

## **Dados epidemiológicos e os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos para o desenvolvimento de câncer de células renais**

Epidemiological data and intrinsic and extrinsic risk factors for the development of renal cell cancer

Datos epidemiológicos y factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos para el desarrollo de cáncer de células renales

Recebido: 21/03/2022 | Revisado: 28/03/2022 | Aceito: 02/04/2022 | Publicado: 09/04/2022

### **João Victor Carvalho da Paz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1079>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [victor.heiwal2@gmail.com](mailto:victor.heiwal2@gmail.com)

### **Alexandre Augusto Gomes Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8703-0290>  
Universidade Federal do Pernambuco, Brasil  
E-mail: [alexandreaga@gmail.com](mailto:alexandreaga@gmail.com)

### **Beatriz da Cruz Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7654-0244>  
Florida Atlantic University, EUA  
E-mail: [bealvesbea@gmail.com](mailto:bealvesbea@gmail.com)

### **Daniel de Brito Pontes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2212-4752>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [Danielpontes36@gmail.com](mailto:Danielpontes36@gmail.com)

### **Luís Carlos Machado e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-2344>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [luisasilva@outlook.com](mailto:luisasilva@outlook.com)

### **Gorge Júlio Dantas Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0356-0487>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [juliodantas246@gmail.com](mailto:juliodantas246@gmail.com)

### **Carleany Almeida dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7453-6524>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [carleanyalmeida@gmail.com](mailto:carleanyalmeida@gmail.com)

### **Ana Paula Beatriz Mendes Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3040-1804>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [anna\\_paula\\_beatriz@hotmail.com](mailto:anna_paula_beatriz@hotmail.com)

### **Lucas Frota Beckman**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2790-0311>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [lfbeckman2013@gmail.com](mailto:lfbeckman2013@gmail.com)

### **Vinícius Santos Mendes Restier**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-7664>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [v.mendes.restier@outlook.com](mailto:v.mendes.restier@outlook.com)

### **Igor Penha Paz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1145-705X>  
Universidade Federal do Pará, Brasil  
E-mail: [igor.penhapaz@hotmail.com](mailto:igor.penhapaz@hotmail.com)

### **Andressa Carvalho Murada de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7494-7027>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [andressacarvalhomsousa@gmail.com](mailto:andressacarvalhomsousa@gmail.com)

### **Camila Melo de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3952-7398>  
Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis, Brasil  
E-mail: [Milamelof@gmail.com](mailto:Milamelof@gmail.com)

### **Viviane Samantha Costa Mendes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5138-4302>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [vivas\\_mendes@hotmail.com](mailto:vivas_mendes@hotmail.com)

**Ana Luiza Leão Madeira de Assis**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1776-4766>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [luizza\\_leao@hotmail.com](mailto:luizza_leao@hotmail.com)

### Resumo

**Introdução:** O câncer renal parenquimatoso em adultos corresponde de 2% a 3% de todas as neoplasias malignas, acometendo anualmente 30.000 Norte-Americanos e matando 12.000 ao ano. No Brasil, a incidência desta neoplasia varia de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes/ ano nas áreas mais industrializadas, com taxas menores em regiões menos desenvolvidas. **Metodologia:** A plataforma de busca nos seguintes sites: SciELO, Google acadêmico, International Brazilian Journal of Urology, The Journal of Urology, PUBLAB e o PUBMED. Os descritores foram: “Carcinoma de Células Renais”; “Neoplasias Renais”; “Fatores de Risco”, “Aplicações da Epidemiologia” e “Tabagismo”. **Resultado e Discursão:** O aumento da incidência de câncer de rim foi relatado na maioria dos países nas últimas três décadas, mas os dados são limitados para a avaliação das tendências de câncer de células renais e de pelve renal separadamente. Com exceção do tabagismo e do uso de analgésicos contendo fenacetina, poucos fatores de risco são estabelecidos para câncer de pelve renal. Desde o final da década de 1960, a fenacetina tornou-se geralmente indisponível na maioria dos países industrializados e acabou sendo banida dos mercados. O restante desta revisão, portanto, concentra-se nos fatores de risco para câncer de células renais. **Conclusão:** Em conjunto com os esforços do consórcio em reunir dados detalhados de exposição e amostras biológicas de estudos epidemiológicos bem projetados, essas tecnologias inovadoras prometem novas descobertas sobre os determinantes genéticos e como sua interação com o ambiente pode influenciar a etiologia do câncer de células renais.

**Palavras-chave:** Carcinoma de Células Renais; Neoplasias renais; Fatores de risco; Aplicações da Epidemiologia; Tabagismo.

