

## Expertos Invitados

### ● USO DE MEDICINA NÃO CONVENCIONAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS



Columnista Experto de SIIC  
**Dra. Elaine Alves**

Professora Adjunta IV, Área de Medicina da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do Centro de Clínicas de Cirurgia Pediátrica do Hospital Universitário da UnB. Campo de especialização: Cirurgia Pediátrica/Oncologia Pediátrica

#### Introdução

Desde a última década tem sido observado o uso crescente da medicina não-convencional, utilizada em muitos países desenvolvidos,<sup>1,2</sup> mas que não costuma ser ensinada nas escolas médicas ou executada nos hospitais. Sua eficácia é questionada pela falta de estudos rigorosos para a análise dos resultados e de uma base racional para seu uso à luz dos conhecimentos científicos atuais.<sup>3</sup> Entre os profissionais de saúde que trabalham com pacientes oncológicos, há uma preocupação quanto ao uso desses tratamentos e o risco do paciente abandonar a medicina tradicional e optar pela medicina não-convencional, diminuindo as chances de sucesso terapêutico, principalmente em sua fase inicial. Também são levantadas questões a respeito de interações indesejáveis entre o tratamento padrão do câncer e terapêuticas não-convencionais.<sup>4</sup> Sabe-se que a maior parte dos pacientes faz uso dessas práticas sem que os médicos e enfermeiros sejam informados.

Em nosso meio é desconhecido o número de pacientes oncológicos que utilizam terapias não-convencionais.

#### Objetivos

Pesquisar: os aspectos sociodemográficos e clinicoepidemiológicos dos pacientes oncológicos atendidos no Hospital Universitário da UnB, usuários de medicina não-convencional; a prevalência de terapias não-convencionais nesses pacientes; os tipos de tratamentos utilizados; as razões para seu uso; o tempo de uso; se o paciente declarou à equipe médica a utilização de terapia não convencional; o desejo do paciente de receber informação a respeito e o grau de orientação oferecida pelos profissionais de saúde.

#### Métodos

##### *Casuística*

De 182 pacientes, maiores de 18 anos, atendidos entre dezembro de 2000 e junho de 2001, foram entrevistados 105. Foram excluídos da pesquisa os pacientes portadores de doença mental ou câncer em fase terminal.

##### *Procedimento*

Coleta de dados pelo método qualitativo-quantitativo, por meio de um questionário composto de indagações relacionadas com as variáveis acima descritas e elaborado no Page Maker, versão 6.0. O questionário foi aplicado exclusivamente pela pesquisadora MCE, pessoalmente ou por telefone. No momento da entrevista foi explicado ao paciente o significado de medicina não-convencional. Programa de entrada de dados: Fox Pro, versão 6.1. Análise dos dados programada no System Analysis Statistical - SAS, versão 6.12. Análise estatística das diferenças dos usuários e não usuários de medicina não-convencional baseada no Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas e no Teste t para as variáveis contínuas. O nível de significância requerido foi 0.05. A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UnB.

## Resultados

### Gerais

*Aspectos sociodemográficos:* Cinquenta e seis pacientes eram do sexo feminino (53%) e 49 do sexo masculino (47%). A média da idade foi de 52 anos. Cerca de 25% dos pacientes nasceram em Minas Gerais (figura 1). A grande maioria residia no Distrito Federal (figura 2). Predominaram os pacientes de raça branca (figura 3), católicos (figura 4) e casados (figura 5). Trinta e um pacientes exerciam atividades do lar (figura 6), correspondendo 30% do total. A maioria dos entrevistados tinha o ensino fundamental incompleto (figura 7). Noventa e três pacientes residiam em casa de alvenaria (88%); 98 residências contavam com água encanada (93%), 73 eram ligadas à rede de esgoto (69%) e 91 eram atendidas pelo serviço público de coleta de lixo (87%). A renda familiar média foi de quatro salários-mínimos.

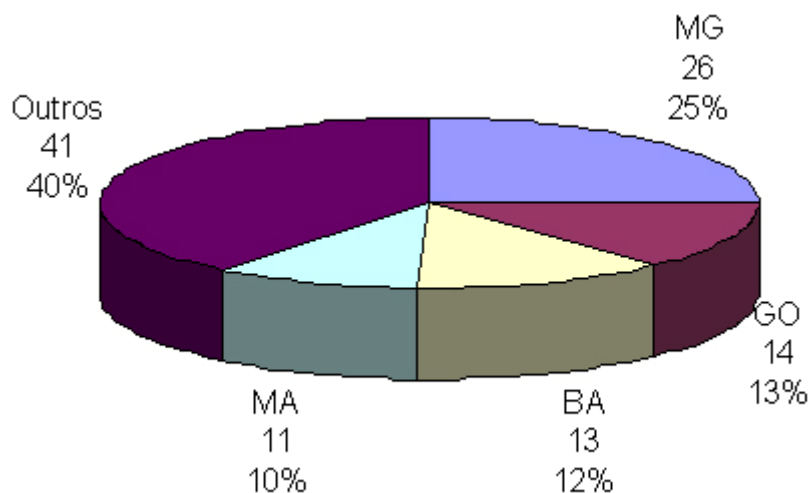


Figura 1. Naturalidade dos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

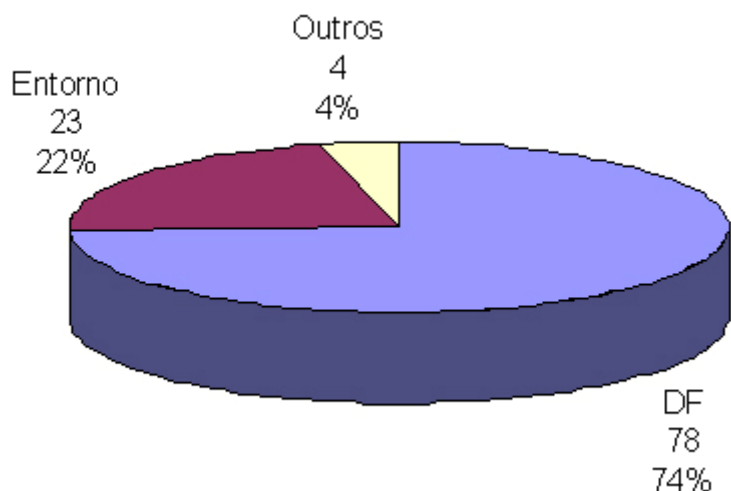


Figura 2. Procedência dos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

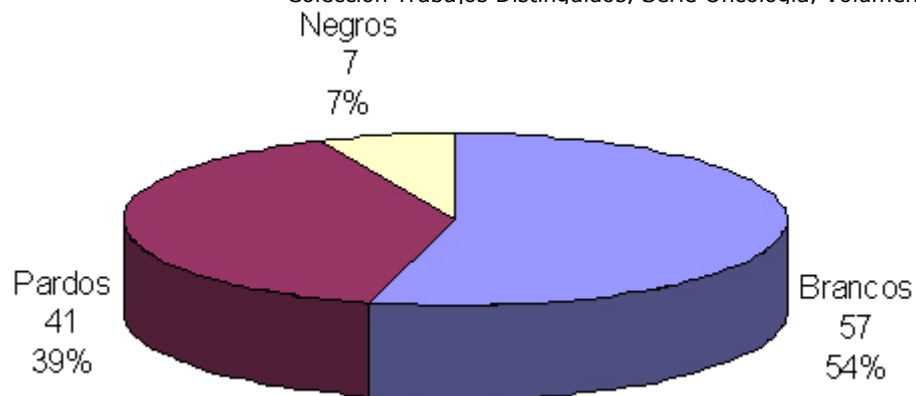


Figura 3. Etnia dos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

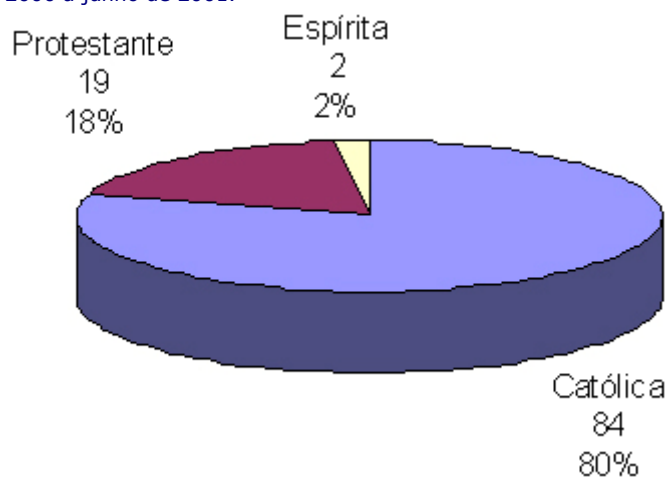


Figura 4. Crença religiosa dos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

