

UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ANTÓNIO JOSÉ DA MOTA CASA NOVA

**UNIVERSO DAS PATOLOGIAS DOS
DESREGULADORES ENDÓCRINOS
NOS HOSPITAIS DO ALENTEJO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM ECOLOGIA HUMANA

ORIENTADOR: PROF. DOUTOR J. J. AMARAL-MENDES

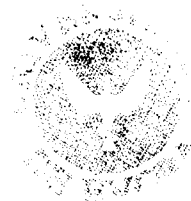
Esta dissertação não inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri

ÉVORA, AGOSTO DE 2003

UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ANTÓNIO JOSÉ DA MOTA CASA NOVA

**UNIVERSO DAS PATOLOGIAS DOS
DESREGULADORES ENDÓCRINOS
NOS HOSPITAIS DO ALENTEJO**



169 893

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
ECOLOGIA HUMANA COM VISTA À
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE**

**ORIENTADOR: PROF. DOUTOR J. J.
AMARAL-MENDES**

Esta dissertação não inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri

ÉVORA, AGOSTO DE 2003

*“O que é alimento para uns,
é para outros amargo veneno”*

Lucrecius

**À MINHA FAMÍLIA,
MAFALDA, JOÃO PEDRO E
RUI PEDRO**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor José Jerónimo de Amaral-Mendes, orientador da dissertação, que muito nos honrou com a aceitação do convite, de quem tanta e indispensável orientação e incentivo recebemos.

À Dr.^a Cristina Morais, Médica no Hospital Dr. José Maria Grande, Portalegre, cujos ensinamentos e interesse contínuo, tentamos aplicar .

Aos Conselhos de Administração e Comissões de Ética dos Hospitais de Serpa; Elvas; Portalegre; Beja e Évora, pela autorização na consulta dos seus arquivos clínicos.

Aos funcionários administrativos dos referidos arquivos clínicos, pelo apoio e disponibilidade demonstrada, no momento da pesquisa.

A todos os Professores do Curso de Mestrado em Ecologia Humana, da Universidade de Évora pelos ensinamentos recebidos.

A todos os colegas da Escola Superior de Enfermagem de Portalegre, pelos contínuos estímulos recebidos.

A todos - o nosso mais profundo reconhecimento

RESUMO

Esta Dissertação enquadra-se num contexto de Saúde Ambiental, abordando a elevada probabilidade que é atribuída aos compostos químicos denominados Desreguladores Endócrinos de modificar o equilíbrio hormonal e, interferir na Saúde Humana.

Trata-se de um tipo de estudo descritivo, analítico, retrospectivo, transversal, não-experimental, utilizando o método quantitativo, cujo objectivo é verificar a evolução nas Taxas de Incidência Brutas e Padronizadas para a Idade, (100 000 hab), por grupos de patologias seleccionadas nos Hospitais existentes Região de Saúde do Alentejo, durante ao anos de 2000 e 2001, fazendo comparações com outros estudos, nomeadamente o ROR Sul 1993.

As patologias estudadas: malformações uro-genitais: (hipospádias e criptorquídias); endometriose; cancro da tiróide; cancro do ovário; cancro testicular; cancro da mama; cancro prostático e cancro pancreático, apresentaram 828 novos casos. O Cancro da Mama, foi a que atingiu maior incidência, seguindo-se o Cancro da Próstata.

Verificaram-se algumas oscilações nas taxas e mesmo um aumento preocupante no Cancro da Mama Feminina e no Cancro do Pâncreas.

A qualidade dos registos pode, em alguns casos ser questionada, pelo que se recomenda informatização/centralização dos dados e despistagem precoce de novos casos.

ABSTRACT

Universe Of Endocrine Disruptors Pathologys At Alentejo Hospitals

This Dissertation is arranged in a context of Environmental Health, approaching the raised risk that is attributed to chemical compounds called Endocrine Disruptors (ED's) to modify hormonal balance and, affect Health Human. It is of descriptive type, analytical, retrospective, transversal, non-experimental, using the quantitative method, whose objective is to analyse of taxes evolution and standardized incidence for the age, (100 000 hab), for selected groups of pathologys in the existing Hospitals of the Alentejo Health Region, in the 2000 and 2001, establishing correlations with other studies, particulars ROR Sul 1993.

The studied pathology include: uro-genital malformations: (hypospádias and criptorquídies); endometriosis; thyroïd, ováry, testis, breast, prostate, and pancreas cancer, amountig to 828 new cases. Breast Cancer, showed the highest incidence, followed by Prostate Cancer. Some oscillations were verified in the taxes and a concerned increase in the Female Breast Cancer and in the Pancreas Cancer.

The quality of the registers may be questioned. It is recommended to organize data banks and developing protocols for early diagnosis.