### Abstract

**Introduction:** Parenchymal kidney cancer in adults accounts for 2% to 3% of all malignant neoplasms, affecting 30,000 North Americans annually and killing 12,000 a year. In Brazil, the incidence of this neoplasm varies from 7 to 10 cases per 100,000 inhabitants/year in more industrialized areas, with lower rates in less developed regions. **Methodology:** The search platform on the following sites: SciELO, Google academic, International Brazilian Journal of Urology, The Journal of Urology, PUBLAB and PUBMED. The descriptors were: “Renal Cell Carcinoma”; “Renal Neoplasms”; “Risk Factors”, “Applications of Epidemiology” and “Smoking”. **Outcome and Discussion:** Increased incidence of kidney cancer has been reported in most countries over the past three decades, but data are limited for assessing trends in renal cell and renal pelvis cancers separately. With the exception of smoking and the use of phenacetin-containing analgesics, few risk factors are established for cancer of the renal pelvis. Since the late 1960s, phenacetin has become generally unavailable in most industrialized countries and eventually banned from markets. The remainder of this review, therefore, focuses on risk factors for renal cell cancer. **Conclusion:** In conjunction with the consortium's efforts to gather detailed exposure data and biological samples from well-designed epidemiological studies, these innovative technologies promise new insights into genetic determinants and how their interaction with the environment can influence the etiology of renal cell cancer.

**Keywords:** Renal Cell Carcinoma; Renal neoplasms; Risk factors; Applications of epidemiology; Smoking.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de riñón parenquimatoso en adultos representa del 2% al 3% de todas las neoplasias malignas, afecta a 30.000 norteamericanos anualmente y mata a 12.000 al año. En Brasil, la incidencia de esta neoplasia varía de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes/año en las áreas más industrializadas, con tasas menores en las regiones menos desarrolladas. **Metodología:** La plataforma de búsqueda en los siguientes sitios: SciELO, Google académico, International Brazilian Journal of Urology, The Journal of Urology, PUBLAB y PUBMED. Los descriptores fueron: “Carcinoma de Células Renales”; “Neoplasias Renales”; “Factores de Riesgo”, “Aplicaciones de la Epidemiología” y “Tabaquismo”. **Resultado y discusión:** Se ha informado una mayor incidencia de cáncer de riñón en la mayoría de los países durante las últimas tres décadas, pero los datos son limitados para evaluar las tendencias en los cánceres de células renales y de pelvis renal por separado. Con la excepción del tabaquismo y el uso de analgésicos que contienen fenacetina, se han establecido pocos factores de riesgo para el cáncer de pelvis renal. Desde fines de la década de 1960, la fenacetina generalmente no está disponible en la mayoría de los países industrializados y finalmente se prohibió en los mercados. Por lo tanto, el resto de esta revisión se centra en los factores de riesgo del cáncer de células renales. **Conclusión:** junto con los esfuerzos del consorcio para recopilar datos de exposición detallados y muestras biológicas de estudios epidemiológicos bien diseñados, estas tecnologías innovadoras prometen nuevos conocimientos sobre los determinantes genéticos y cómo su interacción con el medio ambiente puede influir en la etiología del cáncer de células renales.

**Palabras clave:** Carcinoma de Células Renales; Neoplasias renales; Factores de riesgo; Aplicaciones de la epidemiología; Tabaquismo.

## 1. Introdução

Após mais de duas décadas de taxas crescentes, nos últimos anos a incidência total de câncer de rim em todo o mundo mostrou sinais de estabilização, ou mesmo diminuição. Em adultos, o câncer de rim consiste em carcinoma de células renais (CCR), a forma predominante, e carcinoma de células transicionais renais (CCTR); esses tipos surgem principalmente no (parênquima) renal e na pelve renal, respectivamente. Embora as tendências temporais por tipo de câncer renal não estejam bem estabelecidas em todo o mundo, a incidência de (CCR) nos EUA continuou a aumentar, principalmente para tumores em estágio inicial, enquanto a de (CCTR) diminuiu e as taxas totais de mortalidade por câncer renal se estabilizaram. A estabilização das taxas de mortalidade por câncer renal também foi relatada na Europa. (WHO, 2018).