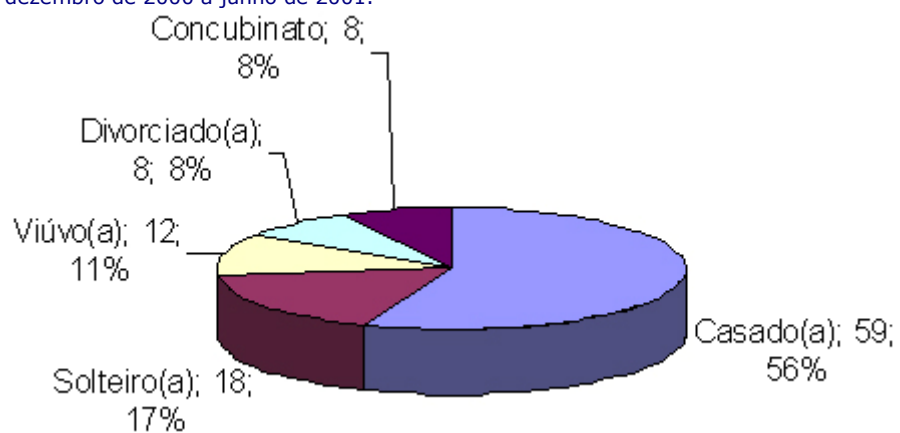


Figura 5. Estado civil dos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

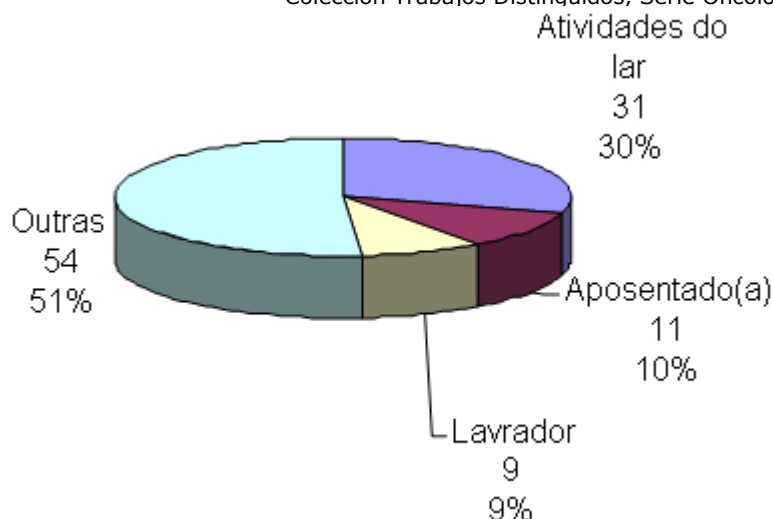


Figura 6. Profissão dos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

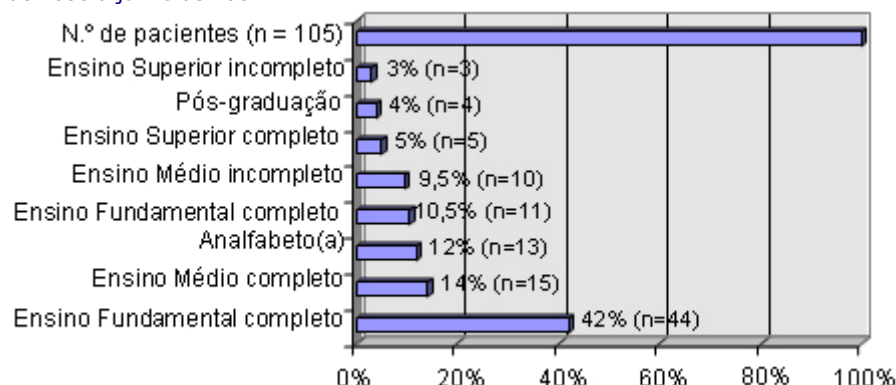


Figura 7. Escolaridade dos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001. O ensino fundamental corresponde ao antigo ensino de 1º grau e o ensino médio ao antigo ensino de 2º grau.

*Aspectos clinicoepidemiológicos:* As neoplasias mais freqüentes foram câncer de mama, linfomas e câncer de pulmão (figura 8). O tempo médio decorrido entre o diagnóstico da doença e a realização da entrevista foi de 19 meses. Trinta e oito pacientes estavam em remissão da doença e 25 apresentavam recidiva (figura 9); 97 estavam na vigência do tratamento médico convencional e os demais eram apenas acompanhados clinicamente. A duração média do tratamento convencional foi de quatro meses. As modalidades terapêuticas tradicionais utilizadas estão relacionadas na figura 10, havendo, com freqüência, associação das mesmas. Dentre as intervenções cirúrgicas, a mais freqüente foi a exérese do tumor (32% do total); a região mais irradiada foi o tórax (13%). Os pacientes relataram os efeitos colaterais usuais provocados pelo tratamento convencional (figura 11) e 35 (33%) fizeram referência a outras doenças concomitantes. Destas, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais freqüente, correspondendo a 60% das citadas.

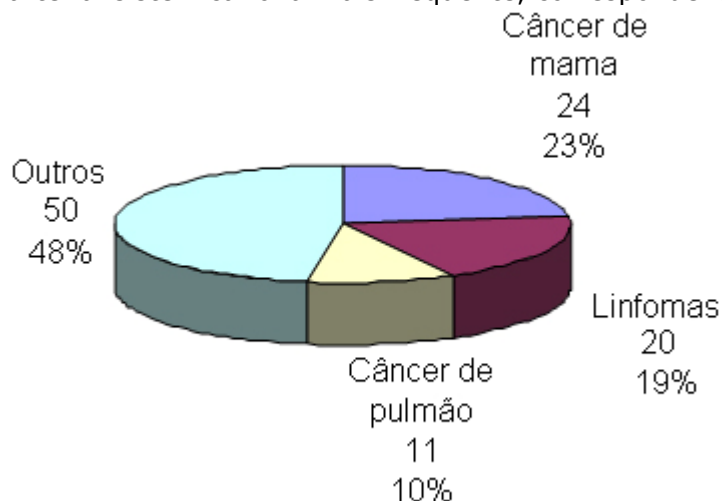


Figura 8. Diagnóstico dos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

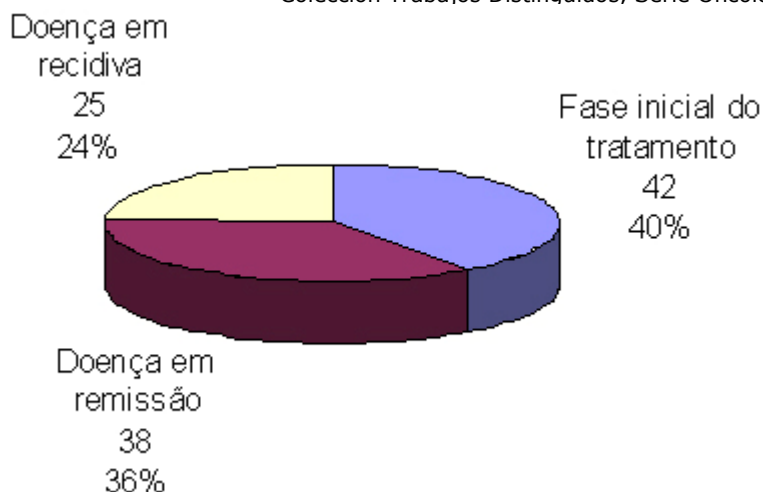


Figura 9. Evolução da doença nos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