SUMÁRIO

	folha
0 - INTRODUÇÃO -----	17
1 - A ECOLOGIA -----	22
1.1 - ECOLOGIA HUMANA-----	24
1.2 ECLOSÃO DA CONSCIÊNCIA ECOLÓGICA CONTEMPORÂNEA	26
2 - SAÚDE AMBIENTAL -----	27
3 - TOXICOLOGIA AMBIENTAL -----	34
3.1 - ASPECTOS HISTÓRICOS-----	35
3.2- FORMAS DE EXPOSIÇÃO DO HOMEM ÀS TOXINAS AMBIENTAIS-----	36
3.3 - DOSES DE EXPOSIÇÃO AMBIENTAL-----	37
3.4- TOXICINÉTICA-----	39
3.4.1 - Absorção-----	40
3.4.2 - Distribuição-----	41
3.4.3 - Metabolismo-----	41
3.4.4 Excreção-----	43

4 - AS TOXINAS AMBIENTAIS E A GENÉTICA -----	44
4.1 - A CARCINOGENÉSE-----	46
4.2 – TEORIA DOS ONCODEMES-----	55
4.3 – BIOMARCADORES MOLECULARES-----	55
5 – DESREGULADORES ENDÓCRINOS -----	60
5.1 - SISTEMA ENDÓCRINO-----	61
5.2 - MECANISMOS DA DESREGULAÇÃO ENDÓCRINA-----	67
5.2.1 Princípio de Precaução -----	77
5.3 - SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E DESREGULAÇÃO ENDÓCRINA-----	79
6 - O IMPACTO DOS ED´s NA SAÚDE PÚBLICA -----	85
6.1 - PATOLÓGICOS DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS-----	87
6.1.1 Malformações Uro-Genitais -----	90
6.1.2 Endometriose -----	93
6.1.3 Cancro da Mama -----	94
6.1.4 – Cancro do Ovário -----	97
6.1.5 – Cancro Testicular -----	98
6.1.6 - Cancro da Tiróide -----	100
6.1.7 – Cancro da Próstata -----	103
6.1.8 – Cancro Pancreático -----	104
6.1.9 – Outras Alterações -----	106
7 – METODOLOGIA -----	109

7.1 - TIPO DE ESTUDO-----	110
7.2 – POPULAÇÃO-----	111
7.3 SELECÇÃO DE TERRENO DE PESQUISA-----	112
7.3.1 Caracterização sócio-demográfica-----	113
7.3.2 Caracterização da Situação de Saúde-----	114
7.4- VARIÁVEIS-----	115
7.4.1 -Variável Dependente-----	116
7.4.2 - Variável Independente-----	117
7.5 – INSTRUMENTO DE COLHEITA DE DADOS-----	118
7.5.1 Procedimentos formais e éticos-----	118
7.6 - PLANEAMENTO DA RECOLHA DE DADOS-----	118
7.6.1 – Limitações do estudo-----	119
7.7 – TRATAMENTO DOS DADOS-----	120
7.8 - TAXAS DE INCIDÊNCIA PADRONIZADAS PARA A IDADE----	122
8 – ANALISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS-----	124
8.1 – ANO DE DIAGNÓSTICO DA PATOLOGIA-----	124
8.2 – HOSPITAL ONDE SE DIAGNOSTICOU-----	126
8.3 – PATOLOGIA-----	128
8.4 – IDADE-----	132
8.5 – SEXO-----	134
8.6 – ÁREA DE RESIDÊNCIA-----	135
8.7 – TAXAS DE INCIDÊNCIA PADRONIZADAS PARA A IDADE----	145

9 - CONCLUSÃO	147
10 - SUGESTÕES	151
11 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	153
ANEXOS	160
ANEXO I – Registo de Tema de Dissertação	161
ANEXO II – Autorizações para Consulta dos Arquivos Clínicos	163
ANEXO III – Instrumento de Colheita de Dados	174
ANEXO IV – População Residente em Portalegre, Évora e Beja	176
ANEXO V – População Padrão Europeia 2001	178
ANEXO VI – Distribuição da População Pelos Grupos Etários	180

ÍNDICE DE FIGURAS

	folha
FIGURA 1 Modelo Sociedade, Economia e Ambiente do Desenvolvimento Sustentável-	33
FIGURA 2 Curva Dose-Resposta-----	38
FIGURA 3 Toxicinética do Veneno-----	41
FIGURA 4 Ciclo Redox-----	42
FIGURA 5 Efeitos adversos das mutações-----	45
FIGURA 6 Exemplos de carcinógenos-----	46
FIGURA 7 Fases do Cancro-----	47
FIGURA 8 Alterações genéticas-----	48
FIGURA 9 Mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento do cancro-----	49
FIGURA 10 Factores que conferem susceptibilidade no processo de carcinogénese ambiental-----	54
FIGURA 11 Biomarcadores de susceptibilidade-----	57
FIGURA 12 Sistema Endócrino-----	61
FIGURA 13 Interacção normal entre a hormona e o receptor-----	70
FIGURA 14 Acção dos ED's na célula-----	86