Essas tendências são consistentes com relatos de diagnósticos incidentais crescentes e uma mudança para baixo no estágio e tamanho do tumor em séries clínicas. A mudança na prevalência de fatores de risco conhecidos para (CCR), incluindo tabagismo, obesidade e hipertensão, também provavelmente afetará as tendências de incidência, embora seu impacto relativo possa diferir entre as populações. Evidências acumuladas sugerem um papel etiológico no (CCR) para atividade física, consumo de álcool, exposição ocupacional ao tricloroetileno e alta paridade entre as mulheres, mas são necessárias mais pesquisas sobre os potenciais efeitos causais desses fatores. Acredita-se que fatores genéticos e sua interação com exposições ambientais influenciem o risco de desenvolver (CCR), mas um número limitado de estudos usando abordagens de genes candidatos não produziu resultados conclusivos. Grandes esforços de consórcios empregando tecnologia de varredura de todo o genoma estão em andamento, o que promete novas descobertas na carcinogênese renal. (WHO, 2018).

O câncer de rim em adultos consiste em tumores malignos que surgem do parênquima renal e da pelve renal. Quase todos os cânceres de pelve renal são do tipo de células transicionais, compreendendo menos de 10% dos carcinomas renais microscopicamente confirmados. Os adenocarcinomas surgem principalmente no parênquima renal (*daqui em diante referido como câncer de células renais*), representando mais de 90% dos carcinomas renais. A maioria dos cânceres renais entre crianças é o nefroblastoma (tumor de Wilms), compreendendo cerca de 1,1% de todos os cânceres renais. Esta malignidade não é um foco da revisão atual. (Ervik, 2016).

De longe, a maioria dos carcinomas de células renais com subtipos mais especificados são do tipo de células claras, seguidos pelos tumores papilares e cromóforos. Embora os subtipos histológicos de câncer de células renais tenham demonstrado diferir em características clínicas e determinantes genéticos, os dados epidemiológicos sobre o subtipo de câncer de células renais são escassos e não revelaram padrões consistentes. (WHO, 2010).

## 2. Metodologia

Estudo do tipo revisão sistemática da literatura. Os critérios de inclusão foram: pesquisa em humanos, estudos clínicos, prospectivos e estudos com foco nos aspectos epidemiológicos e nos fatores de risco para o câncer renal. Não houve restrição quanto ao ano de publicação. Não foram incluídos estudos retrospectivos, estudos de revisão, resumos para congresso. Os idiomas considerados foram inglês, português e espanhol.

A plataforma de busca nos seguintes sites: SciELO, Google acadêmico, International Brazilian Journal of Urology, The Journal of Urology, PUBLAB e o PUBMED. Os descritores foram: “Carcinoma de Células Renais”; “Neoplasias Renais”; “Fatores de Risco”, “Aplicações da Epidemiologia” e “Tabagismo”.

Inicialmente foi realizada a leitura de todos os títulos e resumos por dois avaliadores de forma independente. Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados os artigos para a leitura completa. A extração de dados dos artigos consistiu em identificar o ano da publicação, o desenho do estudo, objetivo, escores utilizado, variáveis estudadas e principal resultado.

**Quadro 1.** Estratégia de busca para o estudo.

((("Carcinoma de Células Renais " [All Fields]" " Neoplasias Renais "[All Fields]) Fatores de Risco"[All Fields]) " Tabagismo "[All Fields]) "AND " Aplicações da Epidemiologia "[All Fields]) "

Fonte: Autores.

### 3. Resultado

O aumento da incidência de câncer de rim foi relatado na maioria dos países nas últimas três décadas, mas os dados são limitados para a avaliação das tendências de câncer de células renais e de pelve renal separadamente. As taxas totais de incidência de câncer de rim geralmente aumentaram pelo menos até meados da década de 1990 quando as taxas se nivelaram ou caíram em vários registros na Europa, Oceania, Ásia e Canadá. Em alguns países, como Suécia, Hong Kong e entre os homens no Canadá, o declínio começou mais cedo. Essa observação foi consistente com os padrões observados em alguns países da União Europeia. (Alharthi, 2018).

Nos Estados Unidos, as taxas de incidência de câncer renal total e especificamente de câncer de células renais (parênquima renal) aumentaram consistentemente ao longo do tempo, com os aumentos mais rápidos entre os negros do que os brancos e uma mudança de uma predominância entre os brancos para os negros. As taxas de câncer de pelve renal se estabilizaram ou até diminuíram. Foi demonstrado que os cânceres de células renais estão sendo diagnosticados em um estágio mais precoce e, entre os tumores em estágio I (localizados), há uma mudança para tamanhos de tumor menores. Diagnóstico incidental de alguns tumores pequenos foram documentados e são atribuídos ao uso mais liberal de procedimentos de imagem. (WHO, 2018).

