar o número da casa do vizinho como referência. Para quem tem telefone, anotar o número. Bairro: anotar o nome do bairro.

## 7.11 IDADE

Escrever o nome da cidade na qual o entrevistado reside.

## 7.12 ZONA

Anotar com X no parêntesis correspondente se é rural ou urbana.

## 7.13 ESTADO

Anotar o nome do Estado no qual o entrevistado reside, por extenso.

## 7.14 HÁ QUANTO TEMPO RESIDE NESSE ENDEREÇO

Registrar em meses ou anos. Se há menos de 6 meses, registrar endereço anterior, completo, com todas as especificações solicitadas.

### 7.15 QUANTOS ANOS DE ESTUDO COMPLETOU

Anotar os anos de estudo descontando os anos equivalentes a repetência e incluir apenas curso regular como: primeiro grau, segundo grau ou superior, mestrado, doutorado, pré-escolar, alfabetização de adultos, supletivo ou pré-vestibular. Não contar os anos de estudo com cursos rápidos de especialização ou extensão cultural como (idioma, costura, datilografia, etc.).

### 7.16 SABER LER E ESCREVER

Perguntar se sabe ler e escrever e assinalar com X dentro do parêntesis correspondente à resposta.

### 7.17 TEM CURSO UNIVERSITÁRIO

Perguntar se tem curso universitário.

### 7.18 PERGUNTAS REFERENTES AOS FATORES DE RISCO

Foi padronizado o código 1 para todas as respostas afirmativas, 2 para as negativas, 8 para 'não se aplica' e 9 para 'ignorada'.

Alguns exemplos em relação ao preenchimento do questionário:

- registrar as doenças que o fez procurar médico ou farmácia no último ano: anotar com as palavras do entrevistado;
- perguntar sobre quais medicamentos fez uso no último ano, registrando da mesma forma que o entrevistado mencionou e perguntar qual o problema de saúde ocasionou a necessidade do respectivo medicamento (registrar da forma que o entrevistado mencionou);
- perguntar ao entrevistado questões referentes ao uso de solventes: a seqüência das perguntas é linha por linha; iniciar perguntando se o entrevistado teve contato com o produto especificado na coluna 1,

colocando dentro do parêntesis o número correspondente à resposta, sendo 1 no caso de sim, 2 para não e 9 para não sabe. Se a resposta for não ou não sabe, passar para o produto seguinte. Se a resposta for sim, especificar quantas vezes teve contato com o produto no último ano e o tipo de contato (por exemplo: aplicando o produto, no caso de trabalhar com limpeza, ou preparando o produto para um profissional aplicar, ou se teve um contato acidental, etc.). Proceder da mesma forma até finalizar a seqüência;

- perguntar sobre o tipo de exposição a radiação: registrar com X dentro do parêntesis correspondente ao tipo de radiação. Se acidental (como o caso do Césio por exemplo). Se ocupacional, no caso de técnico de raio X; se terapêutico, no caso de radioterapia; se para investigação diagnóstica em geral;
- perguntar quantas vezes teve exposição à radiação no último ano: registrar o número de vezes.

## **8 RENDA FAMILIAR**

Ao perguntar sobre renda, tente obter tudo em uma moeda, por exemplo, em real ou em salários mínimos. Perguntar também sobre outros rendimentos mensais, como poupança, aluguel ou outro tipo de renda que receba todos os meses e componha a renda familiar. Observar quantas pessoas têm renda e colocá-las conforme a apresentação da questão, ou seja, pessoa 1, renda 1, e assim por diante. Por exemplo, se o salário for indicado sob forma de pagamento diário ou semanal, anotá-lo por extenso e não tentar a multiplicação para obter o valor mensal. Fazer isso no final da entrevista ou no momento da codificação.

Perguntar quantas pessoas trabalharam no mês passado e descrever o ganho conforme as perguntas. Pessoa 1 ----reais ou ----salário(s) mínimos, depois colocar à direita em salários mínimos.

Perguntar sobre outras fontes de renda mensal.

Renda adicional ----reais ou -----salários mínimos.

Perguntar e registrar quantas pessoas vivem com a renda acima mencionada: registrar o número de pessoas.

## **9 SOBRE O CHEFE DA FAMÍLIA**

Identificar, através de pergunta ao entrevistado, quem é o chefe da família (pessoa responsável pela família ou que assim é considerada pelos demais membros da família). Realizar as perguntas a seguir referentes ao chefe da família.

- quantos anos de estudo o chefe da família completou: registrar em anos de estudo excluindo os anos de reprovação;
- perguntar se o chefe da família tem curso universitário completo: assinalar com X dentro do parêntesis conforme a resposta.

## **10 QUESTÕES SOBRE A OCUPAÇÃO DO ENTREVISTADO**

- perguntar se o entrevistado tem ocupação atualmente: assinalar com X dentro do parêntesis com a resposta correspondente;
- perguntar qual o ramo de atividade do entrevistado: se trabalha na indústria, no comércio, se produz serviço: assinalar com X dentro do parêntesis a resposta correspondente. Se a resposta não corresponder a nenhuma as alternativas, assinalar outras e especificar;
- perguntar qual é a ocupação do entrevistado (o que ele realmente faz): registrar a ocupação do entrevistado;
- pedir para o entrevistado dizer onde ele trabalha: se trabalha numa fábrica, numa escola, numa oficina mecânica, loja, escritório, repartição pública, galpão, igreja, etc.

- perguntar e listar quais são as principais tarefas diárias que o entrevistado faz;
- perguntar ao entrevistado quanto tempo ele está atuando nesta função: registrar o tempo. Se o entrevistado estiver há menos de 6 meses na função acima mencionada, especificar a ocupação anterior e listar as principais tarefas diárias.

## CÓDIGOS

LISTA DE CÓDIGOS DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA CODIFICAÇÃO DA PERGUNTA 31

MEDICAMENTOS	CÓDIGOS
Antibióticos	1
Antieméticos	2
Antialérgicos	3
Antifúngicos	4
Antiparasitário/Antihelmíntico	5
Cardiovasculares/Anti-hipertensivos/Digitálico	6
Antitussígenos/Mucolítico	7
Não se aplica	8
Ignorado	9
Broncodilatadores	10
Vitaminas/Fe/Sais minerais	11
Hormônios	12
Outros (fitoterapia, etc.)	13
Antidepressivos	14
Tranquilizantes	15
Antidiabéticos não orais	16
Sulfonas/sulfas	17
Analgésicos/antipirético/antiinflamatório	20
Anticonvulsivantes	21
Anti Gota	22
Diuréticos	23
Antiespasmódico	24
Laxante	25
Corticóide	26
Antiácido	27
AZT	30

LISTA DE CÓDIGOS DAS PROFISSÕES UTILIZADAS PARA CODIFICAÇÃO DA PERGUNTA 113

PROFISSÃO	CÓDIGOS
Analista Químico	036
Aposentado	665
Artesão/Artista Plástico	940
Auxiliar Administrativo/Escriturário	393
Auxiliar de Produção	666
Auxiliar de Serviços Gerais	777
Babá/Recreacionista	540
Balaceiro	391
Balconista	451
Bancário	390
Biomédico/Enfermeiro/Auxiliar de Enfermagem	111
Boleiro de jogo	803
Bombeiro	433
Cabelereiro	571
Caixa	331
Caixeiro/Caixa	432
Carpinteiro	811
Cortador Cana	621
Costureira	799
Cozinheira	110
Dentista	106
Digitador	342
Do Lar	008
Doméstica	540
Economista	107
Empreiteiro	234
Encanador	926
Engenheiro	963
Estudante	006
Frentista	112
Funcionário Público	310
Garçon	626
Guarda Florestal	959
Industriário	113
Industriário/técnico industrial	113
Lavrador (empregado); Jardineiro	621
Mal definida	002
Manicure	540
Marceneiro	624
Mecânico	846
Motorista	985
Nutricionista	626
Office boy	399
Operador de Máquinas	962
Operador de tráfego	631
Pastor/Padre	627
Pedreiro	951
Pintor	930
Policia	115
Porteiro	551
Professor	456
Repositor	451
Secretário/Recepcionista	321
Serralheiro	839
Servente de limpeza/ Limpeza em geral/ Lava carro	552
Soldador de Equipamentos	872
Técnico de Contabilidade	623
Técnico em ECG	625
Técnico em Eletrônica e Eletricidade/Eletricista	034
Transportador sem especificação	981
Vendedor (Comércio) Autônomo	410
Vendedor ambulante	452
Vendedor sem especificação	451
Vidraceiro	957
Vigia/Segurança	622

LISTA DE CÓDIGOS DE ESTABELECIMENTOS USADOS PARA CODIFICAÇÃO DA PERGUNTA 111

ESTABELECIMENTOS	CÓDIGOS
Aposentado	035
Área Florestal	034
Armazem	003
Banco	023
Bar	040
Casa agrícola	046
Clube	022
Construção Civil	002
Construções	033
Consultório Médico	036
Domicílio	001
Empresa	016
Escola	031
Escritório	027
Estaleiro	004
Fábrica de Móveis	005
Fábrica de Tinta	032
Fábrica de Torrar Café	045
Fábrica/Indústria em Geral	042
Fazenda; Sítio	006
Funerária	007
Gráfica/Tipografia	047
Hospital	043
Igreja	050
Laboratório	025
Loja de Produção/Química e Tinta	017
Loja sem Especificação	024
Marcenaria	026
Materiais de Construções.	017
Oficina Mecânica	020
Posto de gasolina	044
Posto de Mola	021
Quartel	041
Restaurante	037
Rua	010
Salão de beleza	030
Serralheria	012
Supermercado	013
Usina de Açúcar	014
Venda de Laticínios	016
Vidraçaria	015

LISTA DE CÓDIGOS DOS TIPOS DE TINTAS UTILIZADOS PARA CODIFICAÇÃO DA PERGUNTA 97

TIPOS DE TINTAS	CÓDIGOS
Acrílica	003
Automotiva	020
Cal	004
Guache	005
Latex	006
Metalatex	007
Outros tipo de tintas	015
Tinta a Base de Água	001
Tinta a Base de Óleo	002
Tinta Catalisadora	014
Tinta de Carimbo	016
Tinta de Funilaria	015
Tinta Esmalte	010
Tinta Metálica	017
Tinta para Cabelo	021
Tinta para Metais	011
Tinta para Móveis	012
Tinta para Tecidos	014
Tinta Plástica	013

LISTA DE CÓDIGOS DOS TIPOS DE TINTAS PARA PINTURA UTILIZADOS PARA CODIFICAÇÃO DA PERGUNTA 98

TIPO DE PINTURA	CÓDIGOS
Aquarela	001
Barco, Carro, Moto, Carreta, Tanque	002
Casa, Domicílio, Parede, Porta	003
Faixas, Tecidos	004
Madeira, Carreira	005
Outros (Compressor, <i>Outdoor</i> )	006
Quadros, Obra de Arte	007
Trabalho Escolar	010

LISTA DE CÓDIGOS PARA OUTROS SOLVENTES UTILIZADOS PARA CODIFICAÇÃO DA PERGUNTA 100

OUTROS SOLVENTES	CÓDIGOS
Bom Ar	008
Estanho	007
Naftalina	006
Óleo Diesel	005
Óleo Motor Tinta a Base de Água	001
Querosene	004
Querosene	004
Selador	003
Silicone	002

## LISTA DE CÓDIGOS PARA CODIFICAÇÃO DE ESTADOS BRASILEIROS

ESTADOS BRASILEIROS	CÓDIGOS
Acre	1
Alagoas	2
Amapá	3
Amazonas	4
Bahia	5
Ceará	6
Distrito Federal	7
Espírito Santo	10
Goiás	11
Maranhão	12
Mato Grosso	13
Mato Grosso do Sul	14
Minas Gerais	15
Pará	16
Paraná	20
Paraíba	17
Pernambuco	21
Piauí	22
Rio de Janeiro	23
Rio Grande do Norte	24
Rio Grande do Sul	25
Rondônia	26
Roraima	27
Santa Catarina	30
São Paulo	31
Sergipe	32
Tocantins	33

## LISTA DE CÓDIGOS PARA CODIFICAÇÃO DAS REGIÕES DO BRASIL

REGIÕES DO BRASIL	CÓDIGOS	ESTADOS PERTENCENTES ÀS REGIÕES DO BRASIL	CÓDIGOS
Norte	1	Amapá	3
		Amazonas	4
		Pará	16
		Rondônia	26
		Roraima	27
		Tocantins	33
		Acre	1
Nordeste	2	Alagoas	2
		Bahia	5
		Ceará	6
		Maranhão	12
		Pernambuco	21
		Paraíba	17
		Sergipe	32
Sudeste	3	Rio Grande do Norte	24
		Espírito Santo	10
		Minas Gerais	15
		Rio de Janeiro	23
Centro Oeste	4	São Paulo	31
		Distrito Federal	7
		Goiás	11
		Mato Grosso	13
Sul	5	Mato Grosso do Sul	14
		Paraná	20
		Rio Grande do Sul	25
		Santa Catarina	30