ÍNDICE DE QUADROS

	folha
QUADRO 1 Ambiente Diário-----	28
QUADRO 2 Características das Glândulas Endócrinas-----	65
QUADRO 3 Componentes Químicos Industriais-----	81
QUADRO 4 Hormonas Naturais-----	82
QUADRO 5 Pesticidas-----	82
QUADRO 6 Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro da Mama Feminina, Portugal 1993 e 2000-----	97
QUADRO 7 Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro da Mama Feminina - Portalegre, Évora e Beja, 1993-----	97
QUADRO 8 Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro do Ovário, Portugal 1993 e 2000-----	98
QUADRO 9 Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro do Ovário Feminina - Portalegre, Évora e Beja, 1993-----	98
QUADRO 10 Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro do Testículo, Portugal 1993 e 2000-----	99
QUADRO 11 Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro do Testículo - Portalegre, Évora e Beja, 1993-----	99
QUADRO 12 Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro da Tiróide Sexo Feminino e Sexo Masculino, Portugal 1993 e 2000-----	102
QUADRO 13 Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro da Tiróide - Portalegre, Évora e Beja, 1993-----	102
QUADRO 14 Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro da Próstata, Portugal 1993 e 2000-----	104
QUADRO 15 Taxa de Incidência Padronizada para a idade para o Cancro da Próstata - Portalegre, Évora e Beja, 1993-----	104
QUADRO 16 Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro do Pâncreas Sexo Feminino e Sexo Masculino, Portugal 1993 e 2000-----	105

QUADRO 17	Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro do Pâncreas - Portalegre, Évora e Beja, 1993-----	106
QUADRO 18	Concelhos da Região Saúde Alentejo-----	113
QUADRO 19	Número de efectivos populacionais da zona de influência da ARS Alentejo, 2001-----	114
QUADRO 20	Principais Causas de Morte na região da ARS Alentejo, 1995-----	114
QUADRO 21	Distribuição da população por casos novos diagnosticados em 2000 e 2001	125
QUADRO 22	Cruzamento da variável Distrito com a variável Ano de Diagnóstico da Patologia-----	126
QUADRO 23	Distribuição da população pelos Hospitais da ARS Alentejo onde se diagnosticaram novos casos, anos 2000 e 2001-----	127
QUADRO 24	Distribuição da Frequência de casos novos de patologias, diagnosticados nos anos de 2000 e 2001, nos Hospitais da ARS Alentejo-----	128
QUADRO 25	Cruzamento da variável Patologia com a variável Ano de Diagnóstico-----	130
QUADRO 26	Evolução das Taxas de Incidência Brutas/100 000 hab., nos distritos de Évora, Portalegre Beja – 1993/2001-----	131
QUADRO 27	Distribuição da variável Sexo pela variável Ano de Diagnostico-----	135
QUADRO 28	População residente em 12/03/2001, nos Distrito de Évora, Beja e Portalegre-----	136
QUADRO 29	Distribuição de frequências pelos concelhos do Distrito de Portalegre-----	137
QUADRO 30	Distribuição da variável Patologia pelos concelhos do Distrito de Portalegre, anos 2000 e 2001-----	138
QUADRO 31	Taxas Brutas de Incidência do Distrito de Portalegre, 2001-----	139
QUADRO 32	Distribuição de frequências pelos concelhos do Distrito de Évora-----	140
QUADRO 33	Distribuição da variável patologia pelos concelhos do Distrito de Évora, anos 2000 e 2001-----	141
QUADRO 34	Taxas de Incidência Brutas do Distrito de Évora, 2001-----	142
QUADRO 35	Distribuição de frequências pelos concelhos do Distrito de Beja-----	143
QUADRO 36	Distribuição da variável patologia pelos concelhos do Distrito de Beja, anos 2000 e 2001-----	144
QUADRO 37	Taxas de Incidência Brutas do Distrito de Beja, 2001-----	145

QUADRO 38 Taxas de Incidência Padronizadas para a Idade, Portalegre, Évora e Beja,
1993/2001 (/100 000hab) -----