As tendências de incidência de câncer de células renais temporais por estágio no diagnóstico nos Estados Unidos apoiam essa observação, com a maioria dos aumentos ocorre tumores em estágio localizado da doença no momento do diagnóstico. Quando o tamanho do tumor foi examinado, a taxa de aumento na incidência de tumores < 2,0 cm ultrapassou de longe os tumores de tamanhos maiores, seguidos por tumores de 2,0-4,0 cm de tamanho. No entanto, mais modestos aumentos nas taxas de incidência também foram observados para tumores de tamanhos maiores, enquanto as taxas para tumores de tamanho desconhecido diminuíram. O diagnóstico de câncer de células renais em estágio cada vez mais precoce e de menor tamanho pode ter contribuído em parte para o recente nivelamento das taxas de mortalidade por câncer renal nos Estados Unidos e em muitos países da Europa, embora a sobrevivência dos pacientes diagnosticados com tumores de todos os estágios também melhorou ao longo do tempo. (Bassam, 2017).

Com exceção do tabagismo e do uso de analgésicos contendo fenacetina, poucos fatores de risco são estabelecidos para câncer de pelve renal. Desde o final da década de 1960, a fenacetina tornou-se geralmente indisponível na maioria dos países industrializados e acabou sendo banida dos mercados. O restante desta revisão, portanto, concentra-se nos fatores de risco para câncer de células renais. (Agide, 2018).

O tabagismo é considerado um fator de risco causal para câncer de células renais pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer e pelo U.S. (Surgeon General), embora o risco associado ao tabagismo seja relativamente modesto. Em comparação com os que nunca fumaram, o risco aumentou cerca de 50% em homens e 20% em mulheres. Um claro padrão de dose-resposta de risco foi observado com o aumento da quantidade de cigarros fumados. (Aldiab, 2017).

A cessação do tabagismo reduz o risco, mas apenas entre os desistentes de longa data de dez anos ou mais. A prevalência do tabagismo nos países industrializados geralmente diminuiu ao longo do tempo, enquanto permaneceu estável ou aumentou nos países em desenvolvimento. Esses padrões sugerem que o impacto relativo do tabagismo nas tendências futuras de incidência de câncer renal pode aumentar em países em desenvolvimento, enquanto diminui em regiões industrializadas, como os Estados Unidos e Europa Ocidental. (Stewart, 2014).

Supõe-se que o tabagismo aumenta o risco de câncer de células renais por meio da hipóxia tecidual crônica devido à exposição ao monóxido de carbono e condições relacionadas ao tabagismo, como doença pulmonar obstrutiva crônica. Seus linfócitos do sangue periférico induzidos por uma (*N-nitrosamina*) específica do tabaco em comparação com indivíduos controles. As deleções no cromossomo (*3P*), um local frequente de alterações genéticas no câncer de células renais, também se mostraram mais comuns em células de linfócitos do sangue periférico cultivados de células renais pacientes com câncer de células do que os controles após serem tratados com (*epóxido de benzo a pirenodiol*), um dos principais constituintes da fumaça do cigarro. (Stewart, 2013).

O aumento global da obesidade provavelmente contribuiu para as tendências ascendentes de incidência de CCR, mas não explica o recente nivelamento de CCR em alguns países. Vários mecanismos foram hipotetizados para influenciar o desenvolvimento de câncer de células renais em indivíduos obesos, mas a evidência direta em humanos é limitada. Estes incluem hipóxia tecidual crônica, resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, meio endócrino alterado e produção de adipocinas, resposta inflamatória induzida pela obesidade e peroxidação lipídica e estresse oxidativo. (Bray, 2018).

Certos tipos de tumores renais e o tratamento do câncer demonstraram causar hipertensão. No entanto, há evidências suficientes para demonstrar que a hipertensão predispõe ao desenvolvimento de câncer de células renais. A maioria dos estudos relatou uma associação com um histórico de hipertensão de longo prazo, e estudos de coorte com medidas de pressão arterial realizadas no início do estudo geralmente relataram uma dose-resposta de riscos crescentes com níveis crescentes de pressão arterial. (Ferlay, 2019).

Usuários de diuréticos e outros anti-medicamentos hipertensivos também foram associados a um risco elevado de câncer de células renais, mas um efeito independente da hipertensão por si mesmo não foi estabelecido. Em um estudo de coorte sueco com medidas sequenciais de pressão arterial, o risco de câncer de células renais aumentou com mais elevação da pressão arterial e diminuição com a redução da pressão arterial ao longo do tempo, sugerindo um efeito promotor de tumor para hipertensão e que o controle efetivo da pressão arterial pode reduzir o risco de câncer de células renais. (Ferlay, 2019).

A hipertensão é uma doença crônica importante, estimada em cerca de 20% a 40% da população mundial e com prevalência crescente. No entanto, é difícil estimar em que medida o aumento da prevalência de hipertensão pode ter contribuído para Taxas de CCR em diferentes populações, pois, também seriam influenciadas pela conscientização e eficácia do controle da hipertensão, bem como outros fatores de risco. (Ferlay, 2019).