## GRUPOS E SUBGRUPOS OCUPACIONAIS UTILIZADOS PARA CODIFICAÇÃO NA PERGUNTA 110

RAMO DE TRABALHO	CÓDIGOS
<b>1. Técnica, Científica, Artística e Assemelhada</b>	
Engenheiros, arquitetos e especialistas assemelhados	01.01
Ocupações auxiliares da engenharia e arquitetura	01.02
Químicos, farmacêuticos, físicos e especialistas assemelhados	01.03
Ocupações auxiliares da química, farmácia e física	01.04
Agrônomos, biólogos, veterinários e especialistas assemelhados	01.05
Médicos, dentistas e especialistas assemelhados	01.06
Ocupações auxiliares da medicina e odontologia	01.07
Matemáticos, estatísticos e analistas de sistemas	01.10
Economistas, contadores e técnicos de administração	01.11
Ocupações auxiliares da contabilidade, estatística e análise de sistemas	01.12
Cientistas sociais	01.13
Professores	01.14
Ocupações auxiliares de ensino	01.15
Magistrados, advogados e especialistas assemelhados	01.16
Ocupações auxiliares da justiça	01.17
Religiosos	01.20
Escritores e jornalistas	01.21
Artistas, ocupações afins e auxiliares	01.22
Outras ocupações técnicas, científicas e assemelhadas	01.23
Técnica, científica, artística e assemelhada não especificada	01.99
<b>2. Administrativa</b>	
Empregadores	02.01
Diretores e chefes na administração pública	02.02
Administradores e gerentes de empresa	02.03
Chefes e encarregados de seção de serviços administrativos e empresas	02.04
Funções burocráticas ou de escritório	02.05
Administrativa não especificada	02.99
<b>3. Agropecuária e Produção Extrativa Vegetal e Animal</b>	
Trabalhadores da agropecuária e aquicultura	03.01
Caçadores e pescadores	03.02
Trabalhadores florestais	03.03
<b>4. Indústria de Transformação e Construção Civil</b>	
Mestres, contramestres e técnicos de indústrias de transformação e construção civil	04.01
Ocupações das indústrias mecânicas e metalúrgicas	04.02
Ocupação da indústria têxtil	04.03
Ocupação da indústria de couro	04.04
Ocupações das indústrias de madeira e móveis	04.05
Ocupação da indústria de vestuário	04.06
Eletricistas	04.07
Ocupações das indústrias de construção civil	04.10
Trabalhadores de conservação de rodovias	04.11
Ocupações das indústrias de alimentações e bebidas	04.12
Ocupações das indústrias gráficas	04.13
Ocupações das indústrias de cerâmica e vidros	04.14
Outras ocupações das indústrias de transformação	04.15
Indústria de transformação e construção civil não especificadas nos itens ao lado	04.99

continua

## GRUPOS E SUBGRUPOS OCUPACIONAIS UTILIZADOS PARA CODIFICAÇÃO NA PERGUNTA 110

conclusão

RAMO DE TRABALHO	CÓDIGOS
<b>5. Comércio e Atividades Auxiliares</b>	
Logistas	05.01
Vendedores ambulantes	05.02
Vendedores de jornais e revistas	05.03
Vendedores, representantes e praticistas	05.04
Outras ocupações e comércio	05.05
<b>6. Transporte e Comunicação</b>	
Ocupações de transporte aéreo	06.01
Ocupações dos transportes marítimos, fluvial e lacustre	06.02
Ocupações dos serviços portuários	06.03
Ocupações dos serviços ferroviários	06.04
Ocupações dos transportes rodoviário e animal	06.05
Outras ocupações dos transportes	06.06
Ocupações das comunicações	06.07
<b>7. Prestações de Serviço</b>	
Ocupações domésticas remuneradas	07.01
Ocupações dos serviços de alojamento e alimentação	07.02
Ocupações dos serviços de higiene pessoal	07.03
Prestação de serviço não especificada	07.99
<b>8. Não se Aplica</b>	88.88
<b>9. Ignorado</b>	99.99
<b>10. Outra Ocupação, Ocupação Mal Definida ou Não Declarada</b>	
Mineiros	10.01
Canteiros e Marroeiros	10.02
Operadores de máquinas de extração e beneficiamento de minério de pedras	10.03
Trabalhadores de extração de petróleo e gás	10.04
Garimpeiros	10.05
Salineiros	10.06
Sondadores de poços (exclusive de petróleo e gás)	10.07
Atletas profissionais e funções afins	10.10
Porteiros, ascensoristas, vigias e serventes	10.11
Proprietários nos serviços, conta-própria, não classificados anteriormente	10.12
Ocupações da defesa nacional e segurança pública	10.13
Outras ocupações, ocupações mal definidas ou não declaradas	10.14
Pintor de barco	10.15
<b>11. Outras</b>	
Do lar	11.01
Estudante	11.02
Não possui profissão	11.03

LISTA DE CODIGOS PARA CODIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS NAS PERGUNTAS 32 A 77

	MEDICAMENTOS	CÓDIGOS
1. Cloranfenicol Sistêmico	Cloranfenicol	01.03
	Quemicetina	01.01
	Sintomicetina	01.02
2. Cloranfenicol Colírio	Colírio de cloranfenicol	02.01
	Clorfenil	02.02
	Cloroptic colírio	02.03
	Dexaclor	02.04
	Dexafenicol colírio	02.05
	Fenidex colírio	02.06
3. Sulfonamidas	Assepium	03.001
	Bacfar	03.002
	Bacgen	03.003
	Bacris	03.004
	Bacsepium	03.005
	Bacsulfitrin	03.006
	Bacteracin	03.007
	Bactrex	03.010
	Bactox	03.011
	Bactrim	03.012
	Bactrisan	03.013
	Bactropin	03.014
	Baisiprin	03.015
	Baxapril	03.016
	Benectrin	03.017
	Binoctrin	03.020
	Dapsona	03.021
	Diastin	03.022
	Diazol	03.023
	Dientrin	03.024
	Diteutrin	03.025
	Duoctrin	03.026
	Estrin	03.027
	Elprin	03.030
	Entercal	03.031
	Espectrin	03.032
	Fansidar	03.033
	Furazolin	03.034
	Gamactrin	03.035
	Imuneptrin	03.036
	infecteracin	03.037
Infectrin	03.040	
Inestosol	03.041	
Leotrin	03.042	
Lupectrin	03.043	
Metoprin	03.044	
Neotrin	03.045	
Periodine	03.046	
Pulkrin	03.047	
Pulmo -toprin	03.050	
Quimioped	03.051	
Sanoscidina	03.053	

continua

LISTA DE CODIGOS PARA CODIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS NAS PERGUNTAS 32 A 77

continuação			
	MEDICAMENTOS	CÓDIGOS	
3. Sulfonamidas	Roytrin	03.052	
	Septiolan	03.054	
	Silpin	03.055	
	Stoptrir	03.056	
	Sulfametoxol-trimetoprima	03.057	
	Suss	03.060	
	Sulfon(a)	03.061	
	Tetrabiotic	03.062	
	Triglobe	03.063	
	Teutrin	03.064	
	Trimetoprim	03.065	
	Trimexasol	03.066	
	Trizol	03.067	
	Urizal	03.070	
	Uro Bac-septin	03.071	
	Uro Bacteracin	03.072	
	Urobactrex	03.073	
	Uro Bactrim	03.074	
	Uro Bactropin	03.075	
	Uro baxapril	03.076	
	Uro bioctrin	03.077	
	Uroctrin	03.100	
	Uro-duoctrin	03.101	
	Urofar	03.102	
	Uroleotrin	03.103	
	Urofen	03.104	
	Uroneotrin	03.105	
	Uropac	03.106	
	Uropol	03.107	
	Uro-septiolan	03.110	
Uroxazol	03.111		
Utrim	03.112		
4. Anti-Convulsivantes			
	Hidantoína	Dialudon	04.01
		Dilantin	04.02
		Epelin	04.03
		Fenitoína	04.04
		Gamibetal	04.05
		Hidantal	04.06
		Taludon	04.07
	Fenobarbital	Edhanol	04.10
		Fenocris	04.11
		Gardenal	04.12
		Fenitoína	04.13
	Clonazepan	Rivotril	04.14
Lamictal	Lamotrigina	04.15	

continua

LISTA DE CODIGOS PARA CODIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS NAS PERGUNTAS 32 A 77

continuação		
	MEDICAMENTOS	CÓDIGOS
Carbamazepina	Carbamazepina	04.16
	Tegretard	04.17
	Tegretol	04.20
Ác. Valpróico	Depakene	04.21
	Valpakene	04.21
5. Antimaláricos	Cloroquina	05.01
	Clopirin	05.02
	Daraprin	05.03
	Fansidar	05.04
	Paludil	05.05
	Paluquina	05.06
	Palux	05.07
	Plaquinol	05.10
	Periodine	05.11
	Prima -quin(a)	05.12
	Quinina(o)	05.13
6. Diuréticos	Aldactone	06.01
	Aldazida	06.02
	Arelix	06.03
	Burinax	06.04
	Clorana	06.05
	Clortalil	06.06
	Diamox	06.07
	Diuperina	06.10
	Diurana	06.11
	Diurex	06.12
	Diurezin	06.13
	Diuriza	06.14
	Drenol	06.15
	Furosemida	06.16
	Fursemida	06.17
	Lasix	06.20
Hidroclortiazida	06.21	
Moduretic	06.22	
7. Antitiróideano	Propritiouracil	07.01
	Tapazol	07.02
10. Antidiabéticos Oraís	Aglucil	10.01
	Clorpropamida	10.02
	Daonil	10.03
	Debei	10.04
	Diabnese	10.05
	Diamicron	10.06
	Euglucon	10.07
	Glibenclamida	10.10
	Glifage	10.11
	Glucoformin	10.12
	Minidiab	10.13
Usaglucon	10.14	

continua

LISTA DE CODIGOS PARA CODIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS NAS PERGUNTAS 32 A 77

	MEDICAMENTOS	CÓDIGOS
11. Esteróides Anabolizantes	Durabolin	11.01
	Hemogenin	11.02
12. Corticóides	Betnelan	12.01
	Calcort	12.02
	Celestone	12.03
	Cortisol	12.04
	Cortobion	12.05
	Dexa-citoneurin	12.06
	Dexacobal	12.07
	Dexador	12.10
	Dexadoza	12.11
	Dexagil	12.12
	Dexa-neuriberi	12.13
	Dexaneurin	12.14
	Decadron	12.15
	Decadronal	12.16
	Depo-medrol	12.17
	Dexaflan	12.20
	Dexametazona	12.21
	Diprospan	12.22
	Duodecadron	12.23
	Emistin	12.24
	Flebocortid	12.25
	Florinefe	12.26
	Hemossiccinato de Hidrocortisona	12.27
	Meticorten	12.30
Predinisolona	12.31	
Predinisona	12.32	
Reumazine	12.33	
Reumix	12.34	
Sensitex	12.35	
Solucortef	12.36	
Solumedrol	12.37	
Vibetrat	12.40	
Ultrapoct	12.41	
Outros	12.42	
13. Alopurinol	Allopurinol	13.01
	Ziloric	13.02
14. Ticlopidina	Ticlid	14.01
15. Colchicina	Colchicina	15.01
16. Dipirona e Derivados	Algexim	16.01
	Algicé	16.02
	Algiflex	16.03
	Aminocid	16.04
	Anador	16.05
	Analges	16.06
	Analgin(a)	16.07
Analgesedan	16.10	

continua

LISTA DE CODIGOS PARA CODIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS NAS PERGUNTAS 32 A 77

		continuação
	MEDICAMENTOS	CÓDIGOS
16. Dipirona e Derivados	Analverir	16.11
	Beserol	16.12
	Bicavine	16.13
	Bioscine	16.14
	Bromalgina	16.15
	Broncopinol	16.16
	Buscopan	16.17
	Cefaldina	16.20
	Cefaliv	16.21
	Conmel	16.22
	Cortagripe	16.23
	Dalgex	16.24
	Debela	16.25
	Diarona	16.30
	Dilubrin	16.31
	Dimex.	16.32
	Dipirona	16.33
	Doran	16.34
	Dorfen	16.35
	Dorflex	16.36
	Doricin	16.37
	Dorscopena	16.40
	Dorspan	16.41
	Ductopan	16.42
	Espalmagon	16.43
	Espasmobel	16.44
	Espasmocron	16.45
	Espasmodid	16.46
	Espasmosan	16.47
	Eucaliptol	16.50
	Flexdor	16.51
	Gripion	16.52
	Gripol	16.53
	Gripomatine	16.54
	Gripônia	16.55
	Hioscina	16.56
	Inatrex	16.57
	Killgrip	16.60
	Kindpasm	16.61
	Lisador	16.62
	Magnopiroi	16.63
	Metilsedor	16.64
	Mio-citalgan	16.65
	Mionevrix	16.66
	Miorrelax	16.67
	Nalginin	16.70
	Neosaldina	16.71
Neoribel	16.72	
Nevralgina	16.73	
Novalgina	16.74	
Sedalene	16.75	
Tetrapulmo	16.76	
Trimalgen	16.77	
Outros	16.00	

continua

LISTA DE CODIGOS PARA CODIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS NAS PERGUNTAS 32 A 77

continuação		
	MEDICAMENTOS	CÓDIGOS
17. Paracetamol	Algi-danilon	17.01
	Algifen	17.02
	Algi-flamanil	17.03
	Alginflan	17.04
	Algiperagin	17.05
	Algi reumac	17.06
	Algizolin	17.07
	Anatrix	17.10
	Antigripine	17.11
	Asafen	17.12
	Atagripe	17.13
	Butazil	17.14
	Cefaliun	17.15
	Cibalena	17.16
	Coldrin	17.17
	Descon	17.20
	Dorilax	17.21
	Febupen	17.22
	Flamanan	17.23
	Gricaps	17.24
	Gripefeina	17.25
	Gripen	17.26
	Gripeonil	17.27
	Gripeonex	17.30
	Griptemon	17.31
	Mioflex	17.32
	Nasogripe	17.33
	Orrmigrein	17.34
	Otonal	17.35
	Paceflex	17.36
	Par	17.37
	Parcel	17.40
	Parenzyme	17.41
	Resfry	17.42
	Resprin	17.43
	Reuplex	17.44
	Saridon	17.45
	Sinare	17.46
	Sinutab	17.47
	Tandrex A	17.50
Tandrilax	17.51	
Toplexil	17.52	
Trimedal	17.53	
Tylex	17.54	
Tylenol	17.55	
Dôrico	17.56	
20. Salicilatos	AAS	20.01
	Acido Acetil Salicílico	20.02
	Alidor	20.03
	Aspirina	20.04
	Aspisin	20.05
	Atagripe	20.06