ÍNDICE DE GRÁFICOS

		folha
GRÁFICO 1	Taxa de Mortalidade /1000 Hab. devido a tumores na U.E. ,2000-----	50
GRÁFICO 2	Mortalidade por Cancro, HM, Portugal,1998-----	51
GRÁFICO 3	Evolução da mortalidade oncológica em Portugal/100 000 75/99----	52
GRÁFICO 4	Evolução dos cancros da mama e do pulmão em Portugal por 100 000 habitantes (1975 – 1995) -----	53
GRÁFICO 5	Anomalias Congénitas Notificadas em Portugal, 1998 -----	91
GRÁFICO 6	Taxa de Mortalidade por Cancro da Mama Feminina - Portugal 95/99----	96
GRÁFICO 7	Taxa de Mortalidade por Cancro da Tiróide - Portugal 1995-1999-----	101
GRÁFICO 8	Distribuição da população por casos novos diagnosticados em 2000 e 2001-----	125
GRÁFICO 9	Distribuição da população pelos Hospitais da ARS Alentejo onde se diagnosticaram as patologias, anos 2000 e 2001-----	127
GRÁFICO 10	Distribuição da Frequência de casos novos diagnosticados nos anos de 2000 e 2001, nos Hospitais da ARS Alentejo-----	129
GRÁFICO 11	Evolução da Frequência de casos novos, diagnosticados nos anos de 1993, 2000 e 2001-----	131
GRÁFICO 12	Taxas de Incidência Brutas/100 000 hab-----	132
GRÁFICO 13	Histograma da variável Idade com Curva Normal-----	133
GRÁFICO 14	Boxplot de Extremos e Quartis para a variável Idade-----	134
GRÁFICO 15	Distribuição da população pelos Distritos de Évora, Beja e Portalegre-----	136

0 - INTRODUÇÃO

Considerar que os métodos de investigação só são relevantes no desenvolvimento da investigação científica é uma ideia errada. Pelo contrário, os métodos de investigação são também muito importantes para uma assistência clínica eficaz, no contexto da Saúde Ambiental moderna.

Os métodos de investigação baseiam-se na aplicação do método científico para o desenvolvimento da aquisição de conhecimentos em cada área específica.

No caso da Saúde Ambiental, grande parte do conhecimento sistemático que forma a sua base de actuação, tem a sua origem na ciência, por isso, muitas vezes dizemos, sem nos darmos conta, que a Saúde Ambiental é um dos ramos das “ciências da saúde” e, tal como do termo se deduz, existe uma íntima relação entre a prática epidemiológica de saúde, o ambiente e a ciência.

Por tal motivo, uma compreensão adequada dos fundamentos dos conhecimentos e práticas profissionais habituais pressupõe um determinado conhecimento da metodologia científica.

Sendo assim, no decorrer do Curso de Especialização do Mestrado em Ecologia Humana chamou-nos a atenção, como a metodologia científica, se pode relacionar com a Saúde Ambiental e como se planifica, desenvolve e interpreta. Agora, no decorrer da elaboração da dissertação e ao elaborar este trabalho de pesquisa, damos o passo final e decisivo para a concretização do objectivo delineado para este semestre: “Desenvolver a capacidade de pesquisa, reflexão e análise crítica através da realização de um trabalho de investigação na área científica específica do Mestrado”.

Nesta perspectiva, entendemos abordar um problema com crescente inquietude por parte da comunidade científica europeia e internacional. Este problema de Saúde Ambiental, relaciona-se com a elevada probabilidade que é atribuída aos compostos químicos de modificar o equilíbrio hormonal, estes compostos químicos também denominados Desreguladores Endócrinos (ED's), são substâncias que podem alterar os processos endócrinos e interferir no funcionamento normal do sistema endócrino, que é formado por uma série de glândulas como os testículos, os ovários, a supra-renal, o pâncreas, a hipófise, a tiróide e a paratiróide., que mediante hormonas determinam e auxiliam o desenvolvimento, o crescimento, a reprodução e o comportamento de pessoas e animais.

Aquele conjunto de químicos, que inclui pesticidas, aditivos utilizados na indústria dos plásticos e poluentes orgânicos (PCB's e dioxinas), podem, na opinião dos investigadores, desregular a acção hormonal. Esta perturbação da função endócrina, atribuída aqueles químicos, pode ser mediada através interferência com a síntese, a secreção, o transporte, a ligação, a acção ou a eliminação das hormonas próprias no organismo que são responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento e comportamento e ter como consequências a esterilidade, disfunções e doenças cancerígenas, além de alterações na morfologia dos animais (AMARAL-MENDES, 2001).

Esta sucessiva preocupação e suspeita que a desregulação endócrina está a criar na sociedade, necessita de uma resposta eficaz e soluções adequadas ao problema, atitudes estas que os governos terão de assumir, no entanto importantes *lobbies* económicos e industriais têm obstruído o trabalho de investigadores e organizações, pelo que este trabalho pretende ser mais um contributo para o estabelecimento de planos de actuação conjunta que promova a participação multidisciplinar de profissionais da mais variada procedência.