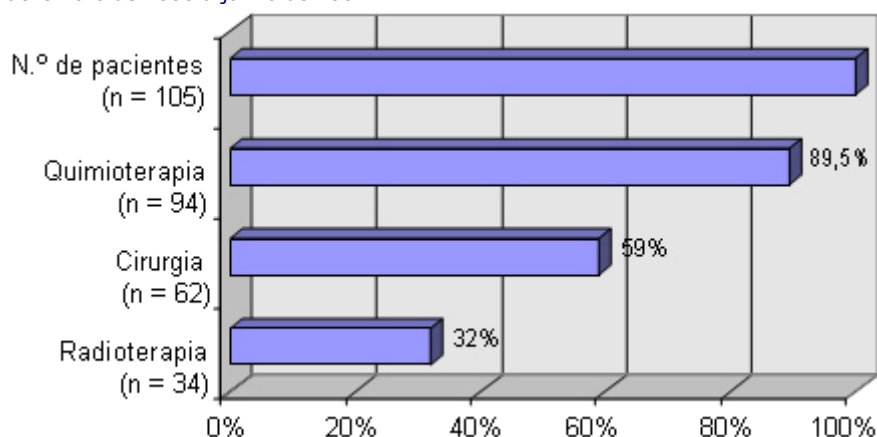


Figura 10. Modalidades terapêuticas utilizadas nos 105 pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001. Vários pacientes receberam mais de uma modalidade terapêutica.

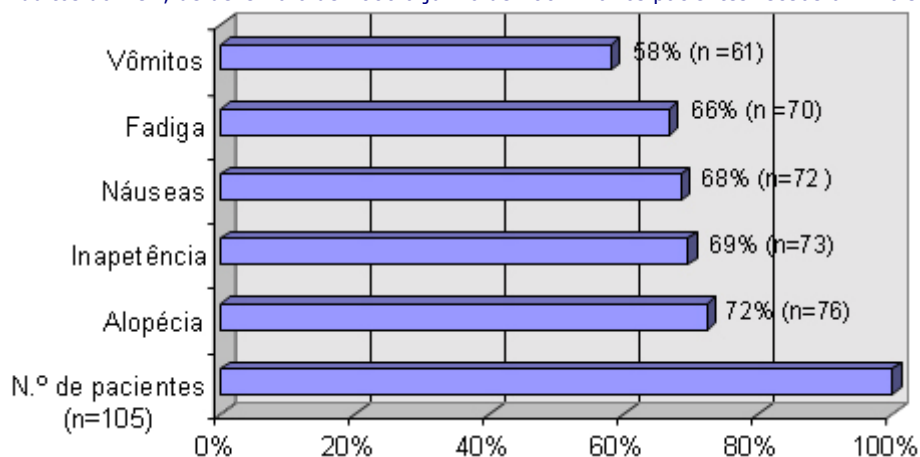


Figura 11. Efeitos colaterais do tratamento convencional nos 105 Pacientes entrevistados, atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

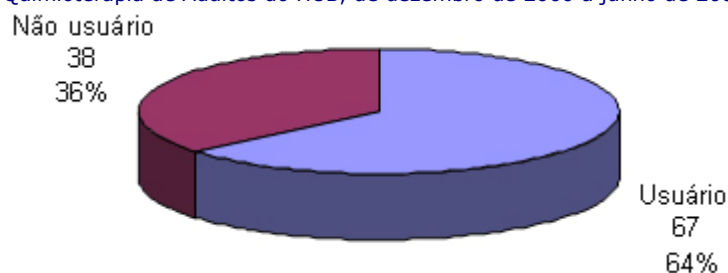


Figura 12. Uso de medicina não-convencional pelos pacientes atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

Dos 105 pacientes entrevistados, 67 (64%) afirmaram usar ou terem usado medicina não-convencional (tabela 12). Noventa e cinco pacientes (90%) referiram não ter recebido qualquer orientação ou esclarecimento, por parte da equipe médica, quanto à medicina não-convencional,

mas 82 (78%) manifestaram o desejo de receber esclarecimentos sobre o assunto.

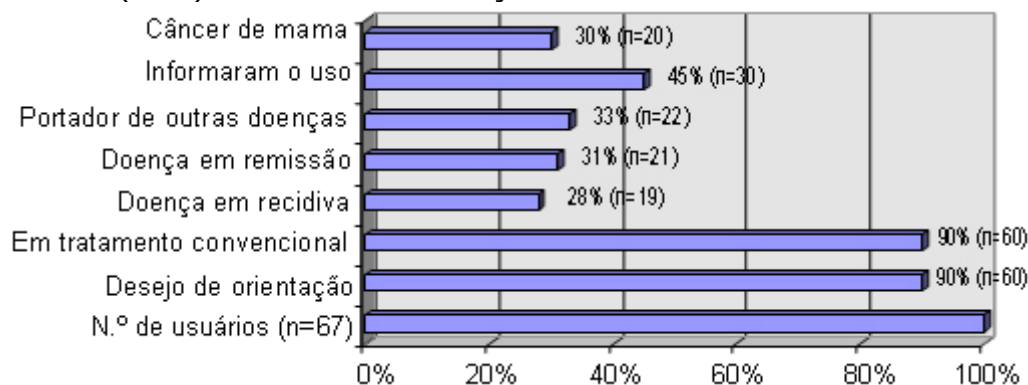


Tabela 12. Aspectos clínicoepidemiológicos dos 67 usuários de medicina não-convencional.

*Usuários de medicina não-convencional*

*Aspectos sociodemográficos:* Trinta e oito eram do sexo feminino (57%) e 29 do sexo masculino (43%). A média de idade foi de 50 anos. Em sua maioria eram brancos (55%), casados (55%), católicos (82%), com escolaridade correspondente ao ensino fundamental incompleto (39%). Todos eram residentes no Distrito Federal ou em cidades vizinhas. A média da renda familiar foi de seis salários mínimos.

*Aspectos clínico-epidemiológicos:* Dos 67 usuários, 59 (88%) haviam sido tratados com quimioterapia, 41 (61%) submetidos a intervenções cirúrgicas, 27 (40%) fizeram uso de radioterapia. A duração média do tratamento convencional foi quatro meses. A média de tempo em uso de medicina não-convencional foi três meses. A fitoterapia foi a modalidade mais usada de tratamento não-convencional e, quando considerada isoladamente, representou 72% do total. Em conjunto com outras terapias correspondeu a, aproximadamente, 96%. A associação de diferentes modalidades de tratamentos não convencionais foi observada em 21% dos usuários (figura 13). A principal razão para o uso das terapias não-convencionais, correspondendo a 72% dos casos, foi a indicação de terceiros (tabela 14).