continua

LISTA DE CODIGOS PARA CODIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS NAS PERGUNTAS 32 A 77

continuação		
	MEDICAMENTOS	CÓDIGOS
20. Salicilatos	Besaprin	20.07
	Buferin	20.10
	CASS	20.11
	Cefunk	20.12
	Cheracap	20.13
	Cibalena	20.14
	Coribel	20.15
	Coristina D	20.16
	Doloxene	20.17
	Doril	20.20
	Ecasil	20.21
	Endosalil	20.22
	Engov	20.23
	Fontol	20.24
	Griptol	20.25
	Melhoral	20.26
	Migrane	20.27
	Persantil	20.30
	Piralgina	20.31
	Procor-s	20.32
	Ronal	20.33
Sedagripe	20.34	
Somalgin	20.35	
Superhist	20.36	
Sonrisal	20.37	
Benegrip	20.40	
Doribel	20.41	
21. Indometcina	Indometcina	21.01
22. Sais de Ouro	Sais de ouro	22.01
23. Oxifenilbutazona/Fenilbutazona	Butazil	23.00
	Butazolidina	23.01
	Butazonil	23.02
	Giremac	23.03
	Reumix	23.04
24. Piroxam	Anartrit	24.01
	Brexin	24.02
	Endoxican	24.03
	Feldene	24.04
	Feldox	24.05
	Flena	24.06
	Flamarene	24.07
	Flamostat	24.10
	Flogoxen	24.11
	Inflamene	24.12
	Inflanan	24.13
	Inflanox	24.14
	Inflax	24.15
	Lisedema	24.16
	Piroxene	24.17
Piroxicam	24.20	

continua

LISTA DE CODIGOS PARA CODIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS NAS PERGUNTAS 32 A 77

	MEDICAMENTOS	CÓDIGOS
24. Piroxam	Piroxifen	24.21
	Piroxiflam	24.22
	Piroxil	24.23
	Piroxiplus	24.24
25. Diclofenaco	Anaflex	25.01
	Artren	25.02
	Beneiran	25.03
	Biofenac	25.04
	Cataflan	25.05
	Clofenak	25.06
	Deltaren	25.07
	Diclofenax	25.10
	Deltaflogin	25.11
	Doriflax	25.12
	Fisioren	25.13
	Flogan	25.14
	Flogiren	25.15
	Infladoren	25.16
	Inflaren	25.17
	Ortoflan	25.20
	Still	25.21
Voltaflex	25.22	
Voltaren	25.23	
Voltrex	25.24	
26. Benzidamina	Benflogin	26.01
27. Ibuprofeno	Advil	27.01
	Outros	27.02

LISTA DE CÓDIGOS DOS PESTICIDAS UTILIZADOS PARA CODIFICAÇÃO DAS PERGUNTAS 82, 87 E 91

	PRODUTOS	CÓDIGOS
1. Organofosforado	Benilene	01.01
	Diazinon	01.02
	DDVP	01.03
	Ectoplus	01.04
	Folidol	01.05
	Lepecid	01.06
	Neguvon	01.07
	Lorsban	01.08
	Baraticidas	01.20
	Jimo Cupim	01.21
2. Piretróide	Butox	02.01
	Decis	02.02
	K-Othrine	02.03
	Espiral Boa Noite	02.10
	Mat Insect	02.11
	Raid	02.12
	Raid Protector	02.13
	Rodox	02.14
	SBP	02.15
3. Carbamato	Dithane	03.01
	Coliban	03.03
	Furadan	03.04
	Manzate	03.02
	Neocid	03.10
4. Organoclorado	DDT	04.10
5. Misto (piretróide + organofosforados)	Baygon	05.01
	Detefon	05.02
	Formicidas	05.03
6. Outros	Gramoxone	06.01
	Imovec	06.02
	Chumbinho para rato	06.10
	Nortox	06.03
	Primesta	06.04
	Roundup	06.05
Ronstar	06.06	

## **ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DO CASO E CONTROLE HOSPITALAR**



12. Cor/raça..... | \_ \_ | [35]

- (1) branca (4) parda  
 (2) preta (5) indígena  
 (3) amarela (6) ignorada

13. Endereço atual: Rua \_\_\_\_\_ n.º \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_

Ponto de referência: \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ (Codificar posteriormente)..... | \_ \_ | \_ \_ | \_ \_ | [36-38]

Estado \_\_\_\_\_ (Codificar posteriormente)..... | \_ \_ | \_ \_ | [39-40]

País \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

ZONA RURAL ( 1 ) ZONA URBANA ( 2 ) ..... | \_ \_ | [41]

Três telefones para contato: 1.º ( \_\_\_ ) \_\_\_\_\_ 2.º ( \_\_\_ ) \_\_\_\_\_ 3.º ( \_\_\_ ) \_\_\_\_\_

Fax para contato (residência ou serviço): ( \_\_\_ ) \_\_\_\_\_ ( \_\_\_ ) \_\_\_\_\_

Há quanto tempo reside nesse endereço? \_\_\_\_\_

**Obs: Se o tempo de residência acima mencionado for inferior a 6 meses, registrar o endereço anterior.**

Rua \_\_\_\_\_ n.º \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_

Ponto de referência: \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ (Codificar posteriormente) ..... | \_ \_ | \_ \_ | \_ \_ | [42-44]

Estado \_\_\_\_\_ (Codificar posteriormente) ..... | \_ \_ | \_ \_ | [45-46]

País \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

ZONA RURAL ( 1 ) ZONA URBANA ( 2 ) ..... | \_ \_ | [47]

14. Quantos anos de estudo o (a) senhor (a) completou (em anos aprovados)? ..... | \_ \_ | \_ \_ | [48-49]  
 anos

15. Sabe ler e escrever? ..... | \_ \_ | [50]

- (1) sim  
 (2) não \_\_\_\_\_ pule p/ 17  
 (3) só assina \_\_\_\_\_ pule p/ 17

16. Tem curso universitário completo? ..... |\_|\_| [51]  
 (1) sim  
 (2) não

### **SEÇÃO A**

**Agora vamos perguntar sobre algumas doenças que o senhor teve nos últimos 12 meses ANTES DO DIAGNÓSTICO**

---

17. O (a) senhor(a) teve HEPATITE nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [52]  
 (1) sim  
 (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 20  
 (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 20
18. Se sim, qual o tipo? ..... |\_|\_| [53]  
 (1) A  
 (2) B  
 (3) C  
 (4) outro? escrever qual \_\_\_\_\_  
 (9) não sabe
19. O diagnóstico foi feito por médico? ..... |\_|\_| [54]  
 (1) sim  
 (2) não  
 (9) não sabe
20. Teve uma doença chamada MONONUCLEOSE INFECCIOSA nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [55]  
 (1) sim  
 (2) não  
 (9) não sabe
21. Teve uma doença causada por um vírus chamado CITOMEGALOVÍRUS nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [56]  
 (1) sim  
 (2) não  
 (9) não sabe
22. Teve Dengue (conhecida também como febre quebra-ossos) nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [57]  
 (1) sim  
 (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 24  
 (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 24

23. O diagnóstico foi feito por médico? ..... |\_|\_| [58]

- (1) sim
- (2) não
- (9) não sabe

24. Teve algum tipo de REUMATISMO nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [59]

- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 28
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/28

25. Que tipo de reumatismo (mãos, pés, etc.)? \_\_\_\_\_ (Codificar posteriormente) |\_|\_|\_|\_| [60-61]

**Obs:** procurar caracterizar e registrar se compatível com **artrite reumatóide** ou não: \_\_\_\_\_

- (1) sim
- (2) não

26. O diagnóstico foi feito por médico? ..... |\_|\_| [62]

- (1) sim
- (2) não
- (9) não sabe

27. Se apresentou REUMATISMO, com que MEDICAMENTO(S) tratou nos últimos 12 meses?

**Obs.:** Se o medicamento não constar do manual do entrevistador, deixar p/ o coordenador da pesquisa codificar posteriormente.

- (1) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [63-66]    (2) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [67-70]
- (3) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [71-74]    (4) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [75-78]
- (5) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [79-82]    (6) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [83-86]

**Obs.:** codificar posteriormente

28. Teve alguma OUTRA DOENÇA que o fez procurar médico ou farmácia nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [87]

- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 30
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 30

29. Se sim, quais:

**Obs.:** A codificação será feita pela CID 10

- (1) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [88-92] (2) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [93-97]  
 (3) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [98-102] (4) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [103-107]  
 (5) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [108-112] (6) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [113-117]  
 (7) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [118-122] (9) não sabe ..... | \_ | \_ | [123]

**Obs.:** codificar posteriormente

## SEÇÃO B

**Agora vamos perguntar sobre os medicamentos que o(a) senhor(a) usou nos últimos 12 meses ANTES DO DIAGNÓSTICO**

30. Tomou algum MEDICAMENTO nos últimos 12 meses? ..... | \_ | \_ | [124]

- (1) sim  
 (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 32  
 (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 32

31. Se sim, qual(is):

- (1) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [125-128] (2) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [129-132]  
 (3) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [133-136] (4) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [137-140]  
 (5) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [141-144] (6) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [145-148]  
 (7) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [149-152] (10) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [153-156]  
 (9) não sabe ..... | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [157-160]

32. Tomou algum ANTIBIÓTICO (medicamento para tratar infecção), do grupo CLORANFENICOL, nos últimos 12 meses? (ver nome comercial no manual do entrevistador)..... | \_ | \_ | [161]

- (1) sim  
 (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 36  
 (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 36

33. Se sim, escrever o nome: \_\_\_\_\_ (codificar posteriormente) | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [162-165]

34. Se sim, durante quanto tempo? ..... | \_ | \_ | \_ | | [166-167]  
 dias

(se fez mais que um tratamento nos últimos 12 meses, usar para codificar a média de dias que usou nos tratamentos)

35. Quantos tratamentos fez com esse tipo de medicamento nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [168]
36. Usou algum tipo de COLÍRIO (medicamento para pingar nos olhos para tratar conjuntivite, por exemplo) que continha CLORANFENICOL (ver nome comercial no manual do entrevistador) ..... |\_|\_| [169]
- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 40
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 40
37. Se sim, escreva o nome do colírio: \_\_\_\_\_ (codificar post.) |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [170-173]
38. Se sim, durante quanto tempo? ..... |\_|\_|\_| [174-175]  
dias  
(se fez mais que um tratamento nos últimos 12 meses, usar para codificar a média de dias que usou nos tratamentos)
39. Quantos tratamentos fez com esse tipo de medicamento nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [176]
40. Tomou algum medicamento, do GRUPO DAS SULFAS, para tratar infecção? (ver nome comercial no manual do entrevistador) ..... |\_|\_| [177]
- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 44
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 44
41. Se sim, escreva o nome: \_\_\_\_\_ (codificar posteriormente) |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [178-182]
42. Se sim, durante quanto tempo? ..... |\_|\_|\_| [183-184]  
dias  
(se fez mais que um tratamento nos últimos 12 meses, usar para codificar a média de dias que usou nos tratamentos)
43. Quantos tratamentos fez com esse tipo de medicamento nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [185]
44. Tomou algum ANTI-CONVULSIVANTE (medicamento para tratar convulsão, ataque ou epilepsia) nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [186]
- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 48
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 48



53. Se sim, escreva o(s) nome(s) (ver manual do entrevistador) \_\_\_\_\_ (codificar posteriormente)
- (1) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [232-235]      (2) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [236-239]
- (3) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [240-243]
54. Se sim, durante quanto tempo?
- medicamento 1 ..... | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [244-247]  
    meses     dias
- medicamento 2 ..... | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [248-251]  
    meses     dias
- medicamento 3 ..... | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [252-255]  
    meses     dias
55. Quantos tratamentos fez com esse tipo de medicamento nos últimos 12 meses?
- medicamento 1 ..... | \_ | \_ | \_ | [256-257]
- medicamento 2 ..... | \_ | \_ | \_ | [258-259]
- medicamento 3 ..... | \_ | \_ | \_ | [260-261]
56. Tomou medicamento para tratar problema da TIREÓIDE (papo, papeira) nos últimos 12 meses? ..... | \_ | \_ | [262]
- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 59
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 59
57. Se sim, escreva o nome (ver manual do entrevistador) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ (codificar post.) | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [263-266]
58. Se sim, durante quanto tempo? ..... | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [267-270]  
    meses     dias
- (se fez mais que um tratamento nos últimos 12 meses, usar para codificar a média de dias que usou nos tratamentos)
59. Tomou algum medicamento contra DIABETE, via oral, no último ano? ..... | \_ | \_ | [271]
- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 62
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 62
60. Se sim, escreva o(s) nome(s) (ver manual do entrevistador) ..... (codificar posteriormente)
- (1) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [272-275]      (2) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [276-279]