Apesar da alta correlação entre obesidade e hipertensão, suas associações com o risco de câncer de células renais têm se mostrado independentes umas das outras. O risco é maior entre indivíduos que são obesos e hipertensos do que aqueles que têm apenas uma dessas condições. Os mecanismos biológicos subjacentes à associação entre hipertensão e câncer de células renais não são claros, mas há a hipótese de incluir hipóxia renal crônica e peroxidação lipídica com formação de espécies reativas de oxigênio. (Motzer, 2016).

Uma história de diabetes mellitus tem sido associada ao risco de câncer de células renais em vários estudos de coorte, mas seu papel independente de obesidade e hipertensão não foi demonstrado de forma conclusiva. O risco elevado foi estatisticamente insignificante em alguns estudos e tendiam a diminuir para perto da unidade após ajuste para hipertensão e índice de massa corporal. Em outros estudos, os efeitos da hipertensão e da obesidade foram ajustados inadequadamente. Pacientes com doença renal em estágio terminal apresentaram risco aumentado de câncer de células renais durante hemodiálise de longo prazo, bem como após transplante renal. (Rossi, 2019).

Um risco aumentado de câncer de células renais também foi sugerido em pacientes com doença cística renal adquirida. Um risco elevado de um segundo câncer de células renais primárias foi relatado entre sobreviventes de câncer, e o risco de câncer de células renais bilaterais metacrônico aumentou monotonicamente com a idade mais jovem ao diagnóstico. A vigilância clínica

aumentada entre pacientes com essas condições pode ter contribuído para o diagnóstico mais frequente de um câncer de células renais subsequentes. (Rossi, 2019).

Um risco aumentado de câncer de células renais foi associado à paridade entre as mulheres em vários estudos de coorte, embora nem todos os estudos suportem essa observação. Em comparação com mulheres nulíparas, o risco aumentou de 40% a 90% entre as mulheres que deram à luz e aumentou com o aumento do número de nascimentos. Uma associação inversa com a idade ao primeiro parto também foi relatada, com maior risco entre as mulheres que deram à luz múltipla em idade relativamente jovem. (Pira, 2016).

Associações com outros fatores relacionados à reprodução, incluindo o uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal, não são consistentemente observados. Os mecanismos subjacentes à associação observada com a paridade não são claros, embora a hipertensão induzida pela gravidez e o estresse renal possam desempenhar um papel. (Pira, 2016).

Os dados que ligam a atividade física ao risco de câncer de células renais ainda são limitados, mas a maioria dos estudos que examinaram essa questão relatou uma associação inversa. Alguns estudos de coorte relataram um padrão dose-resposta de redução adicional do risco com níveis crescentes de atividade, avaliada pelo exercício atual, atividade física de rotina, atividade recreativa ou gasto de energia em um dia típico. (Barbiero, 2018).

A atividade física demonstrou reduzir o peso corporal e a pressão arterial, melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a inflamação crônica e estresse oxidativo, alterações que poderiam contribuir para a redução do risco de câncer de células renais. (Barbiero, 2018).

Dietas ricas em frutas e vegetais estão inversamente relacionadas ao risco de câncer de células renais em uma análise conjunta de estudos de coorte, mas as associações com nutrientes antioxidantes comuns em frutas e vegetais, como vitaminas A, C, E, e carotenoides, são mistas. Embora o alto consumo de gordura e proteína, particularmente aqueles de origem animal, tenha sido sugerido como um fator de risco potencial, uma recente análise conjunta de estudos de coorte e resultados de um grande estudo de coorte multicêntrico europeu não revelou associação com esses macronutrientes em multivariados modelos. (Kuchiba, 2016).

O papel da carne processada, no entanto, pode justificar uma investigação mais aprofundada, uma vez que uma associação fraca com significância limítrofe foi observada entre aqueles com maior ingestão, mesmo após o ajuste para fatores de risco de câncer de células renais conhecidos. Autorrelato o consumo calórico da dieta não foi relacionado ao risco de câncer de células renais. Após a remoção de um potencial viés sistemático usando a calibração de biomarcadores, uma associação positiva foi observada com a ingestão de biomarcadores, o que foi explicado em parte pelo IMC. (Kuchiba, 2016).