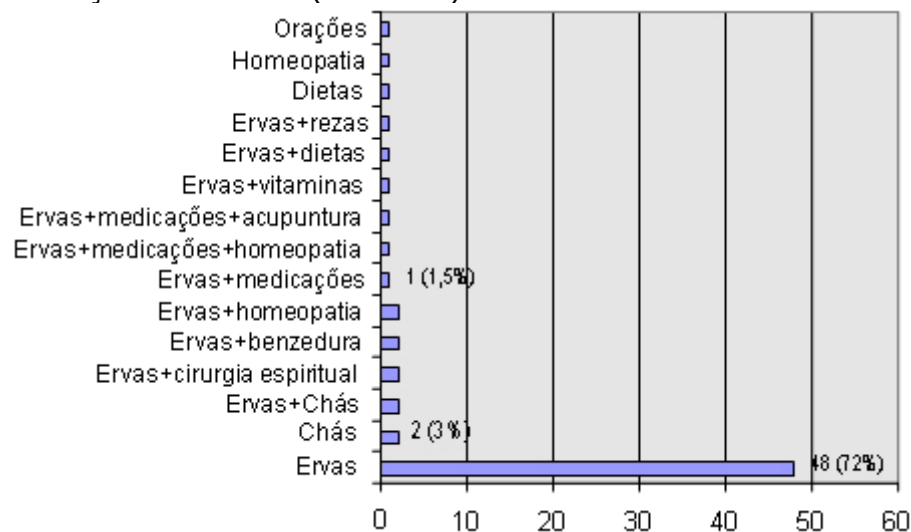


Figura 13. Tratamentos não-convencionais usados por 67 pacientes atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

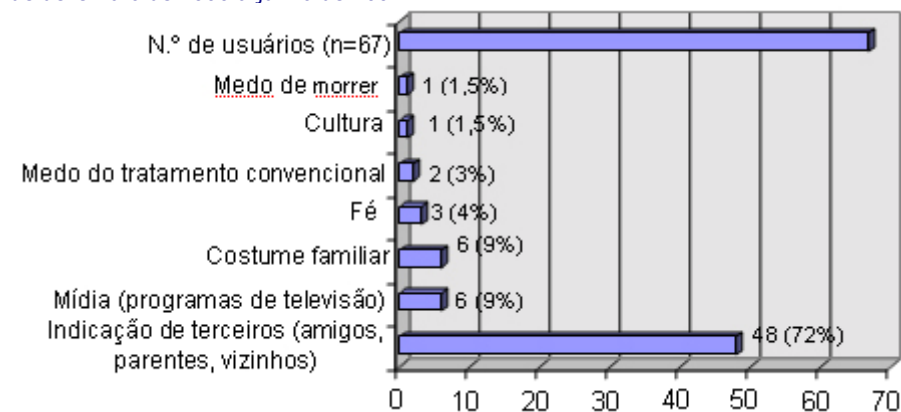


Tabela 14. Razões para o uso de terapias não convencionais em 67 pacientes atendidos no Ambulatório de Quimioterapia de Adultos do HUB, de dezembro de 2000 a junho de 2001.

Ao se comparar os usuários de medicina não-convencional com os não-usuários, foi observado que estes últimos tinham uma idade média de 56 anos e renda familiar de 2.5 salários mínimos. Não houve diferenças significantes entre os dois grupos, exceto que dentre os usuários 40% haviam sido submetidos à radioterapia, enquanto que entre os não usuários apenas 18% ( $p = 0.029$ ). O desejo de orientação em relação à medicina não-convencional foi manifestado por 90% dos usuários e por apenas 10% dos não usuários ( $p = 0.004$ ).

## Discussão

Sabe-se que um número significativo de pacientes oncológicos usa ou considera seriamente a possibilidade de usar tratamentos não-convencionais.<sup>7</sup> Os pacientes que analisamos iniciaram o uso da medicina não-convencional quase imediatamente após o diagnóstico da doença e o início do tratamento convencional. Poucos estudos revelaram a ocasião em que a opção ocorreria, mas alguns sugeriram que seria quando da progressão ou recidiva da doença.<sup>5,6</sup>

O risco da escolha da medicina não-convencional em detrimento do tratamento convencional não parece ser de grande relevância, ainda que não se deva de todo desprezá-lo. No presente trabalho foi constatado que entre os usuários de medicina não-convencional, 90% estavam em tratamento convencional e os demais pacientes continuavam em acompanhamento clínico. Nenhum paciente relatou ter optado, em primeiro lugar, pela medicina não-convencional e depois ter decidido pelo tratamento ortodoxo. Isso pode comprovar o que foi sugerido em outras investigações: os pacientes confiam na medicina convencional e usam as terapias não-convencionais complementando o tratamento a que estão sendo submetidos.<sup>6,7</sup>

Vários pacientes utilizavam mais de uma modalidade de tratamento, sendo que a fitoterapia foi a mais usada. É o método terapêutico alternativo mais comumente citado nos diferentes trabalhos, possivelmente em razão de ser empregado desde os primórdios da medicina e por ser considerado como natural e inofensivo.<sup>8</sup> Não há, ainda, uma estimativa oficial a respeito do uso da fitoterapia entre os pacientes com câncer em nosso país, mas acreditamos ser largamente utilizada. Três pacientes relataram reações adversas com o uso de ervas. Apesar de considerados inofensivos, os fitoterápicos podem mascarar ou mesmo distorcer os efeitos do tratamento convencional, embora também possam aliviar os efeitos colaterais. O potencial para a ocorrência de interações entre fitoterápicos e medicamentos é significativo, principalmente nos pacientes com alteração da função renal. Os fitoterápicos, em geral, não são avaliados quanto à segurança e eficácia, como é feito para as drogas alopáticas. Além disso, são comercializados em diferentes tipos de estabelecimentos, principalmente no mercado informal, sem que haja qualquer controle quanto ao saneamento das instalações e equipamentos, pureza, constituição, identificação, conservação e procedência.<sup>9-11</sup>

A quase totalidade dos entrevistados não recebeu quaisquer esclarecimentos sobre a medicina não-convencional, embora uma parcela significativa dos que usaram ou estavam usando tratamentos não-convencionais tenha relatado esse fato à equipe médica. Os que assim o fizeram desejavam conhecer a opinião da equipe médica a respeito das terapias não-convencionais que estavam usando. Embora tenham recebido algumas respostas de incentivo, na maioria das vezes as respostas foram, por exemplo: "não há comprovação científica", que as referidas terapias "se bem não fazem tampouco mal podem fazer", "não conheciam a terapia" e que "era perda de tempo e de dinheiro". Na maioria das pesquisas há o relato de que os pacientes costumam ocultar essa informação, uma vez que antecipam uma reação negativa.

Os usuários e os não-usuários de medicina não-convencional não diferiram quanto à etnia, estado civil, idade, sexo, religião, escolaridade e moradia. Também não houve diferença em relação ao fato da doença estar em remissão ou progressão. Quanto ao tipo de tratamento convencional usado observou-se significância estatística em relação à radioterapia. Acreditamos que isso se relacione ao tipo de câncer que predominou no universo dos entrevistados. O grau de orientação recebida e o desejo de esclarecimentos sobre as terapias não-convencionais foram significativos. Interessante foi o fato de se perceber desejo de orientação mesmo entre pacientes não usuários de medicina não-convencional.

Dados que obtivemos, em nova pesquisa recém-terminada, mostram que as terapias não-convencionais são amplamente utilizadas também em crianças. Constatamos seu uso em cerca de 55% dos pacientes oncológicos atendidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília.

Nossos achados evidenciam não apenas a necessidade de se melhorar a comunicação entre o profissional de saúde e o paciente, mas também do aperfeiçoamento do profissional em conhecer a eficácia, segurança, indicações, contra-indicações, riscos e benefícios do uso da medicina não-convencional, incluindo-se o potencial de interações com as terapias convencionais. É importante o levantamento e a documentação, no prontuário médico, do uso de medicina não-convencional

pelos pacientes oncológicos.