69. Tomou "SAIS DE OURO " (medicamento usado no tratamento de um tipo de reumatismo) nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [312]
- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 72
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 72
70. Se sim, durante quanto tempo? ..... |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [313-316]  
meses dias
71. Quantos tratamentos fez com esse tipo de medicamento nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [317]
72. Tomou anti-térmicos (DIPIRONA OU DERIVADOS) (ver nome comercial no manual do entrevistador) nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [318]
- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 76
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 76
73. Se sim, escreva o nome (ver manual do entrevistador) ..... (codificar posteriormente)
- (1) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [319-322]      (2) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [323-326]
- (3) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [327-330]      (4) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [331-334]
74. Se sim, durante quanto tempo? ..... |\_|\_| [335]  
dias  
(se fez mais que um tratamento nos últimos 12 meses, usar para codificar a média de dias que usou em cada tratamento)
75. Quantos tratamentos fez com esse tipo de medicamento nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [336]
76. Tomou outro tipo de medicamento contra DOR (anti-inflamatórios, analgésicos) (ver nome comercial no manual do entrevistador) nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [337]
- (1) sim
- (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 80
- (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 80
77. Se sim, escreva o nome (ver manual do entrevistador) ..... (codificar posteriormente)
- (1) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [338-341]      (2) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [342-345]
- (3) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [346-349]      (4) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [350-353]

78. Se sim, durante quanto tempo?

med 1..... |\_|\_| [354]  
dias

med 2 ..... |\_|\_| [355]  
dias

med 3..... |\_|\_| [356]  
dias

med 4 ..... |\_|\_| [357]  
dias

79. Quantos tratamentos fez com esse tipo de medicamento nos últimos 12 meses?

med 1..... |\_|\_| [358]

med 2 ..... |\_|\_| [359]

med 3..... |\_|\_| [360]

med 4 ..... |\_|\_| [361]

### SEÇÃO C

#### **Agora vamos perguntar sobre o uso de alguns produtos nos últimos 12 meses ANTES DO DIAGNÓSTICO**

O contato com alguns produtos pode ter algum efeito na saúde das pessoas. Existem produtos chamados PESTICIDAS (inseticidas, herbicidas, praguicidas, fungicidas, raticidas, entre outros) que são usados para matar insetos, animais nocivos e ervas daninhas. É sobre eles que passamos a perguntar:

80. Teve contato com PESTICIDA AGRÍCOLA (remédio para plantas, veneno para praga na lavoura, etc.) nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [362]

(1) sim

(2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 85

(9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 85

81. Se sim, em que tipo de plantação foi aplicado? \_\_\_\_\_ (codificar posteriormente) |\_|\_|\_|\_| [363-364]

82. Escrever o(s) nome(s) do(s) produto(s) com os quais teve contato..... (codificar posteriormente)

(1) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [365-368]      (2) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [369-372]

(3) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [373-376]      (4) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| [377-380]

83. Quantas vezes teve contato nos últimos 12 meses?

prod 1 ..... |\_|\_|\_|\_|\_| [381-383]

prod 2 ..... |\_|\_|\_|\_|\_| [384-386]

prod 3 ..... |\_|\_|\_|\_|\_| [387-389]

prod 4 ..... |\_|\_|\_|\_|\_| [390-392]

84. Foi você mesmo quem aplicou? ..... |\_|\_| [393]

(1) sim

(2) não

85. Teve contato com PESTICIDA DE USO VETERINÁRIO (produto para matar pequenos animais ou insetos que prejudicam ou causam doença em animais) nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [394]
- (1) sim  
 (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 90  
 (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 90
86. Se sim, em que tipo de animais foi aplicado? \_\_\_\_\_ (codificar posteriormente) |\_|\_| [395]
87. Escrever o(s) nome(s) do(s) produto(s) ..... (codificar posteriormente)
- (1) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [396-399]      (2) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [400-403]  
 (3) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [404-407]      (4) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| [408-411]
88. **Quantas vezes usou** nos últimos 12 meses?
- prod 1 ..... |\_|\_|\_|\_|\_| [412-414]      prod 2 ..... |\_|\_|\_|\_|\_| [415-417]  
 prod 3 ..... |\_|\_|\_|\_|\_| [418-420]      prod 4 ..... |\_|\_|\_|\_|\_| [421-423]
89. Foi você mesmo quem aplicou? ..... |\_|\_| [424]
- (1) sim  
 (2) não
90. Teve contato com inseticida de USO DOMÉSTICO (produto para matar pequenos animais ou insetos que prejudicam ou causam doença nas pessoas) nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [425]
- (1) sim  
 (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 94  
 (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 94
91. Se sim, escrever o(s) nome(s) do(s) produto(s) ..... (codificar posteriormente)
- (1) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_|\_| [426-429]      (2) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_|\_| [430-433]  
 (3) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_|\_| [434-437]      (4) \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_|\_| [438-441]
92. **Quantas vezes teve contato** nos últimos 12 meses?
- prod 1 |\_|\_|\_|\_|\_| [442-444]      prod 2 |\_|\_|\_|\_|\_| [445-447]  
 prod 3 |\_|\_|\_|\_|\_| [448-450]      prod 4 |\_|\_|\_|\_|\_| [451-453]
93. Foi você mesmo quem aplicou? ..... |\_|\_| [454]
- (1) sim  
 (2) não

94. TRABALHA EM LOCAL QUE VENDE ALGUM TIPO DESSES PRODUTOS (**pesticidas em geral**)?..... |\_|\_| [455]
- (1) sim
  - (2) não
  - (9) não sabe
95. TRABALHA EM LOCAL onde algum desses produtos(**pesticidas em geral**)É ESTOCADO?|\_|\_| [456]
- (1) sim
  - (2) não
  - (9) não sabe
96. Teve contato (manipulou ou esteve presente em local de manipulação) com algum tipo de TINTA nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [457]
- (1) sim
  - (2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 99
  - (9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 99
97. Se sim, que tipo de TINTA? \_\_\_\_\_ (*codificar posteriormente*) |\_|\_|\_|\_| [458-459]
98. Foi usada em que TIPO DE PINTURA? \_\_\_\_\_ (*codificar posteriormente*) |\_|\_|\_|\_| [460-461]
99. Aplicou algum tipo de TINTA nos últimos 12 meses? ..... |\_|\_| [462]
- (1) sim
  - (2) não
  - (9) não sabe

ALGUNS PRODUTOS QUE CONTÊM **SOLVENTES** PODEM INTERFERIR NA SAÚDE DAS PESSOAS. VAMOS PERGUNTAR SOBRE O CONTATO COM ESSES PRODUTOS NOS ÚLTIMOS 12 MESES ANTES DO DIAGNÓSTICO.

100. Aplicou (manipulou) algum dos produtos abaixo mencionados nos últimos 12 meses?

Produto	Contato sim (1) não (2) não sabe (3)	Quantas vezes no último ano?	Tipo de contato: (1) manipulou (2) esteve presente onde foi manipulado	
1. Polidor de móveis	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [463-467]
2. Polidor de metais	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [468-472]
3. Cera	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [473-477]
4. Graxa	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [478-482]
5. Verniz	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [483-487]
6. Cola p/ trabalhos com couro	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [488-492]
7. Resina	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [493-497]
10. Acetona	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [498-502]
11. Esmalte	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [503-507]
12. Gasolina	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [508-512]
13. Extintor de incêndio	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [513-517]
14. Benzina	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [518-522]
15. Querosene	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [523-527]
16. Thinner	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [528-532]
17. Outros: _____	( )	-----	( )	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  [533-537]

101. Teve contato com algum tipo de **RADIAÇÃO** nos últimos 12 meses (raio X, radioterapia por exemplo)?..... |\_|\_| [538]

(1) sim

(2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 104

(9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 104

102. Se sim, foi..... |\_|\_| [539]

(1) Acidental

(2) Ocupacional

(3) Terapêutica

(4) Radiográfica (para diagnóstico)

(5) outra; escrever qual \_\_\_\_\_

103. Quantas vezes teve contato com esse tipo de **RADIAÇÃO**, mencionada acima, nos últimos 12 meses?..... |\_|\_| [540]

**SEÇÃO D****Agora vamos perguntar quanto vocês ganham e sobre o seu trabalho:**

104. Quantas pessoas que moram na casa trabalharam no mês passado? ..... | \_ \_ | [541]

105. Qual o rendimento mensal do chefe da família? - **incluir salário, pensão, auxílio doença, aposentadoria, etc.:** \_\_\_\_\_ reais que correspondem a \_\_\_\_\_ **salários mínimos**..... | \_ \_ | | \_ \_ | | [542-544]

*Obs.: se o entrevistado referir em reais, transformar em salários mínimos posteriormente e em seguida codificar.*

106. Qual a renda aproximada dos **outros** membros da família? (dos que moram na mesma residência-família nuclear, **excluindo o chefe da família cujo registro já foi feito na pergunta 103**).

a. Pessoa 1 \_\_\_\_\_ reais por mês que corresponde a \_\_\_\_\_ **salários mínimos** ..... | \_ \_ | | \_ \_ | [545-546]

b. Pessoa 2 \_\_\_\_\_ reais por mês que corresponde a \_\_\_\_\_ **salários mínimos** ..... | \_ \_ | | \_ \_ | [547-548]

c. Pessoa 3 \_\_\_\_\_ reais por mês que corresponde a \_\_\_\_\_ **salários mínimos** ..... | \_ \_ | | \_ \_ | [549-550]

d. Pessoa 4 \_\_\_\_\_ reais por mês que corresponde a \_\_\_\_\_ **salários mínimos** ..... | \_ \_ | | \_ \_ | [551-552]

*Obs.: se o entrevistado referir em reais, transformar em salários mínimos posteriormente e em seguida codificar.*

107. Quantos membros da família vivem com essa renda? \_\_\_\_\_ | \_ \_ | | \_ \_ | [553-554]

*Obs.: Se o entrevistado for o chefe da família passar para a questão 106. Se o entrevistado não for o chefe da família fazer a pergunta 107.*

108. Quantos anos de estudo completou o CHEFE DA FAMÍLIA (excluir os anos de reprovação) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ | \_ \_ | | \_ \_ | [555-556]  
anos

109. O senhor(a) trabalhou nos últimos 12 meses? ..... | \_ \_ | [557]

(1) sim

(2) não \_\_\_\_\_ Pule p/ 113

(9) não sabe \_\_\_\_\_ Pule p/ 113

110. Se sim, em que ramo trabalhou nesses últimos 12 meses?  
**escrever:** \_\_\_\_\_ | \_ \_ | | \_ \_ | | \_ \_ | | \_ \_ | [558-561]  
(codificar posteriormente)

(1) técnica, científica, artística e assemelhada

(2) administrativa

(3) agropecuária e produção extrativa vegetal e animal

(4) indústria de transformação e construção civil

(5) comércio e atividades auxiliares

(6) transporte e comunicação

(7) prestação de serviço

- (10) outra ocupação, ocupação mal definida ou não declarada
- (11) estudante
- (12) do lar

**Se apresentar mais que um ramo de atividade, codificar a segunda também:** .....

..... | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [562-565]

*(codificar posteriormente; usar os 4 dígitos de acordo com o manual do entrevistador)*

111. Descreva o estabelecimento (local de trabalho), empresa, negócio ou instituição em que o senhor ou senhora trabalha/trabalhou (exemplo: indústria automobilística, fazenda de cana de açúcar, loja de roupa) nos últimos 12 meses \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | [566-568]
112. Descreva quais as suas principais tarefas diárias no trabalho exercido nos últimos 12 meses \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
113. Qual é a sua profissão? \_\_\_\_\_ *(codificar posteriormente)* | \_ | \_ | \_ | [569-571]

**SE TRABALHA NESTA FUNÇÃO DESCRITA ACIMA HÁ MENOS DE 6 MESES, POR FAVOR RESPONDA ÀS SEGUINTE PERGUNTAS:**

114. Qual era sua ocupação anteriormente (o que realmente fazia)? \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | [572-574]
115. Onde você trabalhava? (tipo de estabelecimento) \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | [575-577]
116. Qual era o ramo de atividade? **escrever:** \_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | [578-581]  
*(codificar posteriormente; usar os 4 dígitos de acordo com o manual do entrevistador)*

- (01) técnica, científica, artística e assemelhada
- (02) administrativa
- (03) agropecuária e produção extrativa vegetal e animal
- (04) indústria de transformação e construção civil
- (05) comércio e atividades auxiliares
- (06) transporte e comunicação
- (07) prestação de serviço
- (10) outra ocupação, ocupação mal definida ou não declarada
- (11.01) estudante
- (11.02) do lar

**Se apresentar mais que um ramo de atividade, codificar a segunda também:**

\_\_\_\_\_ | \_ | \_ | \_ | | \_ | \_ | \_ | [582-585]

*(codificar posteriormente; usar os 4 dígitos de acordo com o manual do entrevistador)*

117. Liste suas principais tarefas diárias: \_\_\_\_\_

**PARA O ENTREVISTADOR:**

Final da entrevista: \_\_:\_\_ horas, minutos

A cooperação do entrevistado foi: \_\_

1 = muito boa

2 = boa

3 = regular

4 = ruim

**Observações do entrevistador.** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**SE "CASO", REGISTRAR O RESULTADO DOS SEGUINTE EXAMES NA ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO:**

1. CONTAGEM DE GRANULÓCITOS \_\_\_\_\_ UNIDADE: \_\_\_\_\_
2. CONTAGEM DE PLAQUETAS \_\_\_\_\_ UNIDADE: \_\_\_\_\_
3. CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA \_\_\_\_\_ UNIDADE: \_\_\_\_\_
4. RETICULÓCITOS \_\_\_\_\_ %

**MEDULA ÓSSEA** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DO CONTROLE  
COMUNITÁRIO (AUTO-APLICADO)**

**HOSPITAL DE CLÍNICAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

Prezado Senhor(a)

O Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná está desenvolvendo um estudo para esclarecer se determinadas características ou hábitos das pessoas podem ter relação com algumas doenças. Para tal necessitamos de informações das pessoas (adultos e crianças) das diversas regiões do país. Escolhemos um número pequeno de pessoas, entre os quais o(a) senhor(a) para contribuir de uma forma muito importante nessa pesquisa. Assim sendo:

- Precisamos muito de sua colaboração.
- Sua participação é fundamental; sem ela não poderemos alcançar os objetivos do estudo.
- É muito importante que o(a) senhor(a) leia com atenção e responda ao questionário anexo, remetendo-o de volta no envelope carta-resposta que o acompanha, com a maior brevidade possível.
- Todas as informações são consideradas como **sigilosas (estritamente confidenciais)**. As informações recebidas serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.
- A avaliação dos resultados desta pesquisa tem um caráter puramente científico.
- Se a pessoa que receber o questionário for uma criança ou alguém com alguma dificuldade para respondê-lo, solicitamos a ajuda de um membro da família para auxiliá-lo no preenchimento. **As perguntas devem ser respondidas em relação à pessoa à qual foi endereçado o questionário (observar idade, sexo referentes à pessoa que deverá responder o questionário).**
- **Nem sempre a numeração das perguntas segue uma sequência. Não se preocupe com isso.**
- O tempo médio para o preenchimento completo do questionário é de 30 minutos.