A acrilamida, uma substância classificada pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer como “provável” carcinógeno humano do Grupo 2A com base em dados experimentais, foi recentemente detectada em níveis inesperadamente altos em alimentos fritos e assados comumente consumidos. Estudos epidemiológicos avaliando a ligação entre acrilamida e o risco de câncer de células renais, no entanto, produziram resultados mistos. Dada a onipresença da acrilamida em alimentos, o monitoramento contínuo de seu potencial carcinogênico em humanos pode ser prudente. (Kuchiba, 2016).

O consumo de álcool foi inversamente associado ao risco de câncer de células renais de maneira dose-resposta em estudos prospectivos, com uma redução estimada de 28% no risco entre aqueles que bebiam  $\geq 15$  gramas/dia, equivalente a pouco mais de uma bebida alcoólica por dia. A associação inversa foi observada para todos os tipos de bebidas alcoólicas, incluindo cerveja, vinho e licor. Em contraste, nenhuma associação foi encontrada com a ingestão total de líquidos de todas as bebidas ou tipo individual de bebida, incluindo café, chá, leite, suco, refrigerante e água. (Chow, 2010).

O câncer de células renais geralmente não é considerado uma doença ocupacional, mas o risco elevado tem sido associado a certas ocupações e exposição a vários agentes industriais. O tricloroetileno (TCE), considerado um “provável” carcinógeno humano do Grupo 2A pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer é de longe o produto químico mais

extensivamente examinado em relação ao risco de câncer de células renais. Amplamente utilizado como desengordurante de metal e aditivo químico, o TCE também se tornou um contaminante ambiental comum. (Boor, 2009).

Evidências epidemiológicas ligando o TCE ao risco de câncer de células renais estão se acumulando, com estudos mais recentes relatando risco crescente com níveis crescentes de exposição. A associação tem sido relatada em estudos que empregam uma variedade de desenhos de estudo e métodos de avaliação de exposição, e sendo conduzidos em diferentes populações sob vários cenários. A robustez da descoberta em diversos estudos aumenta a probabilidade de uma associação verdadeira. No entanto, as dificuldades em determinar o modo de ação e as complexidades da farmacocinética do TCE, co-exposição a outros solventes e várias limitações do estudo impedem o estabelecimento de uma conclusão causal até o momento. (Boor, 2009).

A exposição a outros agentes industriais, incluindo cádmio e urânio, não tem sido consistentemente associada ao risco de câncer de células renais. Exposições ambientais, como arsênico, nitrato e radônio na água potável, também não foram estabelecidas como fatores de risco. (Boor, 2009).

#### 4. Discursão

Sabe-se que o câncer de células renais hereditários ocorre em várias síndromes de câncer familiar, mais notavelmente na síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL). Essa síndrome é caracterizada por alterações no gene VHL e predisposição a várias doenças entre os membros da família, incluindo o subtipo de células claras do câncer de células renais. Sabe-se que apenas uma proporção muito pequena de pacientes com câncer de células renais ocorre em famílias com essas síndromes raras, embora a porcentagem exata seja difícil de identificar. No entanto, os cânceres de células renais esporádicos demonstraram ter uma predisposição familiar, com uma meta-análise recente mostrando um risco maior que o dobro entre indivíduos com um parente de primeiro grau diagnosticado com câncer renal. A interação de exposições a fatores de risco ambientais e acredita-se que a suscetibilidade genética dos indivíduos expostos influencie o risco de desenvolver câncer de células renais esporádicos. (Smith, 1989).

Pacientes com câncer de células renais apresentaram comprimento de telômero mais curto no DNA do sangue em comparação com indivíduos de controle, e a associação pareceu ser modificada pelo tabagismo. Câncer de células de forma dose-resposta. Embora o conteúdo de *mtDNA* tenha sido significativamente menor entre os fumantes do que os não fumantes, o tabagismo não modificou a associação entre o *mtDNA* e o risco de câncer de células renais. Os achados com comprimento dos telômeros e *mtDNA* ainda não foram confirmados, preferencialmente em estudos maiores com amostras de DNA genômico coletadas prospectivamente. Estudos de alterações de DNA de tumor de assinatura também podem fornecer pistas para exposições ambientais relevantes a carcinógenos. (Chow, 2010).

O risco de câncer de células renais foi avaliado em relação a várias variantes genéticas comuns no DNA do sangue. A maioria dos estudos até o momento foi baseada na abordagem do gene candidato, identificando alguns genes em uma via que pode ser relevante para a carcinogênese renal e alguns polimorfismos de nucleotídeo único (SNP *in inglês*) nos genes selecionados. Os resultados para a maioria dos genes e os SNPs ainda precisam ser replicados em investigações futuras. (Chow, 2010).