Diante do grande interesse dos pacientes pela medicina não-convencional, o profissional da saúde deve se informar a respeito da mesma. A falta de comprovação científica não serve como argumento para ignorar o assunto. É um direito do paciente ser esclarecido quanto às possibilidades terapêuticas para a sua doença.<sup>12</sup> O paciente deve se sentir à vontade para abordar o assunto com aqueles que lhe prestam assistência e por sua vez o profissional de saúde deve discutir o tema de forma neutra e sem julgamentos. O profissional de saúde não poderá se omitir frente a realidade do uso das terapias não-convencionais. É mister uma reavaliação quanto à sua atitude, que deverá ser direcionada para um fortalecimento do seu papel de educador para a saúde. É importante o levantamento e a documentação, no prontuário médico, do uso de medicina não-convencional pelos pacientes oncológicos.

### Conclusões

Sessenta e quatro por cento dos pacientes oncológicos do Hospital Universitário da Universidade de Brasília usam tratamentos não-convencionais. Os usuários são predominantemente mulheres, brancas, jovens, donas de casa, católicas, com o ensino fundamental incompleto e renda familiar em torno de seis salários mínimos. Residem, em sua maioria, no Distrito Federal, dispendo de condições de moradia satisfatórias.

A doenças que predominaram foram o câncer de mama e os linfomas. A fitoterapia foi a prática não-convencional mais utilizada e a indicação de terceiros foi o fator preponderante para o uso da medicina não-convencional.

A maioria dos pacientes que fez uso da medicina não-convencional não abandonou o tratamento convencional. Entretanto, 55% dos usuários não informaram à equipe médica que faziam uso desse tipo de tratamento. A quase totalidade dos usuários não recebeu quaisquer esclarecimentos em relação à medicina não-convencional, mas demonstrou desejo de ter orientação médica a respeito.

Com base na experiência adquirida em nossa pesquisa consideramos que é importante, para a formação dos alunos de ciências da saúde, a introdução de uma disciplina em que se ministrem os fundamentos das terapias não-convencionais.

Los autores no manifiestan conflictos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Shmueli A, Shuval J. Use of complementary and alternative medicine in Israel: 2000 vs. 1993. *Isr Med Assoc J.* 2004;6:3-8.
2. Rafferty AP, Mcgee HB, Miller CE, Reyes M. Prevalence of complementary and alternative medicine use: state specific estimates from the 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Am J Public Health* 2002;92:1598-600.
3. Del Giglio A. Câncer: introdução ao seu estudo e tratamento. São Paulo: Pasqualin; 1996.
4. Von Gruenigen VE, Hopkins MP. Alternative medicine in gynecologic oncology: a case report. *Gynecol Oncol* 2000;77:190-2.
5. Fletcher DM. Unconventional cancer treatments: professional, legal, and ethics issues. *Oncol Nurs Forum* 1992;19:1351-4.
6. Söllner W, Maislinger S, De Vries A, Steixner E, Rumpold G, Lukas P. Use of complementary and alternative medicine by cancer patients is not associated with perceived distress or poor compliance with standard treatment but with active coping behavior. *Cancer* 2000;89:873-80.
7. Moore G. Woman and cancer: a gynecologic oncology nursing perspective. Available from: [www.cancersource.com](http://www.cancersource.com).
8. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. *JAMA* 1998;280:1569-75.
9. Bendazolli WS. Fitomedicamentos: perspectivas de resgate de uma terapia histórica. *Mundo Saúde* 2000;24:123-6.
10. Brandão MGL, Freire N, Vianna-Soares CD. Vigilância de fitoterápicos em Minas Gerais: verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camomila. *Cad Saúde Pública* 1998;14:613-6.
11. Batistic MA, Auricchio MT, Hoppen VR, Yamashita IY. Verificação da qualidade e identidade de chás medicinais. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1989;49:45-9.
12. Houts PS, Hermann JF. Educational needs related to complementary and alternative therapies. *Cancer Pract* 1999;7:262-5.



## **RADIACION Y HETEROGENEIDAD DE LA POBLACION COMO CAUSA DE NEOPLASIAS EN NIÑOS**



Columnista Experto de SIIC  
**Dra. Heather Dickinson**

Principal Research Associate. Specialization field Medical statistics

### **Antecedentes**

En 1983 un programa regional de televisión llamó la atención por primera vez sobre un grupo de leucemias y linfomas infantiles en Seascale, pueblo cercano al complejo nuclear de Sellafield, que había comenzado sus actividades aproximadamente en 1950 (figura 1).<sup>1</sup> Dicho grupo comenzó a ser motivo de gran interés público y de investigación científica amplia.<sup>2,3</sup> Se confirmó que desde 1950, la incidencia de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños de Seascale había sido 10 veces superior a la esperada de acuerdo con los datos nacionales, aunque el concepto de que el exceso de casos podría haber sido causado por las descargas de material radioactivo provenientes de Sellafield, no fue confirmado por estudios radiológicos detallados.<sup>2,3</sup> En 1990, Gardner y col. informaron los resultados de un estudio de casos y controles sobre leucemias y linfomas entre personas jóvenes nacidas y diagnosticadas en el oeste de Cumbria.<sup>5</sup> Concluyeron que la exposición de los padres a la radiación ionizante externa cuando estaban empleados en Sellafield, fue un factor de riesgo en la aparición de dichas leucemias y linfomas no Hodgkin en los niños que habían concebido, y que ese efecto podría explicar los casos observados en Seascale. Los resultados de ese estudio, en el sentido de que la irradiación preconcepcional paterna (IPP) podría afectar la salud de los niños posteriormente concebidos, produjeron gran inquietud y estimularon la realización de muchas más investigaciones, incluido nuestro programa.



Figura 1. El condado de Cumbria, en el noroeste de Inglaterra. Esta figura muestra datos de un mapa digital Bartholomew, provisto por Bartholomew Ltd., utilizado con autorización.

Luego de comenzado nuestro trabajo, otros investigadores publicaron importantes explicaciones potenciales, las que pudimos evaluar dentro de nuestro programa de investigación. Kinlen sugirió que el gran número de leucemias en Seascale pudo haberse debido a la heterogeneidad de la población del lugar.<sup>6</sup> Postuló que la mezcla de sus habitantes, provenientes de distintas zonas, al traer tanto infecciones como individuos susceptibles, podría incrementar la incidencia de leucemia infantil y linfoma no Hodgkin. En una serie de estudios en áreas rurales, con niveles inusualmente elevados de migración interna, este autor demostró que los niños que vivían en esas áreas tenían riesgo aumentado de leucemia y linfoma no Hodgkin y que ese efecto era más notorio entre los niños pequeños.<sup>7</sup> El *Health and Safety Executive* (HSE) informó los hallazgos de un estudio de casos y controles de todas las neoplasias entre los niños de los hombres empleados en Sellafield, en relación con una amplia gama de exposiciones ocupacionales y características demográficas posibles.<sup>8,9</sup> Llegó a la conclusión de que existía relación entre la IPP y el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin, aunque se observó solamente entre los niños nacidos en Seascale.

### Programa de trabajo

Consideramos los efectos posibles de la IPP sobre el riesgo de leucemia, linfoma no Hodgkin<sup>10,11</sup> y tumores sólidos.<sup>12</sup> En respuesta al trabajo de Kinlen, también llevamos a cabo investigaciones independientes sobre los posibles efectos de la mezcla de habitantes para el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños nacidos en Cumbria; en respuesta al informe del HSE evaluamos el efecto de que el lugar de nacimiento fuera o no Seascale.

También estudiamos la relación entre la IPP y el índice entre niños y niñas en el momento del nacimiento,<sup>13</sup> junto con el riesgo de mortinatos,<sup>14-16</sup> aunque los hallazgos de esos estudios no se presentan en esta revisión.