Desde já agradecemos sua valiosa colaboração.

Caso haja alguma dúvida o(a) senhor(a) poderá fazer contato conosco através dos telefones: 041-2253511 ou 041-9731575  
ou via fax pelo fone- fax: 041-3427619; 041-3427450.

**ELIANE MARA CESÁRIO PEREIRA MALUF**  
Professora do Departamento de Clínica Médica  
Hospital de Clínicas-Universidade Federal do Paraná

**HOSPITAL DE CLÍNICAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

---

**QUESTIONÁRIO**

---

09. Em que ano você nasceu? \_\_\_\_\_

13. Município onde reside: \_\_\_\_\_

13. Estado onde reside: \_\_\_\_\_

13. Reside em:

01  Zona Rural

02  Zona Urbana

11. Sexo (assinalar com um X no quadro correspondente):

01  feminino

02  masculino

12. Colocar um X no quadro referente a sua cor ou raça:

01  branca

02  negra

03  amarela

04  parda

05  indígena

06  outra. Por favor escreva qual: \_\_\_\_\_

14. Quantos anos de estudo você completou (somar só os anos aprovados)? \_\_\_\_\_

15. Sabe ler e escrever?

01  sim

02  não

03  só assina

16. Concluiu curso Universitário?

01  sim

02  não

---

**DOENÇAS QUE VOCÊ TEVE NOS ÚLTIMOS 12 MESES**

---

17. Teve hepatite nos últimos 12 meses?

01  sim

02  não \_\_\_\_\_ pule para a 20

*Obs.: em algumas questões quando a resposta for “não”ou “não sabe” aprecherà uma seta com a anotação “pule para o número\_ \_ \_”. Isso quer dizer que a(as) questão(ões) seguinte(s) não precisa(m) ser(em) respondida(s) devendo-se passar para a pergunta cujo número está escrito seguindo a seta. Na pergunta 10 a seta indica que se a resposta for “não” deve-se pular para a pergunta 13, e se a resposta for “sim” deve-se continuar a sequência naturalmente.*

18. Qual o tipo de hepatite:

01  A

02  B

03  C

04  Outro. Por favor escreva qual o tipo \_\_\_\_\_

19. Se teve hepatite, a doença foi confirmada por médico?

01  sim

02  não

20. Teve, nos últimos 12 meses, uma doença chamada Mononucleose Infecciosa?

01  sim

02  não

09  não sabe

21. Teve, nos últimos 12 meses, doença causada por um vírus chamado Citomegalovirus?

01  sim

02  não

09  não sabe

22. Teve Dengue (febre quebra ossos) nos últimos 12 meses?

01  sim

02  não \_\_\_\_\_ pule para a 24

09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 24

23. Se teve Dengue, a doença foi confirmada por médico?

01  sim

02  não

24. Teve algum tipo de reumatismo nos últimos 12 meses?

01  sim

02  não \_\_\_\_\_ pule para a 28

09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 28

25. O reumatismo atacou os dedos das mãos ou dos pés?

01  sim

02  não

26. Se teve reumatismo, essa doença foi confirmada por médico?

01  sim

02  não

27. Quais medicamentos usou no tratamento do reumatismo nos últimos 12 meses? Escreva os nomes nos espaços abaixo:

01 \_\_\_\_\_

02 \_\_\_\_\_

03 \_\_\_\_\_

04 \_\_\_\_\_

05 \_\_\_\_\_

28. Teve alguma outra doença que o fez procurar médico ou farmácia nos últimos 12 meses?

01  sim

02  não \_\_\_\_\_ pule para a 32

29. Se sim, escreva quais as doenças e quais os tratamentos fez para cada uma delas?

29 - Doença

30 - Tratamentos realizados

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

### MEDICAMENTOS USADOS NOS ÚLTIMOS 12 MESES

---

Tomou algum antibiótico (medicamento usado para combater infecção) nos últimos 12 meses?

01  sim

02  não \_\_\_\_\_ pule para a 36

09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 36

32. Se tomou algum antibiótico nos últimos 12 meses, assinalar com X se foi algum desses:

- 01  Cloranfenicol
- 02  Quemicetina
- 03  Sintomicetina
- 04  Vixmicina
- 05  Outro. Por favor escreva o nome \_\_\_\_\_
- 09  não sabe

34. Durante **quantos dias** usou o medicamento registrado na pergunta 32: \_\_\_\_\_

35. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o medicamento registrado na pergunta 32: \_\_\_\_\_

36. Usou algum colírio (medicamento para pingar nos olhos para combater infecção, para conjuntivite por exemplo) nos últimos 12 meses?

- 01  sim
- 02  não \_\_\_\_\_ pule para a 40
- 09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 40

36. Se usou algum colírio nos últimos 12 meses (assinalar com X se foi algum desses):

- 01  Colírio de Cloranfenicol
- 02  Dexafenicol
- 03  Cloroptic
- 04  Fenidex
- 05  Clorfenil colírio
- 06  Dexaclor
- 07  Outro. Por favor escreva o nome \_\_\_\_\_

38. Durante **quantos dias** usou o COLÍRIO registrado na pergunta 36: \_\_\_\_\_

39. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o COLÍRIO registrado na pergunta 36: \_\_\_\_\_

40. Usou medicamento do grupo das "sulfas" (para tratar infecção, tipo Bactrim, Bactrex, etc.) nos **últimos 12 meses?**

- 01  sim
- 02  não \_\_\_\_\_ pule p/ pergunta 44
- 09  não sabe \_\_\_\_\_ pule p/ pergunta 44

41. Se sim, qual(is) o(os) nome(s) dos medicamentos contendo sulfa usou: \_\_\_\_\_

42. Durante **quantos dias** usou o medicamento registrado na pergunta 41: \_\_\_\_\_

43. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o medicamento registrado na pergunta 41 \_\_\_\_\_

44. Usou medicamentos para tratar convulsão (epilepsia, ataque) nos últimos 12 meses?

01  sim

02  não \_\_\_\_\_ pule para a 48

09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 48

45. Se usou medicamentos para tratar convulsão (epilepsia, ataque) nos últimos 12 meses, assinale com um X o(s) nome(s) do(s) medicamento(s)?

01  Depakene

02  Gardenal

03  Hidantal

04  Edhanol

05  Epelin

06  Fenocris

07  Fenitoína

08  Rivotril

09  Tegretard

10  Tegretol

11  Outro(s). Por favor escreva o(s) nome(s) \_\_\_\_\_

46. Durante **quantos dias** usou o(s) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 45: \_\_\_\_\_

47. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o medicamento registrado na pergunta 45: \_\_\_\_\_

48. Fez tratamento contra malária nos **últimos 12 meses**?

01  sim

02  não \_\_\_\_\_ pule para a 52

49. Se fez tratamento contra malária assinalar com um X qual medicamento usou:

01  Cloroquina

02  Clopirin

03  Daraprin

04  Fansidar

05  Impalud

06  Paludil

- 07  Paluquina  
08  Palux  
09  Plaquinol  
10  Primaqui(a)  
11  Quinina(o)  
12  Outro. Por favor escreva o (s) nome(s): \_\_\_\_\_

50. Durante **quantos dias**, em média, usou o(os) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 49: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

51. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o(s) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 49: \_\_\_\_\_

52. Usou algum medicamento diurético (para desinchar, para aumentar a quantidade de urina) nos últimos 12 meses?

- 01  sim  
02  não \_\_\_\_\_ pule para a 56  
09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 56

53. Se sim, qual o nome? (assinale com um X):

- 01  Burinax  
02  Diurex  
03  Drenol  
04  Furosemida  
05  Hidroclorotiazida  
06  Higroton  
07  Lasix  
08  Outro. Por favor escreva o(s) nome(s) \_\_\_\_\_

54. Durante **quantos dias**, em média, usou o(os) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 53: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

55. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o(s) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 53: \_\_\_\_\_

56. Tomou medicamento para tratar problemas de tireóide nos últimos 12 meses?

- 01  sim  
02  não \_\_\_\_\_ pule para a 59

57. Se tomou medicamento para tratar problema da tireóide, qual o nome?

- 01  Propiotiouracil
- 02  Tapazol
- 03  Outro. Por favor escreva o(s) nome(s) \_\_\_\_\_

58. Durante **quantos dias**, em média, usou o(os) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 57, nos últimos 12 meses? \_\_\_\_\_

59. Tomou medicamento para tratar diabetes nos últimos 12 meses?

- 01  sim
- 02  não \_\_\_\_\_ pule para a 62

60. Se tomou, qual o nome do medicamento? (assinalar com um X)

- 01  Aglucil
- 02  Daonil
- 03  Debei
- 04  Diabnese
- 05  Diamicron
- 06  Minidiab
- 07  Outro. Por favor escreva o(s) nome(s) \_\_\_\_\_

61. Durante **quantos dias**, em média, usou o(os) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 60: \_\_\_\_\_

62. Fez algum tratamento com corticóide (cortisona) nos últimos 12 meses?

- 01  sim
- 02  não \_\_\_\_\_ pule para a 65
- 09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 65

63. Se sim, qual o nome do medicamento? (assinalar com um X)

- 01  Celestone
- 02  Cortisol
- 03  Dexacitoneurin
- 04  Dexacobal
- 05  Dexador
- 06  Dexagil
- 07  Dexaneurin
- 08  Decadron
- 09  Depo-medrol

- 10  Dexaflan
- 11  Dexametazona
- 12  Diprospan
- 13  Flebocortid
- 14  Hidrocortisona
- 15  Prednisolona
- 16  Predinisona
- 17  Solucortef
- 18  Outro. Por favor escreva o(s) nome(s): \_\_\_\_\_

64. Durante **quantos dias**, em média, usou o(os) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 63: \_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

65. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o(s) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 63: \_\_\_\_\_

Tomou medicamento para tratar uma doença chamada "GOTA" nos últimos 12 meses?

- 01  sim
- 02  não \_\_\_\_\_ pule para a 69
- 03  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 69

66. Se tomou, qual o nome do(s) medicamento(s)?

- 01  Alopurinol
- 02  Outro; escrever o nome: \_\_\_\_\_
- 03  Não sabe

67. Durante **quantos dias**, em média, nos últimos 12 meses, usou o(os) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 66: \_\_\_\_\_

68. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o(s) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 66: \_\_\_\_\_

69. Usou medicamento chamado "sais de ouro" nos últimos 12 meses?

- 01  sim
- 02  não \_\_\_\_\_ pule para a 72
- 09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 72

70. Durante **quantos dias**, nos últimos 12 meses, usou esse medicamento? \_\_\_\_\_

71. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com "SAIS DE OURO"? \_\_\_\_\_

72. Tomou medicamento para febre nos últimos 12 meses?

- 01  sim  
02  não \_\_\_\_\_ pule para a 76  
09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 76

73. Se sim, qual? (assinale com um X)

- 01  Anador  
02  Buscopan  
03  Conmel  
04  Dипirona  
05  Dorflex  
06  Hioscina  
07  Magnopiról  
08  Neosaldina  
09  Novalgina  
10  Sedalene  
11  Outro(s). Por favor escreva o(s) nome(s) \_\_\_\_\_

74. Durante **quantos dias**, em média, usou o(os) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 73: \_\_\_\_\_

75. **Quantos tratamentos** fez, durante os últimos 12 meses, com o(s) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 73: \_\_\_\_\_

76. Usou algum medicamento anti-inflamatório ou analgésico (para combater dores como: dor de cabeça, dor de garganta, dor de ouvido, dor muscular, dor nas costas, dor nas juntas, entre outras) nos últimos 12 meses?