Esta desregulação endócrina, não sendo em si mesma um processo adverso, mas sim um mecanismo com possíveis efeitos deletérios, já referidos: processos carcinogénicos e afectar a reprodução, o desenvolvimento e o comportamento, ainda

não tem métodos de análise claros sobre se os efeitos perniciosos foram mesmo provocados pela desregulação endócrina, no entanto os relatórios dos cientistas apontam para a suspeita da íntima relação ANOMALIAS/ED's.

Apesar de não ser possível atribuir uma relação causal entre ED's e as patologias imputáveis a uma alteração endócrina, pretendemos, com esta dissertação abordar o problema, chamar a atenção para a sua pertinência e englobar no estudo quantitativo, uma população residente numa área essencialmente agrícola, ainda que com algum tecido industrial, mais precisamente em Portalegre, mas exposta quase permanentemente a pesticidas/ herbicidas de uso agrícola, motivos que justificam por si só a necessidade de se elaborar um estudo, com algumas vertentes epidemiológicas, com o objectivo geral de:

- **Verificar a Evolução nas Taxas de Incidência Brutas e Padronizadas para a Idade, (100 000 hab), por Grupos de Patologias Seleccionadas nos Distritos de Portalegre, Évora e Beja (ARS Alentejo)**

Como objectivos específicos e, num campo de actuação prática de Saúde Ambiental, podemos referir:

- Actuar junto desses factores identificados, controlando-os, com vista a diminuir a Taxas de Incidência.
- Sugerir modificações na estrutura dos Serviços de Saúde, melhorando a cobertura da população na despistagem precoce das patologias seleccionadas.
- Contribuir para a divulgação do problema, divulgando os dados obtidos em seminários, palestras e actividades docentes no âmbito da Saúde Ambiental.

Trata-se de um tipo de estudo descritivo, analítico, retrospectivo, transversal, não-experimental, utilizando o método quantitativo.

A população sobre a qual incide o estudo são todos os indivíduos residentes nos **Distritos de Portalegre, Évora e Beja** e que em situação de doença recorreram às organizações hospitalares da sua área de residência, durante os anos **2000 e 2001**, onde lhes foi diagnosticado uma das patologias seguintes:

- **malformações uro-genitais: (hipospádias e criptorquídias);**
- **endometriose;**
- **cancro da tiróide;**
- **cancro do ovário;**
- **cancro testicular;**
- **cancro da mama;**
- **cancro prostático e**
- **cancro pâncreático.**

Após colheita dos dados, nos arquivos clínicos, dos Hospitais da Região Alentejana que englobam a Região de Saúde do Alentejo (ARS Alentejo) calculam-se as taxas de incidência brutas e em alguns casos específicos as taxas de incidência padronizadas para a idade, ambas por 100 000 hab. e, confrontam-se os resultados obtidos com os resultados publicados no **Registo Oncológico Regional Sul – Incidência e Mortalidade 1993 (RORSul 1993)**. Esta publicação editada em 1997, é a última edição oficial de que temos conhecimento, pelo que é com base nos seus dados estatísticos que verificamos a evolução nas taxas de incidência. Por vezes recorremos ainda aos dados editados pelo IARC/GLOBOCAN, referentes ao nosso país para o ano de 2000, no entanto não são exclusivos para a Região do Alentejo, pelo que servem apenas de indicadores gerais para termos outros pontos de referência

Iniciamos o desenvolvimento do documento com uma fundamentação teórica que pretende ser a base conceptual do trabalho exposto e cujo conteúdo teórico aborda sucessivamente vários aspectos relacionados com a Ecologia e a Saúde Ambiental. Passamos depois para uma parte teórica que foca a Toxicologia, principalmente a

Toxicologia Ambiental e a Toxicinética. A última parte da revisão bibliográfica aborda os Desreguladores Endócrinos e o seu impacto na Saúde Pública, fazendo alusão às principais patologias seleccionadas para este estudo.

Na segunda parte do trabalho definimos a metodologia utilizada, que permitirá ao investigador orientar-se no processo de pesquisa, seguindo-se a descrição da variável dependente e das variáveis independentes.

Fazemos depois uma transição para o tratamento e discussão dos dados obtidos, entrando então na análise descritiva e analítica, recorrendo a Gráficos e Quadros para melhor compreensão dos dados apresentados.

Por fim, na conclusão, iremos verificar a consecução dos objectivos e propomos sugestões pertinentes que mereçam alguma reflexão, considerando que depois de reflectir é necessário agir.

A metodologia utilizada para a elaboração deste trabalho de pesquisa fez recurso à consulta de inúmera bibliografia seleccionada, à construção e acesso a bases de dados informáticas assim como ao tratamento estatístico informático.