### Métodos

Utilizamos un diseño de estudio de cohorte sólido para evitar las desviaciones a las que están sometidos los estudios de casos y controles. La cohorte incluyó los 274 170 niños nacidos en Cumbria entre 1950 y 1991, seguidos hasta la edad de 25 años o fines de 1991, lo cual extendió los límites temporales y geográficos de más allá de los del estudio de Gardner y col.<sup>5</sup> Dentro de esta cohorte, empleamos un método coherente: inicialmente comparamos el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin y tumores sólidos entre los 9 859 niños cuyos padres eran trabajadores de la industria nuclear en Sellafield en el momento de su concepción, con el riesgo entre los 256 851 niños cuyos padres nunca habían trabajado en Sellafield. De esta manera investigamos si, entre los niños de esos trabajadores, esos riesgos se incrementaban en relación con el aumento de la dosis de radiación externa que los padres recibieron antes de la concepción (excluimos 2 pequeñas cohortes: los niños de trabajadores que no pertenecían a la industria nuclear de Sellafield y los niños cuyos padres comenzaron a trabajar en Sellafield luego de haber concebido). Tuvimos en cuenta los posibles efectos de las variables demográficas a nivel de cada niño en forma individual (sexo, orden de nacimiento, nacimiento único o múltiple, nivel social de los padres, movilidad parental, período de tiempo del nacimiento), y también los factores de confusión de la heterogeneidad de los habitantes a nivel comunitario.

Consideramos el riesgo en relación con todas las exposiciones a la radiación conocidas, tanto externas como internas. *British Nuclear Fuels PLC* proveyó los datos de dosimetría: para cada padre, la dosis total de radiación ionizante externa hasta el momento de la concepción se estimó a partir de las sumas anuales de las dosis registradas prospectivamente en sus dosímetros personales (*film badges*). Se emplearon los datos de los análisis de orina para identificar los niños cuyos padres fueron evaluados por la exposición a uranio natural, a plutonio y a productos de fisión antes de la concepción; estos niños fueron comparados con aquellos cuyos padres eran empleados en Sellafield pero no fueron monitoreados.

Utilizamos modelos lineales generalizados, tanto ajustados como no ajustados para las variables demográficas para comparar el riesgo en los niños de los trabajadores de la industria nuclear y otros niños nacidos en Cumbria, y entre los niños de trabajadores de la industria nuclear, para estimar las tendencias del riesgo con el incremento de la dosis de radiación externa.

### Hallazgos

Al comparar los detalles de los niños nacidos en Cumbria con los detalles de los informes sobre neoplasias en los registros nacionales y regionales pediátricos identificamos 31 casos entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear y 532 casos entre aquellos cuyos padres no nunca habían trabajado en Sellafield.

Encontramos que las pequeñas áreas con mayores niveles de heterogeneidad de población presentaban también los índices más altos de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños allí

nacidos (índice de relación para la tendencia desde los niveles más bajos hasta los más altos para la heterogeneidad de la población = 11.7, 95% IC: 3.2-43).<sup>17</sup> Aun luego de considerar la heterogeneidad de los habitantes en la comunidad, los niños cuyos padres habían nacido fuera de Cumbria tuvieron el doble de riesgo (índice de relación = 1.9, 95% IC: 1.0-3.3). La asociación con la heterogeneidad de la población fue mayor en los niños de menos de 7 años. La heterogeneidad de la población podría ser tomada en cuenta para el grupo de Seascale, aunque no excluye la posibilidad de otros factores.

Los niños de los trabajadores de la industria nuclear tuvieron el doble de riesgo para leucemia y linfoma no Hodgkin en comparación con los otros niños nacidos en Cumbria (índice de relación = 1.9, 95% IC: 1.0-3.1,  $p = 0.05$ ), en parte debido a que los trabajadores de la industria nuclear que vivían en Seascale se movilizaban mucho más que los otros padres de Cumbria. Entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear, el riesgo de leucemia y de linfoma no Hodgkin se incrementó significativamente cuando aumentó la IPP externa (índice de relación por 100 mSv = 1.6, 95% IC: 1.0-2.2,  $p = 0.05$ ), aunque no encontramos evidencia de que la IPP se confundiera estadísticamente con la heterogeneidad de la población. Debido a que la respuesta a la dosis dentro y fuera de Seascale no fue significativamente diferente (índice de relación por 100 mSv = 2.0, 95% IC: 1.0-3.1,  $p = 0.05$  y 1.5, 95% IC: 0.7-2.3,  $p = 0.26$  respectivamente;  $p$  de la interacción = 0.45), no pudimos excluir la posibilidad de un efecto de la IPP fuera de Seascale. Concluimos afirmando que, si bien una importante cantidad de casos de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear son probablemente debidos a la heterogeneidad de sus habitantes, algunos pueden deberse a la IPP.<sup>11</sup>

Los niños de los trabajadores de la industria nuclear tuvieron 50% más de riesgo de presentar tumores sólidos que los otros niños nacidos en Cumbria (índice de relación = 1.5, 95% IC: 0.9-2.4,  $p = 0.09$ ), lo que no fue estadísticamente significativo y fue explicado parcialmente por las diferentes pautas de migración entre los trabajadores de la industria nuclear y otros padres de Cumbria.<sup>12</sup> El riesgo de presentar estadios avanzados en la presentación de los tumores sólidos (todos los tumores excepto los de médula ósea y cerebro, enfermedad de Hodgkin y tumores específicos de sexo) fue mayor entre los niños cuyos padres eran recién llegados al área, y entre los trabajadores de la industria nuclear se incluían mayor cantidad de recién llegados que entre otros padres de Cumbria. Entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear, la exposición ocupacional de los padres a la radiación externa antes de la concepción no fue factor de riesgo en la presentación de dichos tumores.

No se observó aumento significativo en el riesgo de neoplasias para ninguno de los grupos de diagnósticos preespecificados, entre los niños cuyos padres fueron evaluados para la presencia de plutonio o de productos de fisión antes de la concepción (4 880 y 2 165 niños, respectivamente). Los niños cuyos padres fueron analizados para la exposición al uranio natural no tuvieron incremento del riesgo de tumores sólidos, aunque presentaron aumento del riesgo para leucemia y linfoma no Hodgkin, aun luego del ajuste en la IPP externa (índice de relación ajustada = 2.9, 95% IC: 0.6-9.8,  $p = 0.15$ , basado en 3 casos entre 667 niños); estos hallazgos pueden ser debidos al efecto de confusión estadística de la exposición a la radiación externa y al uranio interno, o al azar, más que a un efecto real.

## Discusión

### *Heterogeneidad de la población*

Confirmamos los resultados de Kinlen<sup>7</sup> –en el sentido de que la heterogeneidad de la población incrementa el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin en la infancia– pero en una población diferente. Nuestro estudio estimó que el aumento del riesgo sería mucho mayor que el que se había pensado previamente, posiblemente debido a que consideramos que la exposición a la mezcla de habitantes cercana al momento del nacimiento sería un momento más crítico que en etapas posteriores de la vida, y posiblemente debido a que tenemos estimaciones precisas de las poblaciones nacidas en pequeñas áreas. Recientemente se relacionaron los altos índices de leucemia infantil alrededor de la planta reprocesadora nuclear de La Hague, en el norte de Francia, con la heterogeneidad de los habitantes.<sup>18</sup> Al igual que en nuestro estudio, el riesgo fue mayor para los niños más pequeños. De la misma manera que en Sellafield, dicha instalación atrajo un flujo continuo de trabajadores de la industria nuclear y de la construcción hacia una zona rural aislada durante un período de varias décadas.<sup>19</sup>

Por el contrario, nuestro hallazgo de asociación entre la movilidad parental y el riesgo de presentar tumores sólidos no fue confirmado en otras poblaciones<sup>20</sup> y puede haber constituido un hallazgo al azar o una consecuencia de la confusión estadística con una exposición no determinada.