- 01  sim  
02  não \_\_\_\_\_ pule para a 30 (final desta página)  
09  não sabe \_\_\_\_\_ pule para a 30 (final desta página)

77. Se usou anti-inflamatório ou analgésico, quais usou nos últimos 12 meses? (assinale com um X)

- 01  AAS  
02  Algi-danilon  
03  Asafen  
04  Aspirina  
05  Aspisin  
06  Biofenac  
07  Buferin  
09  Cataflan

- 10  Cefalium
- 11  Cibalena
- 12  Clofenac
- 13  Coristina
- 14  Descon
- 15  Doloxene
- 16  Dôrico
- 17  Doril
- 18  Dorilax
- 19  Flogan
- 20  Fontol
- 21  Inflamene
- 22  Melhoral
- 23  Parezime
- 24  Resprin
- 25  Ronal
- 26  Somalgin
- 27  Superhist
- 28  Tandrex
- 29  Tandrilax
- 30  Trimedal
- 31  Tylenol
- 32  Tylex
- 33  Voltaren
- 34  Outro(s). Por favor escreva o(s) nome(s) \_\_\_\_\_

78. Durante **quantos dias**, em média, usou o(os) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 77 \_\_\_\_\_

79. Quantos tratamentos fez, durante os últimos 12 meses, com o(s) medicamento(s) registrado(s) na pergunta 77: \_\_\_\_\_

30. Tomou algum(s) outro(s) medicamento(s) nos últimos 12 meses?

- 01  sim
- 02  não

31. Se tomou, por favor escreva os nomes nas linhas abaixo:

- 01 \_\_\_\_\_  
 02 \_\_\_\_\_  
 03 \_\_\_\_\_  
 04 \_\_\_\_\_  
 05 \_\_\_\_\_

---

**PESTICIDAS**

---

**PESTICIDAS SÃO PRODUTOS USADOS PARA MATAR INSETOS OU PEQUENOS ANIMAIS QUE SÃO PREJUDICIAIS ÀS PLANTAÇÕES, A OUTROS ANIMAIS OU AO PRÓPRIO HOMEM, BEM COMO PARA MATAR ERVAS DANINHAS.**

80. **Esteve presente** em local em que foi aplicado algum tipo de pesticida agrícola (veneno contra pragas nas plantas ou contra ervas daninhas) nos últimos 12 meses?

- 01  Sim  
 02  Não \_\_\_\_\_ pule para a 85

81. Se sim, em que tipo de planta(s) foi usado: \_\_\_\_\_

82. Por favor escreva o nome do(s) pesticida(s) agrícola(s) com os quais teve contato nos **últimos 12 meses**: \_\_\_\_\_

83. Quantas vezes teve contato com esse(s) produto(s) nos últimos 12 meses? \_\_\_\_\_

84. Foi você mesmo quem aplicou o **pesticida agrícola**?

- 01  Sim  
 02  Não

85. **Esteve presente** em local onde foi aplicado algum tipo de pesticida veterinário (usado em animais para matar carrapatos, pulgas, entre outros) nos últimos 12 meses?

- 01  Sim  
 02  Não \_\_\_\_\_ pule para a 90

86. Se sim, em que tipo de animais: \_\_\_\_\_

87. Por favor **escreva o nome do(s) pesticida(s) veterinários** com os quais teve contato nos últimos 12 meses \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

88. Quantas vezes teve contato com esse(s) produto(s) nos últimos 12 meses? \_\_\_\_\_

89. Foi você mesmo quem aplicou o **pesticida veterinário**?
- 01  Sim  
02  Não
90. **Esteve presente** em local onde foi aplicado algum tipo de PESTICIDA DOMÉSTICO (para matar ratos, baratas, aranhas, mosquitos, pernilongos entre outros) nos últimos 12 meses?
- 01  Sim  
02  Não \_\_\_\_\_ pule para a 94
- Se sim, foi aplicado para matar que tipo de animais ou insetos: \_\_\_\_\_
91. Por favor **escreva o nome** do(s) **pesticida(s) domésticos** com os quais teve contato nos últimos 12 meses: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
92. Quantas vezes teve contato com **pesticidas domésticos** nos últimos 12 meses? \_\_\_\_\_
93. Foi você mesmo quem aplicou o pesticida doméstico?
- 01  Sim  
02  Não
94. Trabalha ou trabalhou, nos últimos 12 meses, em loja que vende **ALGUM TIPO DE PESTICIDA**?
- 01  Sim  
02  Não
95. Trabalha ou trabalhou nos últimos 12 meses em local onde algum tipo de pesticida é guardado ou armazenado?
- 01  Sim  
02  Não

---

**TINTAS E SOLVENTES**

---

96. Esteve em contato com algum tipo de TINTA (manipulou ou esteve presente em local onde alguém estava manipulando tinta) nos últimos 12 meses?
- 01  Sim  
02  Não \_\_\_\_\_ pule para a 100
97. Com qual(ais) tipo(s) de TINTA teve contato (tinta a óleo, tinta guache, etc.)?: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

98. A TINTA foi usada em que tipo de pintura?

- 01  Para pintura de paredes  
 02  Para pintar latarias  
 03  Para pintar quadros ou outras obras de arte  
 04  outras finalidades. Por favor escreva quais \_\_\_\_\_

99 Foi você quem aplicou a tinta?

- 01  Sim  
 02  Não

**Alguns produtos contêm SOLVENTES (líquido capaz de dissolver algumas substâncias) e podem interferir em nossa saúde. Agora vamos perguntar sobre o uso de alguns produtos que contêm ou agem como solventes:**

100. Assinale com um X (dentro do ) com quais desses produtos listados no quadro abaixo você teve contato nos últimos 12 meses; 1a coluna: se você teve contato com algum desses produtos listados; quantas vezes teve contato com o produto nesse período de 12 meses(2a coluna); e se **teve contato**, coloque um X **na frente do sim se foi você mesmo quem aplicou o produto**, e um X **na frente da palavra não se o produto foi aplicado por outra pessoa que não você**.

COLOCAR X NO <input type="checkbox"/> SE TEVE CONTATO NOS ÚLTIMOS 12 MESES COM:	ESCREVER O N.º DE VEZES QUE TEVE CONTATO NOS ÚLTIMOS 12 MESES:	FOI VOCÊ QUEM APLICOU: SIM OU NÃO
01 <input type="checkbox"/> polidor de móveis	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
02 <input type="checkbox"/> polidor para metal (prata, etc.)	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
03 <input type="checkbox"/> cera	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
04 <input type="checkbox"/> graxa	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
05 <input type="checkbox"/> verniz	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
06 <input type="checkbox"/> cola comercial (cola para trabalhos com couro, como sapatos, bolsas, etc.)	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
07 <input type="checkbox"/> resina	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
10 <input type="checkbox"/> acetona	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
11 <input type="checkbox"/> esmalte	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
12 <input type="checkbox"/> gasolina	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
13 <input type="checkbox"/> extintor de incêndio	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
14 <input type="checkbox"/> benzina	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
15 <input type="checkbox"/> querosene	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
16 <input type="checkbox"/> thinner	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )
17 <input type="checkbox"/> outro produto que contém solvente? qual(is) _____	quantas vezes teve contato: _____	Foi voce quem aplicou: sim ( ) não ( )

101. Teve contato com algum tipo de radiação (fez raio X ou radioterapia por exemplo) nos últimos 12 meses?
- 01  Sim
- 02  Não \_\_\_\_\_ pule para a 104
102. Se teve algum contato foi por qual razão?
- 01  Raio X para o dente
- 02  Raio X para identificar algum problema de saúde (pneumonia, fratura de ossos, entre outros)
- 03  Trabalha com raio X
- 04  Usou radiação para algum tipo de tratamento (radioterapia)
- 05  Exposição por acidente
- 06  Outra razão. Por favor escreva qual \_\_\_\_\_
103. Quantas vezes teve contato com esse tipo de radiação nos últimos 12 meses? \_\_\_\_\_

---

**PERGUNTAS SOBRE QUANTO VOCES GANHAM  
E SOBRE SEU TRABALHO**

---

104. Quantas pessoas que moram na casa **trabalharam no mês passado?** \_\_\_\_\_
105. Qual a renda mensal do **chefe da família** (a pessoa que é responsável pela família), incluir salário, pensão, auxílio doença, aposentadoria, etc.):  
\_\_\_\_\_ reais ( \_\_\_\_\_ salários mínimos)
106. Entre as outras pessoas que moram na casa e trabalharam no mês passado, escreva quanto cada uma recebeu no final do mês passado (**excluir o chefe da família cuja informação está contida na pergunta 105**):
- pessoa 1 recebeu \_\_\_\_\_ reais ( \_\_\_\_\_ salários mínimos)  
 pessoa 2 recebeu \_\_\_\_\_ reais ( \_\_\_\_\_ salários mínimos)  
 pessoa 3 recebeu \_\_\_\_\_ reais ( \_\_\_\_\_ salários mínimos)  
 pessoa 4 recebeu \_\_\_\_\_ reais ( \_\_\_\_\_ salários mínimos)
107. **Contando com você**, quantas pessoas da família dependem dessa renda total? \_\_\_\_\_
108. Quantos anos de estudo **completou** o CHEFE DA FAMÍLIA (**incluir apenas os anos aprovados**)  
\_\_\_\_\_
109. Você trabalhou nos últimos 12 meses?
- 01  Sim
- 02  Não \_\_\_\_\_ pule para a 113

110(a). Qual é a sua ocupação (com o que voce está trabalhando nos últimos 12 meses)? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

110(b). Qual o ramo de sua atividade?

01  indústria

02  comércio

03  produção de serviço

04  Outro. Por favor escreva qual: \_\_\_\_\_

111. Onde você trabalha (tipo de estabelecimento no qual você trabalha: em residência, em escola, em fábrica, serviço de rua, indústria, etc.).Escrever aqui: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

112. Liste as suas principais tarefas diárias: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Há quanto tempo trabalha nessa função? \_\_\_\_\_

113. Qual é a sua profissão? \_\_\_\_\_

**SE TRABALHA NESTA FUNÇÃO DESCRITA ACIMA, HÁ MENOS DE 6 MESES, POR FAVOR RESPONDA ÀS SEGUINTE PERGUNTAS:**

114. Qual era sua ocupação anterior? \_\_\_\_\_

115. Onde você trabalhava (tipo de estabelecimento: em residência, em escola, em fábrica, serviço de rua, etc.). Escrever aqui: \_\_\_\_\_

116. Qual era o ramo de sua atividade?

01  indústria

02  comércio

03  produção de serviço

04  outro. Por favor escreva qual: \_\_\_\_\_

117. Liste as suas principais tarefas diárias: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Espaço para você fazer sugestões e críticas sobre o questionário ou anotar alguma questão que você não entendeu e que poderemos melhorar: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Agradecemos muito sua colaboração!**

**ANEXO 4 - SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÃO  
SOBRE CASOS NOVOS DE AAA**

Prezado Senhor

Conforme havíamos combinado por telefone, estamos enviando algumas informações sobre os dados que necessitamos para concluir a pesquisa cujo tema é a Epidemiologia da Anemia Aplástica Adquirida. A pesquisa está sendo orientada pelo professor Ricardo Pasquini, chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea - Hospital de Clínicas, UFPR.

Pretendemos calcular o coeficiente de incidência de Anemia Aplástica Adquirida, para o Estado do Paraná, referente aos anos de 1997 e 1998.

Para conseguir construir esse indicador precisamos dos seguintes dados:

CASOS DE ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA (AAA), INDEPENDENTE DA SEVERIDADE, CUJO DIAGNÓSTICO FOI REALIZADO DURANTE OS ANOS DE 1997 E 1998 - PARANÁ

NOME DO PACIENTE COM AAA	SEXO (colocar X)		IDADE (em anos)	MUNICÍPIO ONDE RESIDE O CASO	ESTADO ONDE RESIDE O CASO	DATA DO DIAGNÓSTICO DE AAA	EXAMES REALIZADOS (colocar X)						SERVIÇO QUE FORNECEU A INFORMAÇÃO
	M	F					Sangue periférico		Aspirado de Medula Óssea		Biópsia de Medula Óssea		
							Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	

#### Observações:

- Os dados serão mantidos em sigilo;
- nome do paciente com AAA é importante para evitarmos duplicidade, fator que compromete a confiabilidade dos resultados estatísticos;
- como construiremos o coeficiente de AAA para o Estado do Paraná, só incluiremos no cálculo os casos residentes no Paraná (por isso, está sendo solicitada a informação referente ao município e o Estado onde reside o paciente);
- é interessante termos o registro referente ao serviço que forneceu a informação, pois havendo dúvidas o contato será facilmente efetuado;
- os casos diagnosticados como AAA nesses 2 anos estudados, mesmo que já foram a óbito, devem ser incluídos na planilha acima.

Telefones para contato:

041 225-3511; 041 342-7619; 041 9973-1575.

As ligações podem ser feitas a cobrar:

Fax: 041 225-3511

Email: [maluf@matrix.com.br](mailto:maluf@matrix.com.br)

Endereço para o envio de correspondência:

Av: Silva Jardim, 2833, apto 501

Bairro Água Verde - Curitiba, Paraná

CEP: 80240-020

Gostaríamos de solicitar que as informações sejam enviadas até 07/02/2000, para que possamos concluir o estudo em tempo hábil.

Agradecemos muito sua valiosa contribuição, acreditando que estaremos dando um primeiro passo para o conhecimento do comportamento da Anemia Aplástica Adquirida em nosso meio.