1 – A ECOLOGIA

A ecologia sempre acompanhou a humanidade, desde os primórdios do seu desenvolvimento. As tribos primitivas necessitavam conhecimentos sobre o ambiente para conseguir alimento e abrigo, assim como conhecer os hábitos dos animais.

A ecologia de cunho científico já era abordada por filósofos da Grécia antiga como Hipócrates e Aristóteles, mas foi apenas a partir de 1900, que se desenvolveu como um campo específico da biologia. Não podemos deixar de mencionar Darwin, como um dos pioneiros da ecologia (principalmente devido ao seu trabalho "A origem das Espécies" de 1859).

No entanto, o termo ECOLOGIA foi empregado pela primeira vez pelo biólogo alemão Ernest Haeckel, em 1869, no seu livro "Morfologia Geral dos Organismos".

As definições de Ecologia, de ODUM (1988) e de RICKLEFS (1996) são um pouco semelhantes, porque ambas são feitas a partir de partes diferentes do conceito dado por E. Haeckel. Para ODUM (1988), "a palavra 'ecologia' deriva do grego *oikos*, com o sentido de 'casa', e *logos*, que significa 'estudo'. Assim, o estudo do 'ambiente da casa' inclui todos os organismos contidos nela e todos os processos funcionais que a tornam habitável. Literalmente, então, a Ecologia é o estudo do 'lugar onde se vive', com ênfase sobre a 'totalidade ou padrão de relações entre os organismos e o seu ambiente". A definição de ODUM é baseada no Webster's Unabridged Dictionary. Segue-se à definição de Ecologia uma comparação com outra ciência que possui em seu nome a raiz *oikos*, a Economia, mas que por muito tempo pareceu ser de princípios e objectivos opostos aos da Ecologia.

Neste capítulo, aborda-se uma breve resumo histórico da Ecologia como ciência e a sua face de uma "disciplina nova que faz a integração entre ciências naturais e

ciências sociais", conseguido a partir do movimento mundial pela conscientização ambiental, cujo auge foi por volta de 1970. Esta definição parece satisfatória a princípio, mas é muito pouco limitante e portanto é insuficiente, porque qualquer outra ciência pode fazer o estudo do lugar onde se vive, embora sob vários diferentes aspectos. RICKLEFS (1996) afirma que "*Ecologia é a ciência através da qual estudamos como os organismos (animais, plantas e microrganismos) interagem dentro do e no mundo actual*" ou "*o estudo do ambiente natural e relações dos organismos entre si e com o meio que os cerca*". Embora esta definição pareça excessivamente voltada ao aspecto comportamental, isso é equilibrado pelo complemento que o autor faz, em que diz que "*a Ecologia assumiu uma importância extrema (...) porque a administração dos recursos bióticos de forma que se sustente uma qualidade de vida humana razoável depende da aplicação sábia de princípios ecológicos, não meramente para resolver ou prevenir problemas ambientais, mas também para instruir os nossos pensamentos e práticas políticas, económicas e sociais*", chamando a atenção para o papel dos estudos ecológicos na manutenção do meio ambiente.

Ainda assim, a definição apresentada não limita de forma clara o objecto de estudo da Ecologia. A definição mais precisa pode ser encontrada no livro de DODSON (1998), em que o autor, após o aviso de que "*a Ecologia é um campo complexo, mas uma definição simples pode esboçar os limites de seu estudo*", afirma que "*Ecologia é o estudo das relações, distribuição e abundância dos organismos, ou grupos de organismos, num ambiente*". Após a definição geral, são apresentadas várias divisões da Ecologia (subdisciplinas), que são separadas por conceito ou perspectiva (Ecologia de paisagem, de ecossistemas, fisiológica, populacional, comportamental ou de comunidades), por organismo, por habitat (limnologia, oceanografia, ecologia ártica, etc.), ou por aplicação (ecologia teórica, de conservação, agrícola, pública, etc.)

Actualmente a ecologia é uma ciência em pleno desenvolvimento, tendo adquirido um importante estatuto na sociedade. Está vinculada não só ao estudo do meio ambiente mas também à preservação dos ecossistemas num momento da vida do

Homem ameaçada pelos mais diversos impactos ambientais. O objecto de estudo da ecologia tem como unidade o indivíduo, a partir do qual vários níveis de organização se seguem, isto é, indivíduos formam populações, que constituem comunidades, que formam biocenoses. Biocenoses podem compor os biomas, os quais constituem a Biosfera.

Regularmente, surgem novos ramos da ecologia, como a dinâmica de populações, ecologia humana, ecologia social, ecologia comportamental, ecologia matemática, entre outras. Dezenas de livros, jornais, periódicos, congressos e simpósios especializados em ecologia são lançados todos os anos, em todos os países do mundo. A abordagem política da ecologia tem crescido muito nos últimos tempos principalmente devido ao facto de que esta ciência é a que possibilita o entendimento das transformações causadas pelo homem no ambiente, e das suas consequências para a humanidade.