### *Irradiación preconcepcional paterna*

Al igual que nosotros, otros investigadores tampoco encontraron asociación alguna entre la IPP y el

riesgo de tumores sólidos.<sup>5,21,22</sup> Sin embargo, el debate sobre una posible asociación entre la IPP y el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin continúa sin resolverse. Si bien utilizamos una cohorte en lugar de un diseño para casos y controles, y estudiamos un área mayor durante un período de tiempo más prolongado, nuestros hallazgos no fueron diferentes de los de Gardner y col., ya que 10 de los 13 casos de leucemia y linfoma no Hodgkin en niños de trabajadores de la industria nuclear en nuestro estudio estaban también incluidos en el estudio de Gardner.<sup>5</sup> Cuando excluimos los casos de Gardner, la respuesta a la dosis permaneció elevada en forma no significativa, basada en 3 casos.

#### *Estudio del HSE*

Nuestros hallazgos no fueron coincidentes con los del estudio de casos y controles del HSE, que concluyó que la asociación estadística entre el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin y la IPP estuvo limitada a los niños nacidos en Seascale, en donde la relación entre la dosis y la respuesta fue extremadamente alta y muy significativa.<sup>8,9</sup> Por el contrario, nuestro estudio de cohorte de nacimiento, que investigó ampliamente los mismos casos, concluyó que la relación entre la dosis y la respuesta fue mucho menor y no estuvo limitada a Seascale.<sup>10</sup> Por lo tanto llevamos a cabo una comparación detallada del diseño, de los datos y de los análisis de los dos estudios.<sup>23</sup> En la interpretación, el HSE puso su mayor énfasis en el análisis de cuáles dosis de PPI tratadas fueron categóricas (4 categorías). Por el contrario, nuestra interpretación confió en el análisis de la dosis como variable continua, ya que los análisis categóricos no tuvieron en cuenta la información detallada acerca de la distribución conocida de la dosis dentro de las categorías.

La distribución de la descendencia a lo largo de los años, de acuerdo con categorías de dosis y lugar de nacimiento (dentro o fuera de Seascale), fue muy diferente entre el estudio del HSE y en los niños de los trabajadores de la industria nuclear en nuestro estudio. El estudio del HSE se basó en una muestra de 179 controles, mientras que el nuestro estuvo basado en los 9 859 nacimientos entre los trabajadores de la industria nuclear. En particular, si bien ninguno de los ensayos tuvo casos superiores a 200 mSv, el estudio de Cumbria tenía 512 controles (4% personas/año) en esa gama de dosis, mientras que el del HSE no tenía ninguno. Además, el estudio del HSE excluyó un caso con altas dosis nacido fuera de Seascale en 1988. Estas diferencias produjeron que la relación entre dosis y respuesta estimada fuera mayor dentro de Seascale y menor fuera del pueblo (*odds ratio* por 100 mSv = 40.5, 95% IC: 6.3-263,  $p \leq 0.001$  y 0.6, 95% IC: 0.2-2.3,  $p = 0.44$ , dentro y fuera de Seascale, respectivamente, de acuerdo con los análisis por categorías), que la estimada en el estudio de Cumbria (índice de relación por 100 mSv = 2.0, 95% IC: 1.0-3.1,  $p = 0.05$  y 1.5, 95% IC: 0.7-2.3,  $p = 0.26$  dentro y fuera de Seascale, respectivamente, basados en dosis continuas). En general, creemos que los resultados de nuestro estudio de cohorte son más firmes que los del estudio de control de casos del HSE.

#### *El séptimo informe COMARE*

El *United Kingdom government Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment* (COMARE) recientemente actualizó su revisión acerca de los datos, tanto para los estudios en animales como en humanos, para la asociación entre la IPP y el riesgo de neoplasias en los descendientes.<sup>24</sup> Concluyó que los efectos carcinogénicos de la IPP habían sido demostrados en ratones hembra,<sup>25-28</sup> aunque la variación sustancial entre las fuentes y la magnitud del efecto no fue suficiente para tomar en cuenta las asociaciones informadas en el grupo de trabajo de Sellafield.

Incluyó también tres estudios epidemiológicos importantes que fueron publicados poco antes de que fuera completado nuestro ensayo. El *Record Linkage Study* fue un estudio de casos y controles en Inglaterra, Escocia y Gales que identificó los padres de niños que habían presentado neoplasias, con niños controles compatibilizados.<sup>22</sup> Se emplearon técnicas de codificación para determinar cuáles de esos padres eran incluidos en el Registro Nacional de Trabajadores de la Industria Nuclear, y el estudio consideró ampliamente los mismos casos que los nuestros. Coincidentemente con nuestros hallazgos, se informó riesgo aumentado de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear. Sin embargo, cuando se excluyeron los casos de Gardner, no se encontró asociación con la IPP. En el *Nuclear Industry Families Study* se identificaron por medio de un cuestionario postal los niños de 36 050 hombres y mujeres empleados en la industria nuclear en el Reino Unido entre 1993 y 1996.<sup>21</sup> Este ensayo incluyó casos de neoplasias identificadas durante la última parte de nuestro estudio, pero no los primeros casos que tendieron a tener dosis mayores de IPP. En general, encontraron asociación significativa entre IPP y riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin que desapareció cuando se excluyeron los casos nacidos en Cumbria. El *Three Site Study* fue un estudio de casos y controles de 233 casos de neoplasias infantiles en tres instalaciones del *Department of Energy* de los EE.UU.<sup>29</sup> Para su análisis en relación con la IPP, los casos se compararon con niños controles cuyos padres habían trabajado en una de las instalaciones antes de que el niño fuera concebido. El riesgo relativo para leucemia

en relación con la IPP fue mayor a 1 solamente entre los niños cuyos padres trabajaron en un lugar (Hanford) y dicha estimación tuvo un gran intervalo de confianza (riesgo relativo por 100 mSv = 1.93, 95% IC: < 0.01-29). Sin embargo, en general los casos y los controles tuvieron una dosis promedio de 1 mSv, mucho menor que la dosis promedio de 58 mSv en los estudios de Sellafield.<sup>30</sup> En el Reino Unido se encontró sólo asociación entre la IPP y el riesgo de leucemia entre los descendientes, en aquellos análisis que incluyeron los trabajadores de Sellafield, posiblemente debido a que otros trabajadores ocupacionalmente expuestos tuvieron muchas menores exposiciones que los de Sellafield. El COMARE concluyó que la explicación para el grupo de Seascale continúa siendo incierta, y que podría estar relacionada con factores del estilo de vida tales como la heterogeneidad de sus habitantes.

Los trabajadores de Sellafield recibieron alta exposición a la radiación en comparación con otros de la industria nuclear. Además, las dosis recibidas por los empleados de Sellafield, especialmente en las décadas de 1960 y 1970, fueron considerablemente mayores que las dosis de radiación a las que actualmente están expuestos los empleados. El poder de un estudio para detectar un efecto depende del número de individuos y de la distribución de la exposición entre ellos; estudios importantes y con personas más expuestas probablemente detectarán algún efecto, si es que éste existe. Debido a la falta de estudios en grupos de trabajadores de la industria nuclear con exposiciones colectivas similares a las de Sellafield, podría ser imposible efectuar una evaluación informativa independiente de la relación entre la IPP y el riesgo de leucemia infantil.

## Actualizaciones

### *Niños sobrevivientes a la bomba atómica*

Los únicos otros estudios sobre los efectos hereditarios de la exposición a la radiación en humanos en escala similar a la de nuestros ensayos son los de los niños de sobrevivientes de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki. Un estudio reciente evaluó la mortalidad en los niños nacidos entre 1 mes y 38 años luego de los bombardeos, que tenían 1 o ambos padres en Hiroshima o Nagasaki en el momento de dicho bombardeo y el nacimiento de los niños.<sup>31</sup> Ese ensayo encontró que el índice de muertes por neoplasias, tanto antes como después de los 20 años de edad, no fue mayor entre los niños de los padres expuestos (ya fuera el padre o la madre) que entre los otros individuos, y que la mortalidad no aumentó con el incremento de la dosis. De todas maneras, los autores concluyen señalando que un aumento de la mortalidad por neoplasias entre los niños de padres expuestos no puede excluirse en el momento actual.