Eliane Mara Cesário Pereira Maluf

Professora do Departamento de Clínica Médica - UFPR

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGGIO, M.C. et al. Incidence and etiology of aplastic anemia in a defined population of Argentina (1966-1977). **Medicina**, Buenos. Aires, v.48, p.231-233, 1988.
- ANDERSON, M.J. Human parvovirus infections. **J Virol Methods**, Amsterdam, v.17, p.175-81, 1987.
- ANDREWS, L.S. et al. Effects of toluene on the metabolism, disposition and hematopoietic toxicity of benzene. **Biochem Pharmacol**, London, v.26, p.293-300, 1977.
- AUGUSTO, L.G.S. **Estudo longitudinal e morfológico (medula óssea) em pacientes com neutropenia secundária à exposição ocupacional crônica ao benzeno**. Campinas, 1991. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- AYMARD, J.P.; GUERCI, O.; HERBEUVAL, R. Infection-induced aplastic anemia. In: Najean Y, **Medullary aplasia**, New York : Masson, 1980. p.43-51.
- BACIGALUPO, A. et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (S.A.A.): a report of the EBMT S.A.A. working party. **Br J Haematol**, Oxford, v.70, p.177-182, 1988.
- BARANSKI, B.G.; YOUNG, N.S. Autoimmune aspects of aplastic anemia. **In Vivo**, South Norwalk, CT, v.2, n.1, p.91-94, 1988a.
- BARANSKI, B.G.; YOUNG, N.S. Epstein-Barr virus in bone marrow of patients with aplastic anemia. **Ann Intern Med**, Bethesda, v.109, n.9, p.695-704, 1988b.
- BARANSKI, B.G.; YOUNG, N.S. Hematologic consequences of viral infections. **Hematol/Oncol Clin North Am**, Philadelphia, v.1, n.2, p.167-89, 1987.
- BAUMELOU E.; GUIGUET, M.; MARY, J.Y. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. **Blood**, New York, v.81, p.1471-1478, 1993.
- BOTTIGER, L.E. Epidemiology and aetiology of aplastic anaemia. **Haematol Bluttransfus**, New York, v.24, p.27-37, 1979a.
- BOTTIGER, L.E. Epidemiology and aetiology of aplastic anemia. In: HEIMPL, H. et al. **Aplastic anemia pathophysiology and approaches to therapy**. Berlin, 1979b. p.27-36.
- BOTTIGER, L.E.; BOTTIGER, B. Incidence and cause of aplastic anemia, hemolytic anemia, agranulocytosis and thrombocytopenia. **Acta Med Scand**, v.210, p.475-479, 1981.
- BOTTIGER, L.E.; WESTERHOLM, B. Aplastic anemia III: aplastic anemia and infectious hepatitis. **Acta Med Scand**, v.192, p.323-326, 1972.
- BRESLOW, N.E.; DAY, N.E. **Statistical methods in cancer research**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1980. Vol. 1: The analysis of case-control studies.

- BROWN, K.E. et al. Hepatitis associated aplastic anemia. *N Engl J Med*, Boston, v.336, p.1059-1064, 1997.
- BROWN, K.E.; YOUNG, N.S. Hepatitis associated aplastic anemia. *N Engl J Med*, Boston, v.337, p.424-425, 1997a.
- BROWN, K.E.; YOUNG, N.S. Parvovirus B19 in human disease. *Annu Rev Med*, Paolo Alto, CA, v.48, p.59-67, 1997b.
- BROWN, K.E.; WONG, S.; YOUNG, N.S. Prevalence of GBV-C/HGV, a novel "hepatitis" virus, in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol*, Oxford, v.97, p.492-496, 1997.
- BROWNING, E. **Toxicity of industrial organic solvents**. 2.ed. New York : Chemical Publishing, 1953.
- CAMITTA, B.M. The role of viral infections in aplastic anemia. *Haematol Bluttransfus*, New York, v.24, p.39-46, 1979.
- CASCIATO, D.A. et al. Aplastic anemia associated with type B viral hepatitis. *Arch Intern Med*, Chicago, v.138, p.1557-1558, 1978.
- CAVANAUGH, J.R.; WELNER, P.R. *Med Ann District Columbia*, Washington, DC, v.8, p.104, 1939.
- CHAMPLIN, R.E. Radiation accidents and nuclear energy: medical consequences and therapy. *Ann Intern Med*, Bethesda, v.109, p.689-768, 1988.
- CHONGLI, Y.; XIAOBO, Z. Incidence survey of Aplastic Anemia in China. *Chin Med Sci J*, Beijing, v.6, p.203-7, 1991.
- CHUANSUMRIT, A.; HATHIRAT, P.; ISARANGKURA, P. Acquired aplastic anemia in children: a review of 100 patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, Bangkok, v.21, n.2, p.323-320, 1990.
- CILLO, D.M. **Aplasia medular adquirida**. São Paulo, 1966. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- CLAUSEN, N. A population study of severe aplastic anemia in children. *Acta Paediatr Scand*, Oslo, v.75, p.58-63, 1986.
- CLINCH, D.; WALLER, D.G. Maximising safety when prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ir Med J*, Dublin, v.82, p.172-177, 1989.
- CONRAD, M.E. Fatal aplastic anaemia associated with Allopurinol Therapy (letter). *Am J Hematol*, New York, n.22, p.107-108, 1986.
- CUSTER, R.P. Aplastic anemia in soldiers treated with atrabine. *Am J Med Sci*, Philadelphia, v.212, p.211-24, 1946.
- DAVIES, S.M.; WALKER, D.J. Aplastic anaemia in the northern region 1971-1978 and follow-up of long term survivors. *Clin Lab Haematol*, Oxford, v.8, p.307-313, 1986.
- DEAN, A.G. et al. **Epi Info**: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Version 5. Atlanta: Centers for Disease Control, 1990.
- DONAHUE, R.E. et al. Suppression of in vitro haematopoiesis following human immunodeficiency virus infection. *Nature*, London, v.326, p.200-203, 1987.

- DOSEMEDI, M. et al. Cohort study among workers exposed to benzene in China: II. exposure assessment. **Am J Ind Med**, New York, v.26, p.401-411, 1994.
- DUROSINMI, M.A.; ADEYINKA, A. A prospective study of chloramphenicol induced aplastic anaemia in Nigerians. **Trop Geogr Med**, v.45, p.159-161, 1993.
- FELDER, M. Non-steroidal antirheumatics side-effects and interactions. **Schweiz Med Wochenschr**, Basel, v.112, p.1209-1213, 1982.
- FLEMING, L.E.; TIMMENY, W. Aplastic anemia and pesticides: an etiologic association? **J Occup Med**, Oxford, v.35, p.1106-1116, 1993.
- FRAUNFELDER, F.T.; MEYER, S.M. Systemic reactions to ophthalmic drug preparation. **Med Toxicol Adverse Drug Exper**, Auckland, New Zeland, v.287-293, 1987.
- FRICKHOFEN, N.; YOUNG, N.S. Persistent parvovirus B19 infections in humans. **Microbiol Pathog**, London, v.7, n.5, p.319-327, 1989.
- GARGNEL, A. et al. Sporadic acute non-A non-B hepatitis complicated by aplastic anemia. **Am J Gastroenterol**, Amsterdam, v.78, p.245-47, 1983.
- GEWIRTZ, A.M.; HOFFMAN, R. Current considerations of the etiology of aplastic anemia. **Crit Rev Oncol Hematol**, Amsterdam, v.4, p.1-30, 1985.
- GORDON SMITH, E.C. Aplastic anaemia - aetiology and clinical features. **Baillière's Clin Haematol**, London, v.2, p.1-18, 1989.
- GORDON SMITH, E.C.; ISSARAGRISIL, S. Epidemiology of aplastic anaemia. **Baillière's Clin Haematol**, London, v.5, p.475-491, 1992.
- GRAM I.; IENSEN, P.K. Carbamazepine: toxicity. In: \_\_\_\_\_. **Antiepileptic drugs**. 3.ed. New York, 1989. p.555-565.
- GRISHABER, J.E. et al. Successful outcome of severe aplastic anemia following Epstein-Barr virus infection. **Am J Hematol**, New York, v.28, p.273-275, 1988.
- GUIGUET, M.; BAUMELOU, E.; MARY, J.Y. A case-control study of aplastic anaemia: occupational exposures. **Int J Epidemiol**, London, v.24, p.993-999, 1995.
- HAGLER, L.; PASTORE, R.A.; BERGIN, J.J. Aplastic anaemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and review of literature. **Medicine**, Baltimore, v.154, p.139-64, 1975.
- HAMILTON, A; HARDI, H.L. **Industrial toxicology**. 3.ed. Acton: Publishing Sciences Group, 1974.
- HARRISON, T.R. (Ed.). **Harrison: medicina interna**. 14.ed. Rio de Janeiro : McGraw Hill, 1998.
- HIBBS, J.R. et al. Aplastic anemia and Hepatitis C: molecular biology exonerates another suspect. **Hepatology**, Philadelphia, v.17, p.340-341, 1993.
- HIBBS, J.R.; FRICKHOFEN, N.; ROSENFELD, S.J. et al. Aplastic anemia and viral hepatitis. **JAMA**, Chicago, v.267, p.2051-2054, 1992.
- HIBBS, J.R.; ISSARAGRISIL, S.; YOUNG, N.S. High prevalence of hepatitis C viremia among aplastic anemia patients and controls from Thailand. **Am J Trop Med Hyg**, Atlanta, GA, v.46, p.564-570, 1992.

- HIEBEL, J.; GANT, H.L.; SCHWARTZ, S.T.; FRIEDMAN, I.A. Bone marrow depression following exposure to kerosene. A report of 3 cases. **Am J Med Sci**, 246, p.185-191, 1963.
- HOWELL, A.; GUMPEL, J.M.; WATTS, R. W. Depression of bone marrow colony formation gold-induced neutropenia. **Br Med J**, London, n.1, p.432-434, 1975.
- INMAN, W.H.W. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. **Br Med J**, London, n.1, p.1500-1505, 1977.
- INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY (IAAAS). Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. **Blood**, New York, v.70, p.1718-1721, 1987.
- INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY (IAAAS). Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. **JAMA**, Chicago, v.256, p.1749-1757, 1986.
- INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY (IAAAS). Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia. **Arch Intern Med**, Chicago, v.149, p.1036-1040, 1989.
- ISSARAGRISIL, S. et al. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. **Am J Public Health**, Boston, v.87, p.1551-1554, 1997a.
- ISSARAGRISIL, S. et al. **Aplastic anemia in Thailand and occupational exposures: associations with grain farming and solvents** in press. Bangkok, 1991. 15p. Documento não publicado.
- ISSARAGRISIL, S. et al. An association of aplastic anemia in Thailand with low socioeconomic status. **Br J Haematol**, Oxford, v.91, p.80-84, 1995.
- ISSARAGRISIL, S. et al. Association of seropositivity for hepatitis viruses and aplastic anemia in Thailand. **Hepatology**, Philadelphia, v.25, p.1255-1257, 1997b.
- ISSARAGRISIL, S. et al. Incidence of aplastic anemia in Bangkok. **Blood**, New York, v.77, p.2166-2168, 1991.
- ISSARAGRISIL, S. et al. Low drug attributability of aplastic anemia in Thailand. **Blood**, New York, v.89, p.4034-4039, 1997c.
- ISSARAGRISIL, S.; KAUFMAN, D.; ANDERSON, T.E. Incidence and non-drug aetiologies of aplastic anaemia in Thailand. **Eur J Haematol**, Copenhagen, v.60, p.31-34, 1996.
- JANDL, James H. **Blood: textbok of hematology**. 2.ed. Boston : Little, Brown and Co, 1996.
- JIMENEZ, A.C. et al. Pancitopenia e inhalación de cemento. **Hosp Infant Mexico. Bol Med**, Mexico, DF, v.44, p.102-107, 1987.
- JOHNSON, D.E.J. **Am Med Women's Assoc**, New York, v.10, p.421, 1955.
- KAUFMAN, D.W. et al. **The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia**. Oxford: University Press, 1991. (Monographs Epidemiology Bioestistics; v.18).
- KAUFMAN, D.W. et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anemia. **Eur J Haematol**, Copenhagen, v.60, p.23-30, 1996.

- KAUFMAN, D.W. et al. Use of household pesticides and the risk of aplastic anemia in Thailand. **Int J Epidemiol**, London, v.26, p.643-650, 1997.
- KAY, A.G.L. Mielotoxicity of gold. **Br Med J**, London, v.1, p.1266-1268, 1976.
- KAWANISHI, S.; SUMIKO, I.; KAWANISHI, M. Human DNA damage induced by 1,2,4-benzenetriol, a benzene metabolite. **Cancer Res**, Baltimore, v.98, p.164-168, 1989.
- KEISU, M. et al. Acetazolamide-associated aplastic anemia. **J Internal Med**, Oxford, v.228, p.627-632, 1990.
- KEISU, M.; WIHOLM, B.E.; PALMBLAD, J. Trimethoprim-sulphamethoxazole - associated blood dyscrasias; ten years's experience of the Swedish spontaneous reporting system. **J Internal Med**, Oxford, v.228, p.353-360, 1990.
- KIEM, H.P. et al. Prevalence of Hepatitis G virus in patients with aplastic anemia. **Blood**, New York, v.90, p.1335-1336, 1997.
- KIEM, H.P.; STORB, R.; McDONALD, G.B. Hepatitis: associated aplastic anemia. **N Engl J Med**, Boston, v.337, p.425, 1997.
- KNOSPE, W.H.; RAYUDU, V.M.S.; CARDELLO, M. Bone marrow scanning with iron. Regeneration and extension of marrow ablative doses of radiotherapy. **Cancer**, New York, v.37, p.1432-1442, 1976.
- KURTZMAN, G. et al. Immune response to B19 Parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. **J Clin Invest**, New York, v.84, p.1114-1123, 1989.
- KURTZMAN, G. et al. Pure red-cell aplasia of 10 years duration due to persistent Parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. **N Engl J Med**; Boston, v.321, p.519-23, 1989.
- KURTZMAN, G. et al. Viruses and bone marrow failure. **Baillière's Clin Haematol**, London, v.2, p.51-67, 1989.
- LANCASTER T.; STUART A.M.; JICK, H. Risk of serious haematological toxicity with use of chloramphenicol eye drops in a British general practice database. **Br Med J**, London, v.316, p.667, 1998.
- LANGNAS, A.N. et al. Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. **Hepatology**, Philadelphia, v.22, p.1661-1665, 1995.
- LEVY, M. et al. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to history of infectious mononucleosis: a report from international agranulocytosis and aplastic anemia study. **Ann Hematol**, Berlin, v.67, p.187-190, 1993.
- LEWIS, C.N.; PUTNAN, L.E. Chloramphenicol (chloromycetin) in relation to blood dyscrasias with observations on other drugs: a special study. **Antibiot Chemother**, Basel, v.2, p.601-609, 1952.
- LINET, M.S. et al. An apparent cluster of aplastic anemia in a small population of teenagers. **Arch Internal Med**, Chicago, v.145, p.635-640, 1985.
- LINET, M.S. et al. A case-control study of aplastic anemia. **Leuk Res**, Oxford, v.13, p.3-11, 1989.
- LOGE, J.P. Aplastic anemia following exposure to benzene hexachloride (lindane). **JAMA**, Chicago, v.93, p.110-114, 1965.