1.1- ECOLOGIA HUMANA

Este ramo da ecologia estuda as relações existentes entre os indivíduos e entre as diferentes comunidades da espécie humana, bem como as suas interações com o ambiente em que vivem, a nível geográfico, ecológico e social. Descreve a forma como o homem se adapta ao ambiente nos diferentes locais do planeta.

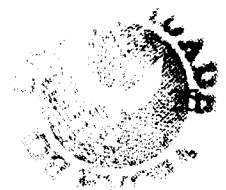
Pode também ser considerado o estudo das relações entre as populações humanas e o ambiente onde se inserem (NAZARETH, 2000). Partindo da visão ecológica do Homem, estabelece-se uma ponte entre as ciências biológicas e sociais ao reconhecer a importância da cultura e da organização social na transmissão não genética do conhecimento. A moderna Ecologia Humana, parte do princípio que existem dois sistemas em interacção constante: o sistema-homem (que recebe e descodifica a informação) e o sistema-ambiente (que elabora uma acção de resposta).

A resposta do primeiro sistema ao segundo pode ser uma alteração no próprio sistema-homem, como por exemplo as reacções vasculares; as reacções imunológicas, etc. ou uma intervenção no meio que o rodeia, ou seja uma alteração no sistema-ambiente como por exemplo a construção de abrigos contra as alterações climáticas; diferentes formas de agricultura; a urbanização; etc. Tenta-se assim conciliar os comportamentos da biosfera com as atitudes da socioesfera, isto é, tendo em consideração a dinâmica das interacções bioculturais, a Ecologia Humana procura estudar os diferentes “climas” que actuam no Homem.

Tende a encarar o ser humano do ponto de vista biológico e ecológico, uma espécie animal adaptada para viver nos mais diversos ambientes. Estuda detalhes da vida humana nas cidades, do ponto de vista ambiental, sua relação com os recursos naturais, o ar, a água, a fauna e flora, bem como as relações entre indivíduos.

Problemas sociais como o êxodo rural, o crescimento descontrolado das cidades, infra-estrutura urbana, bem como características das populações (taxa de crescimento, densidade, índices de nascimento e mortalidade e idade média) são abordados nesta especialidade. Doenças, epidemias, problemas de saúde pública e de qualidade ambiental também pertencem ao campo da ecologia humana.

A ecologia humana tem o desafio, de auxiliar no reconhecimento das causas dos desequilíbrios ambientais existentes na sociedade humana e propor soluções alternativas ou minimizadoras. Este ramo da ecologia, associado à consciencialização e educação ambiental, pode transformar as grandes cidades em locais mais habitáveis e saudáveis, onde o uso dos recursos naturais é racional e otimizado. Para isso, a ecologia humana necessita de estar integrada no desenvolvimento da ciência e tecnologia, bem como vinculada a programas pedagógicos e governamentais.



1.2 - A ECLOSÃO DA CONSCIÊNCIA ECOLÓGICA CONTEMPORÂNEA

Para SOSA (2001), o verdadeiro assumir da consciência ecológica contemporânea, foi em 1966 quando Aurelio Peccei, director de uma das maiores empresas consultoras europeias para o desenvolvimento económico e engenharia, fundou o Clube de Roma, formado por economistas, especialistas em planificação, biólogos, sociólogos, politólogos e empresários, e propôs-se abordar uma série de estudos globais sobre os problemas mundiais. Mas, talvez os anos chave para a discussão e, sobretudo, para a generalização de uma consciência crescente em torno da problemática que tratamos sejam os do início da década de setenta. Com efeito, em 1971 publica-se o primeiro modelo de Jay W. Forrester, o “World-2”, relacionando os cinco sectores básicos (população, inversão de capital, espaço geoGráfico, recursos naturais, contaminação e produção de alimentos) de onde surge a dinâmica de transformação no sistema mundial. No ano seguinte aparece nos escaparates, o primeiro dos três volumes dos trabalhos da equipa dirigida por Dennis L. Meadows, dentro do MIT (Massachussets Institute of Technology).

Foi também em 1972 quando teve lugar a Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Humano em Estocolmo, com repercussões de maior nível que a celebrada em 1949 em Nova York, e donde saiu não só a famosa Declaração com os seus 26 princípios e mais de uma centena de recomendações, como também a fundação da PNUMA (Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente), cuja sede se fixou em Nairobi, a capital do Quénia.

Por sua vez, em 1970, foi declarado Ano Europeu para a Conservação da Natureza e, os governos da Europa Ocidental, reunidos em Estrasburgo, assumiram o compromisso que a administração racional do ambiente devia ter absoluta prioridade na política nacional dos países, formulando grandes princípios de actuação e delineando linhas de actuação à escala internacional, nacional e local.