Mientras que esos niños tenían exposiciones más altas que los niños de los trabajadores de la industria nuclear de Sellafield en términos de dosis colectiva, el número de descendientes que informaron tener IPP mayores de 10 mSv fue menor. Por varias razones, la comparación directa de los estudios de estas cohortes es dificultosa. El estudio japonés tuvo en cuenta la mortalidad por neoplasias, mientras que los nuestros consideraron la incidencia de dichas neoplasias. La dosis de radiación preconcepcional estimada para los empleados de Sellafield se determinó prospectivamente empleando dosímetros utilizados por los trabajadores y cambiados aproximadamente una vez por mes, mientras que las dosis estimadas para los sobrevivientes de la bomba atómica fueron calculadas retrospectivamente a partir de los informes acerca de la posición del sobreviviente en el momento del bombardeo. Las dosis en los empleados de Sellafield se acumularon continuamente a lo largo de varios años, mientras que las dosis en los sobrevivientes del bombardeo atómico se asume que fueron recibidas dentro de los primeros 100 segundos, y que por lo tanto pueden haber tenido efectos diferentes. Los empleados de Sellafield estaban todos en edad reproductiva cuando fueron irradiados, mientras que algunos de los sobrevivientes de la bomba atómica eran prepúberes en 1945. Por estas razones, es difícil extraer cualquier conclusión científica valedera a partir de los estudios de descendientes de sobrevivientes de los bombardeos atómicos.

### *Mecanismos genéticos*

Existen cada vez más datos sobre un índice de mutación de células germinales entre los padres expuestos directamente a la radiación ionizante y a una cantidad de mutágenos químicos. La radiación puede también tener efecto directo sobre la estabilidad del genoma, que es transmitido a través de las células germinales de los padres irradiados hacia sus descendientes, los que presentan elevados índices de mutación.<sup>32,33</sup>

## Conclusiones

La evidencia proveniente de muchas poblaciones diferentes confirma una asociación importante entre la exposición a la heterogeneidad de la población y el incremento del riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin infantil, especialmente entre los niños pequeños. El grupo de niños con leucemias y linfomas no Hodgkin de Seascale se cree que probablemente es debido a esa

heterogeneidad desus habitantes, aunque la irradiación preconcepcional paterna puede también jugar algún papel. Si bien los niños de los trabajadores de la industria nuclear en Sellafield tenían aumento del riesgo de presentación de tumores sólidos, en comparación con los otros niños nacidos en Cumbria, la mayor parte de ese exceso pudo explicarse por la movilidad parental. Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cutler J. Windscale, the nuclear laundry. Yorkshire Television. 1983.
2. Black D. Report of the Independent Advisory Group. Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria. London: HMSO, 1984.
3. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Fourth report. The incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: further studies and an update of the situation since the publication of the Black Advisory group in 1984. Department of Health, London, 1996.
4. Draper GJ, Stiller CA, Cartwright RA, et al. Cancer in Cumbria and in the vicinity of the Sellafield nuclear installation, 1963-1990. *BMJ* 1993;306:89-94.
5. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990;300:423-434.
6. Kinlen LJ. Can paternal preconceptional radiation account for the increase of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in Seascale? *BMJ* 1993;306:1718-1721.
7. Kinlen LJ. Infection, childhood leukaemia and the Seascale cluster. *Radiological Protection Bulletin* 2000;226:9-18.
8. HSE. Investigation of leukaemia and other cancers in the children of male workers at Sellafield. Sudbury, UK: HSE Books, 1993.
9. HSE. Investigation of leukaemia and other cancers in the children of male workers at Sellafield: Review of results published in October 1993. Sudbury, UK: HSE Books, 1994.
10. Dickinson HO, Parker L. Leukaemias and non-Hodgkin's lymphoma in children of Sellafield male radiation workers. *International Journal of Cancer* 2002;99:437-444.
11. Dickinson HO, Parker L. Leukaemias and non-Hodgkin's lymphoma in children of male Sellafield radiation workers (Letter). *International Journal of Cancer* 2002;101:100.
12. Dickinson HO, Parker L, Salotti J, et al. Paternal preconceptional irradiation, population mixing and solid tumours in the children of radiation workers. *Cancer Causes and Control* 2002;13:183-189.
13. Dickinson HO, Parker L, Binks K, et al. The sex ratio of Cumbrian children in relation to paternal preconceptional radiation dose: a study in Cumbria, Northern England. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:645-652.
14. Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, et al. Stillbirths among the offspring of male radiation workers at the Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet*, 1999;354:1407-1414.
15. Parker L, Craft AW, Pearce MS, et al. Stillbirths among offspring of male radiation workers - Reply *Lancet*, 2000;355:493.
16. Pearce MS, Dickinson HO, Aitkin M, et al. Stillbirths among the offspring of male radiation workers at the Sellafield nuclear reprocessing plant: detailed results and statistical aspects. *Journal of the Royal Statistical Society A* 2002;165:523-548.
17. Dickinson HO, Parker L. Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *British Journal of Cancer* 1999;81:141-151.
18. Boutou O, Guizard AV, Slama R, et al. Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *British Journal of Cancer* 2002;87:740-745.
19. Kinlen LJ, Dickson M, Stiller CA Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site *BMJ* 1995;310:763-768.
20. Nyari TA, Dickinson HO, Hammal DM, Parker L. Childhood solid tumours in relation to population mixing around the time of birth. *British Journal of Cancer* 2003;88:1370-1374.
21. Roman E, Doyle P, Maconochie N et al. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *BMJ* 1999;318:1443-1450.
22. Draper GJ, Little MP, Sorahan T et al. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ* 1997;315:1181-1188.
23. Dickinson HO, Hodgson JT, Parker L. Comparison of HSE and Cumbrian birth cohort studies of risk of leukaemia/non-Hodgkin's lymphoma in relation to paternal preconceptional irradiation. *Journal of Radiological Protection* 2003;23:385-403.
24. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh report. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children: a review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children. National Radiological Protection Board, Didcot, 2002.
25. Cattenach BM, Papworth D, Patrick G et al. Investigation of lung tumour induction in C3H/HeH mice, with and without tumour promotion with urethane, following paternal X-irradiation. *Mutation Research* 1998;403:1-12.
26. Daher A, Varin M, Lamontagne Y et al. Effect of pre-conceptional external or internal irradiation of N5 male mice and the risk of leukaemia in their offspring. *Carcinogenesis* 1998;19:1553-1558.
27. Mohr U, Dasenbrock C, Tillman T, et al. Possible carcinogenic effects of X-rays in a transgenerational study with CBA mice. *Carcinogenesis* 1999;20:325-332 .
28. Lord BI, Woolford LB, Wang L, et al. Tumour induction by methylNitroso-urea following preconceptional paternal

Colección Trabajos Distinguidos, Serie Oncología, Volumen 16, Número 4  
contamination with plutonium-239. Br J Cancer 1998;78:301-11.

29. Sever LE, Gilbert ES, Tucker K, et al. Epidemiological evaluation of childhood leukaemia and paternal exposure to ionizing radiation. Final report dated 9 October 1997, Centers for Disease Control, Cooperative Agreement U50/CCU012545-01.
30. Parker L, Smith J, Dickinson H, et al. The creation of a database of children of workers at a nuclear facility: an exercise in record linkage. Applied Occupational and Environmental Hygiene 1997;12:40-45.
31. Izumi S, Suyama A, Koyama K. Radiation-related mortality among offspring of atomic bomb survivors: a half century of follow-up International Journal of Cancer 2003;107:292-297.
32. Dubrova YE. Radiation-induced transgenerational instability. Oncogene 2003;22:7087-7093.
33. Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. Radiation Research 2003;159:581-596.

---

Trabajos Distinguidos, Oncología , integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación Médica  
Continuada