- LORAND, I.G.H. et al. Aplasia medular: critérios, diagnósticos, evolução clínica e fatores prognósticos. **R Assoc Méd Bras**, São Paulo, v.29, p.11-12, 1983.
- LORAND, I.G.H.; SOUZA, C.A; COSTA, F.F. Haematological toxicity associated with agricultural chemicals in Brazil. **Lancet**, London, v.18, p.404, 1984.
- MALKIN, D.; KOREN, G.; SAUNDERS, E.F. Drug-induced aplastic anemia: pathogenesis and clinical aspects. **J Pediatr Hematol Oncol**, Philadelphia, v.12, p.402-410, 1990.
- MANTEL, N. Chi-square tests with one degree of freedom: extensions or the Mantel-Haenszel procedure. **JASA**, Alexandria, VA, v.58, p.690-700, 1963.
- MARY, J.Y. et al. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. **Blood**, New York, v.75, p.1646-1653, 1990.
- MARY, J.Y.; GUIGUET, M.; BAUMELOU, E. Drug use and aplastic anaemia: the French experience. **Eur J Haematol Suppl**, Copenhagen, v.60, p.35-41, 1996.
- MENDES, R.; **Patologia do Trabalho**, Editora Atheneu, São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, p.229-251, 1997.
- MEYER, L.M.; PERLMUTTER, M. Aplastic anemia due to sulfathiazole. **JAMA**, Chicago, v.119, p.558, 1942.
- MIESCHER, P. A; JAFFÉ, E. R. Chloramphenicol - induced bone marrow suppression. **Semin Hematol**, Philadelphia, v.X, n.3, p.225-34, 1973.
- MIETTINEN, O.S. The "case-control" study: valid selection of subjects. **J Chronic Dis Ther Res**, W. Glam, v.38, p.543-548, 1985.
- MIETTINEN, O.S.; COOK, E.F. Confounding: essence and detection. **Am J Epidemiol**, Baltimore, v.114, p.593-603, 1981.
- MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA SOCIAL, Ministério da Saúde e Ministério do Trabalho. Norma técnica sobre intoxicação ocupacional decorrente da exposição ao benzeno. **Diário Oficial da União**, Brasil, Brasília, p.1-28, 1993.
- MODAN, B. et al. Aplastic anemia in Israel: evaluation of etiological role of chloramphenicol on a community-wide basis. **Am J Med Sci**, Philadelphia, v.270, p.441-445, 1975.
- MORRONE, L.C.; ANDRADE, M. Anemia aplástica pelo benzeno em uma indústria de equipamentos plásticos: ocorrência de quatro casos fatais. In: CONGRESSO NACIONAL DE PREVENÇÃO DE ACIDENTES DE TRABALHO (13: 1974: São Paulo). **Anais**. São Paulo : Fundacentro, 1974.
- MULLA, R.J. et al. Is it time to stop using chloramphenicol on the eye? (letters) **Br Med J**, London, v.311, p.550, 1995.
- NAKAMURA, S. et al. Viral hepatitis B and aplastic anemia. **Tohoku J Exper Med**, Sendai, v.16, p.101, 1975.
- NAKAO, S.; LAI, C.; YOUNG, N.S. Dengue virus; a Flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. **Blood**, New York, v.74, p.1235-1240, 1989.
- NIAZI, G.A. et al. Blood Dyscrasia in Unofficial Vendors of Petrol and Heavy Oil Motor Mechanics. **Trop Doct**, London, v.19, n.2 (314), p.55-58, Apr. 1989.
- NISSEN, C. Pathophysiology of aplastic anaemia. **Acta Haematol**, Basel, v.86, p.57-60, 1991.

- NOVAES, T.C.P.; SOTO, J.M. Benzeno: extensão de um problema de saúde pública. **R Bras Saúde Ocup**, São Paulo, v.40, p.14-15, 1982.
- OLIVEIRA, H.P. Anemias aplásticas e agentes mielotóxicos. **R Méd HSE**, São Paulo, v.23, p.11-123, 1971.
- ORGANIZAÇÃO ANDREI EDITORA. **Compêndio de defensivos agrícolas**. 5.ed. São Paulo, 1996.
- ORGANIZAÇÃO ANDREI EDITORA. **Compêndio veterinário: dicionário brasileiro de medicamentos veterinários**. 30.ed. São Paulo, 1999.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionado à saúde - CID 10**. 10.rev. São Paulo : Ed. Usp, 1993. v.1.
- OZAWA, K.; KURTZMAN, G.; YOUNG, N. Productive infection by 19 parvovirus in human marrow cultures. **Science**, Washington, v.233, p.883-886, 1986.
- PEREIRA, M.G. **Epidemiologia - teoria e prática**, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.326-417, 1997.
- POWARS, D. Aplastic anemia secondary to glue sniffing. **N Engl J Med**, Boston, v.273, p.700-702, 1965.
- PROGRESS report: Thai study of aplastic anemia. March 1995. Documento não publicado.
- PROGRESS report: Thai study of aplastic anemia. April 1999. Documento não publicado.
- PROGRESS report: Thai study of aplastic anemia. February 2000. Documento não publicado.
- REEVES L. R.; DRIGGENS, D. A; KILEY V. A. Household insecticides associated aplastic anaemia and acute leukaemia in children. **Lancet**, London, p.300-301, 1979.
- ROHR, K. **Medula óssea humana**. Barcelona : Ed. José Janes, 1952.
- ROM, W.N. Solvents and related compounds. In: ROM, W. N. (Ed.). **Environmental and occupational medicine**. Boston: Little, Brown and Co., 1986. p.514-517.
- ROSENFELD, S.J.; YOUNG, N.S. Viruses and bone marrow failure. **Blood Rev**, New York, v.5, n.2, p.71-77, 1991.
- ROTHMAN, K. J. **Modern epidemiology**. Boston : Little, Brown and Co., 1986.
- ROZMAN, C. et al. Estudio clínico hematológico de 43 casos de anemia aplástica com particular atención a la origen benzólica (20 casos). **Med Clin**, Barcelona, v.44, p.10, 1965.
- RUGMAN, F.O.; COSSTICK, R. Aplastic Anaemia associated with organochlorine pesticide: case reports and review of evidence. **J Clin Pathol**, London, v.43, p.98-101, 1990.
- RUGO, H.S.; DAMON, L.E. Occupational hematology. In: LADOU, J. (Ed.). **Occupational medicine**. Norwalk: Appleton & Lange, 1990. p.155-69.
- RUIZ, M.A. **Estudo morfológico da medula óssea em pacientes neutropênicos da indústria siderúrgica de Cubatão**. Campinas, 1989. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

- SANCHEZ MEDAL, L.; CASTANEDO, J.P.; GARCIA ROJAS, F. Insecticides and aplastic anemia. *N Engl J Med*, Boston, v.269, p.1365-1367, 1963.
- SANDBERG, T.; LINDQUIST, O.; NORKRANS, G. Fatal aplastic anaemia associated with non-A, non-B hepatitis. *Scand J Infect Dis.*, Oslo, v.16, p.403-404, 1984.
- SCHLESSELMAN, J.J. **Case-Control Studies-design, conduct, analysis**. New York : Oxford University Press, 1982.
- SCHLOSSER, P.M. et al. Benzene and phenol metabolism by mouse and rat liver microsomes. *Carcinogenesis*, Oxford, v.14, n.12, p.2477-2486, 1993.
- SCOTT, J.L. et al. A controlled double-blind study of hematologic toxicity of chloranphenicol. *N Engl J Med*, Boston, v.272, p.1137-142, 1965.
- SELLING, L. Benzol as a leucotoxin: studies on the degeneration and regeneration of the blood and haematopoietic organs. *John Hopkins Hosp Rep*, v.17, p.83-142, 1916.
- SHADDUCK, R.K. Aplastic anemia. In: \_\_\_\_\_. **Williams Hematology**. 5.ed. United States of America : McGraw Hill, 1995. p.238-251.
- SHADDUCK, R.K. et al. Anemia following infectious mononucleosis: possible immune etiology. *Exper Hematol Bluttransfus*, v.24, p.264-271, 1979.
- SHADDUCK, R.K. et al. Aplastic anemia following infectious mononucleosis: possible immune etiology. *Exp Haematol*, New York, v.7, p.264-271, 1979.
- SMITH, M.T. Overview of benzene-induced aplastic anaemia. Drug-related blood dyscrasias workshop. *Eur J Haematol Suppl*, Copenhagen, v.57, p.107-710, 1996.
- STOBBEH, H. Risk factor benzene. *Arch Geschwulstforsch*, Berlin, v.51, n.7, p.575-578, 1981.
- SYKES, M.P.; SAVEL, H.; CHU, F.C.H. Long term effects of irradiation upon bone marrow. *Cancer*, New York, v.17, p.1144-1148, 1964.
- SZKLO, M. et al. Incidence of aplastic anemia in Metropolitan Baltimore: a population-based study. *Blood*, New York, v.66, p.115-119, 1985.
- TIMOSI, A.; ANDRADE, C. Removedores e solventes. *Saúde Ocup Segur*, v.6, n.4, p.95-6, 1991.
- UETRECHT, J. Drug metabolism by leukocytes and its role in drug - induced Lupus and other idiosyncratic drug reactions. *Crit Rev Toxicol*, Boca Raton, v.20, p.213-35, 1990.
- VAN DOORNIK, M.C.; VAN'T VEER-KORTHOF, E.T. Fatal aplastic anaemia complicating infectious mononucleosis. *Scand J Haematol*, Copenhagen, v.20, p.52-6, 1978.
- VERRASTRO, T.; MENDES, R. Sangue e órgãos formadores. In: MENDES, R. **Patologia do trabalho**. São Paulo : Atheneu, 1995. p.229-251.
- VERNERET, H. **Solventes industriais: propriedades e aplicações**. São Paulo : Ed. Toledo, 1984.
- VINCENT, P.C. Drug induced aplastic anemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. *Drugs*, Woden, p.52-56, 1986.

- WAKAMATSU, C.T.; FERNICOLA, N.A.G.G. Intoxicação profissional por benzeno. In: \_\_\_\_\_. **Medicina do trabalho: doenças profissionais**. 1.ed. 1976. p.479-480.
- WALLERSTEIN, R.O. et al. Statewide study of cloranphenicol therapy and fatal aplastic anemia. **JAMA**, Chicago, v.208, p.2045-2050, 1969.
- WANG, H.H.; GRUFFERMAN, S. Aplastic anemia and occupational pesticide exposure: a case: control study. **J Occup Med**, v.23, p.364-66, 1981.
- WANG, H.H.; MACMAHON, B. Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor. **J Occup Med**, v.21, p.745-748, 1979.
- WARREN, S.; DUNLAP, C.E. Effects of radiation on the blood and the hematopoietic tissues, including the spleen, the thymis and the lymphonodes. **Arch Pathol Lab Med, Nortfield, Il.**, v.34, p.562-608, 1942.
- WEST, B.C. et al. Aplastic anemia associated with parenteral cloramphenicol: review of 10 cases, including the second case of possible increased risk with cimetidine. **Rev Infectious Dis**, Chicago, v.10, p.1040-1051, 1988.
- WILLIAM, H.; INMAN, W. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. **Br J Haematol**, Oxford, v.1, p.1500-1505, 1977.
- WILLIAMS, D.M.; LYNCH, R.E.; CARTWRIGHT, G.E. Drug induced aplastic anemia. **Semin Hematol**, New York, v.10, p.195-223, 1973.
- YOUNG, N.S. Aplastic anemia: research themes and clinical issues. **Progress in Hematol**, Philadelphia, v.12, p.227-273, 1981.
- YOUNG, N.S. Aplastic anaemia in the orient. **Br J Haematol**, Oxford, v.62, p.1-6, 1986.
- YOUNG, N.S. et al. Viruses and bone marrow failures. **Schweiz Med Wochenschr**, Basel, v.121, p.28-32, 1991. Suplemento 43.
- YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. Drugs and chemicals. In: \_\_\_\_\_. **Aplastic anemia acquired and inherited**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1994a. p.100-132.
- YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. Epidemiology of acquired aplastic anemia. In: \_\_\_\_\_. **Aplastic anemia acquired and inherited**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1994b. p.24-31.
- YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. Viruses as agents of marrow failure. In: \_\_\_\_\_. **Aplastic anemia acquired and inherited**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1994c. p.133-158.
- YOUNG, N.S.; BARANSKI, B.; KURTZMAN, G. The immune system as mediator of virus-associated bone marrow failure: B19 Parvovirus and Epstein-Barr virus. **N. York Acad Sci Ann**, New York, v.554, p.75-80, 1989.
- YOUNG, N.S.; MACIEJEWSKI, J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. **N. Engl J Med**, Boston, v.336, p.1365-1372, 1997.
- YOUNG, N.; MORTIMER, P. Viruses and bone marrow failure. **Blood**, New York, v.63, p.729-737, 1984.
- YUNIS, A.A. Chloramphenicol-induced bone marrow suppression. **Semin Haematol**, New York, v.10, p.225-234, 1973.
- ZELDIS, J.B.; DIENSTAG, J.L.; GALE, R.P. Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis. **Am J Med**, New York, v.74, p.64-68, 1983.