Os genes que codificam as enzimas glutathione S-transferase (GST), incluindo GSTM1, GSTT1 e GSTP1, são de longe os mais estudados em relação ao risco de câncer de células renais. As enzimas GST são ativas na desintoxicação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos na fumaça do tabaco, solventes halogenados e outros xenobióticos. Embora os genes GST geralmente não tenham sido associados ao risco de câncer de células renais, as associações com fumaça de tabaco, exposição a TCE ou pesticidas e consumo de vegetais crucíferos mostraram variar entre os subgrupos definidos pelo status do genótipo. No entanto, a inconsistência nos achados dos subgrupos entre os estudos, o pequeno número de indivíduos expostos e a falta de

dados de replicação para alguns achados sugerem que são necessárias mais investigações para esclarecer essas associações. (Boor, 2010).

NAT2, um gene que codifica a enzima (*N-acetiltransferase 2*) que está envolvida no metabolismo da arilamina na fumaça do tabaco, também foi avaliado em alguns estudos de câncer de células renais. O risco relacionado ao tabagismo foi maior entre os portadores do genótipo acetilador lento do que rápido, um achado consistente com o observado para o câncer de bexiga, mas ainda não replicado no câncer de células renais. (Boor, 2010).

A vitamina D mantém a homeostase do cálcio e demonstrou desempenhar um papel na proliferação celular e progressão para vários tipos de câncer. Os genes na via da vitamina D foram investigados em relação ao risco de câncer de células renais, mas os resultados não são consistentes com os recentes, um estudo relativamente grande da Europa Central e Oriental examinou de forma abrangente oito genes da via da vitamina D com cobertura genômica completa e encontrou risco aumentado associado a haplótipos variantes do gene do receptor de vitamina D. (Boor, 2010).

O mesmo estudo também examinou genes de forma abrangente relacionado à peroxidação lipídica, controle da pressão arterial e crescimento celular, diferenciação e apoptose. O risco elevado de câncer de células renais foi associado a dois SNPs na região reguladora do gene da apolipoproteína E, que foi replicado em um segundo grande estudo nos Estados Unidos. Associações também foram observadas com os genes de apoptose CASP1/5/4/12 e gene de pressão arterial AGT, mas réplicas são necessária para confirmar esses achados. (Zaina, 2016).

Recentemente, foram desenvolvidos métodos de alto rendimento para varredura de todo o genoma de SNPs de marcação e alterações no número de cópias, e grandes estudos com esforços de consórcio em relação aos riscos de doenças floresceram. Esses esforços para o câncer de células renais também estão em andamento e provavelmente acelerarão a descoberta de variações genéticas comuns e como suas interações com exposições ambientais podem influenciar a carcinogênese renal. (Zaina, 2016).

## 5. Conclusões

Em todo o mundo, as taxas de incidência de câncer renal aumentaram até meados da década de 1990, quando se estabilizaram ou diminuíram em muitos países. Nos Estados Unidos, as taxas de incidência de câncer de células renais, o subtipo predominante de câncer de rim, aumentaram até meados da década de 2000, enquanto as taxas de câncer de pele renal diminuíram desde a década de 1990 para negros e antes para brancos. A maioria dos aumentos no câncer de células renais desde a década de 1980 ocorreu em tumores em estágio inicial, um padrão consistente com as tendências que demonstram uma mudança para baixo no estágio e tamanho do tumor observado em várias séries clínicas.

A crescente prevalência de obesidade e hipertensão, fatores de risco bem estabelecidos para câncer de células renais, provavelmente contribuiu para as tendências ascendentes de incidência de câncer. O impacto do tabagismo nos países industrializados deve continuar a diminuir com o consumo geralmente em declínio, mas pode crescer em regiões em desenvolvimento onde a prevalência do tabagismo não mostra sinais de diminuição.

Há evidências acumuladas que sugerem que atividade física, ingestão de álcool, exposição ocupacional ao TCE e alta paridade em mulheres podem influenciar o risco de câncer de células renais. No entanto, a contribuição relativa de cada um desses fatores de risco para as tendências de incidência de CCR em qualquer população pode variar de acordo com a prevalência de outros fatores de risco e proteção, conscientização e eficácia no controle de condições predisponentes, vigilância e diagnóstico incidental de tumores pré-clínicos. Embora apenas uma pequena proporção de câncer de células renais ocorra no meio de síndromes de câncer familiar, acredita-se que a suscetibilidade genética e sua interação com exposições ambientais também desempenhem um papel etiológico no desenvolvimento de câncer de células renais esporádicos.

No entanto, estudos de variantes genéticas comuns em relação ao risco de câncer de células renais usando a abordagem do gene candidato produziram resultados mistos até o momento. O rápido avanço na tecnologia de laboratório para varredura de



todo o genoma permitirá uma avaliação mais completa das variações genéticas comuns. Em conjunto com os esforços do consórcio em reunir dados detalhados de exposição e amostras biológicas de estudos epidemiológicos bem projetados, essas tecnologias inovadoras prometem novas descobertas sobre os determinantes genéticos e como sua interação com o ambiente pode influenciar a etiologia do câncer de células renais.

## Referencias

- Agide, F. D., Sadeghi, R., Garmaroudi, G., & Tigabu, B. M. (2018). A systematic review of health promotion interventions to increase breast cancer screening uptake: from the last 12 years. *European Journal of Public Health*, 28(6), 1149–1155.
- Aldiab, A., Al Khayal, K. A., Al Obaid, O. A., Alsheikh, A., Alsaleh, K., Shahid, M., & Alkharji, H. (2016). Clinicopathological Features and Predictive Factors for Colorectal Cancer Outcome in the Kingdom of Saudi Arabia. *Oncology*, 92(2), 75–86.
- Alharthi, H. (2018). Healthcare predictive analytics: An overview with a focus on Saudi Arabia. *Journal of Infection and Public Health*, 11(6), 749–756.
- Almutlaq, B. A., Almuazzi, R. F., Almuhayfir, A. A., Alfouzan, A. M., Alshammari, B. T., AlAnzi, H. S., & Ahmed, H. G. (2017). Breast cancer in Saudi Arabia and its possible risk factors. *Journal of Cancer Policy*, 12, 83–89.
- Barbiero, F., Zanin, T., Pisa, F. E., Casetta, A., Rosolen, V., Giangreco, M., Negro, C., Bovenzi, M., & Barbone, F. (2018). Cancer incidence in a cohort of asbestos-exposed workers undergoing health surveillance. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 91(7), 831–841.
- Boor, P., Casper, S., Celec, P., Hurbánková, M., Beňo, M., Heidland, A., Amann, K., & Šebeková, K. (2009). Renal, vascular and cardiac fibrosis in rats exposed to passive smoking and industrial dust fibre amosite. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(11-12), 4484–4491.
- Boor, P., Casper, S., Celec, P., Hurbánková, M., Beňo, M., Heidland, A., Amann, K., & Šebeková, K. (2009). Renal, vascular and cardiac fibrosis in rats exposed to passive smoking and industrial dust fibre amosite. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(11-12), 4484–4491.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
- Chow, W.-H., Dong, L. M., & Devesa, S. S. (2010). Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*, 7(5), 245–257.
- Chow, W.-H., Dong, L. M., & Devesa, S. S. (2010). Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*, 7(5), 245–257.
- Ervik M, Lam F, Ferlay J, et al. Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2018). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 144(8).
- Mieno, M. N., Tanaka, N., Arai, T., Kawahara, T., Kuchiba, A., Ishikawa, S., & Sawabe, M. (2016). Accuracy of Death Certificates and Assessment of Factors for Misclassification of Underlying Cause of Death. *Journal of Epidemiology*, 26(4), 191–198.
- Motzer, R. J. (2016). Perspective: What next for treatment? *Nature*, 537(7620), S111.
- Pira, E., Romano, C., Donato, F., Pelucchi, C., Vecchia, C. L., & Boffetta, P. (2017). Mortality from cancer and other causes among Italian chrysotile asbestos miners. *Occupational and Environmental Medicine*, 74(8), 558–563.
- Rossi, S. H., Fielding, A., Blick, C., Handforth, C., Brown, J. E., & Stewart, G. D. (2019). Setting Research Priorities in Partnership with Patients to Provide Patient-centred Urological Cancer Care. *European Urology*, 75(6), 891–893.
- Smith, A. H., Shearn, V. I., & Wood, R. (1989). Asbestos and kidney cancer: The evidence supports a causal association. *American Journal of Industrial Medicine*, 16(2), 159–166.
- Stewart, B. W., & International Agency For Research On Cancer. (2003). *World cancer report*. Lyon Iarc Press.
- Stewart, B. W., World Health Organization, For, A., De, M., & Cancer, L. (2014). *World cancer report*. Iarc Press.
- WHO, International Agency for Research in Cancer (IARC) Saudi Arabia. Globocan 2018.
- WHO. Oms. (2011). *Global status report on noncommunicable diseases*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2022, February 3). *Cancer*. Who.int; World Health Organization: WHO.
- Zaina, S., Mastrangelo, G., Ballarin, M. N., Scozzato, L., Carradori, G., Fedeli, U., Capella, S., & Belluso, E. (2014). Urinary asbestos fibers and inorganic particles in past asbestos workers. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 71(3), 129–135.