2 - SAÚDE AMBIENTAL

Universalmente é aceite que o estado de saúde de uma população depende de uma gama variada de factores relacionados com a qualidade do ambiente, nas suas diversas vertentes, desde a qualidade da água, ar, solos e qualidade alimentar, influenciando a qualidade do ambiente, em última instância, a saúde das populações.

Estudos contemporâneos demonstram claramente como as alterações introduzidas pelo Homem no sensível equilíbrio do meio ambiente e na cadeia alimentar podem influir mais ou menos intensamente a saúde das populações, o que leva de forma inequívoca à necessidade da existência de uma ciência denominada Saúde Ambiental. No entanto esta relação entre “meio” e “ambiente” é reconhecida desde a Antiguidade. O nome de Hygieia, Deusa da saúde na mitologia grega, originou a expressão “hugieion”, sinónimo de limpeza e ausência de doenças (RYLANDER e MÉGEVAND,1995). Mesmo a noção de ambiente e do seu papel no desenvolvimento de patologias surge mais cedo com os Sumérios (3000 a. C.), que davam especial relevo á limpeza, principalmente da água. Também no Antigo Testamento (ECLESIASTICO), encontramos regras precisas respeitantes á nutrição, higiene corporal e transmissão de doenças transmissíveis. Em 1600, Paracelso, alquimista russo, elabora os primeiros princípios de toxicologia, afirmando que *tudo é veneno e que são as doses que determinam a toxicidade das substâncias*. Em 1855, John Snow, médico londrino, estabelece a relação entre a cólera e a água potável, sendo o Séc. XIX, a época em que iniciam medidas para o controlo do meio ambiente. Também o início da era industrial, conduz à tentativa de resolução de novos problemas como a eliminação de detritos e a poluição. No início do Séc. XX, com a identificação das bactérias começa um novo ciclo no combate às doenças infecciosas.

Para a OMS, o conceito “saúde e ambiente” envolve as consequências para a saúde das interações entre a população humana e o conjunto de factores físicos (naturais e produzidos pelo homem) e sociais do seu ambiente, ocupando-se das formas de vida, das substâncias e das condições em torno do homem que podem exercer alguma influência sobre a saúde e o bem-estar

A Saúde/Bem-Estar é, fundamentalmente, o resultado da acção combinada da sociedade no ambiente físico e social. Os efeitos favoráveis e desfavoráveis na Saúde são condicionados pela qualidade dos vários componentes do meio físico: a água, o ar, o solo, os alimentos e o habitat. Por outro lado, os factores antropológicos, socio-económicos, culturais e políticos influenciam o estado de Saúde das populações, exercendo a sua acção, directa ou indirectamente, através da qualidade do ambiente físico que induzem.

Os factores do ambiente físico que representam risco para a Saúde são múltiplos, pelo que, frequentemente, não se pode atribuir apenas a um deles a causa de uma doença. Os seus efeitos, benéficos ou adversos, não correspondem ao somatório de cada um, mas a interações várias que os potenciam ou atenuam. No Quadro 1 podemos ver os vários agentes ambientais, naturais e artificiais, do nosso ambiente diário, que podem influenciar a saúde humana:

QUADRO 1 - Ambiente Diário

AGENTES NATURAIS	AGENTES ARTIFICIAIS
<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura: Calor e Frio • Altitude • Latitude • Humidade • Ventos • Pressão barométrica • Luz visível • Ultravioletas e infravermelhos • Água • Geologia • Magnetismo e electricidade terrestre • Electricidade atmosférica • Radiações cósmicas • Electricidade estática 	<ul style="list-style-type: none"> • Poluição química do ar • Poluição química da água • Factores mecânicos: barulho, infra-sons, ultra-sons • Radiações ionizantes • Luz artificial • Radiações coloridas • Radiações não ionizantes. alta e baixas frequências • Ionização artificial do ar

Adaptado de DEOUX, 1996

As exposições insidiosas a alguns destes agentes do ambiente diário podem-se tornar temíveis, devido a acumulação progressiva e fixação dos tóxicos nos organismos humanos. Por outro lado, há uma continuidade biológica que não pode ser esquecida: a cadeia alimentar, porque a alimentação, determinante no nosso modo de vida, é um contributo considerável do meio exterior para o nosso organismo.

A sua repercussão numa população exposta, apresenta uma variabilidade, condicionada não só por características próprias dos indivíduos, mas também por outras relativas ao factor de risco: intensidade, duração, tipo e vias de exposição e grau de toxicidade.

No mesmo sentido, para a Direcção Geral de Saúde (in *Ganhos de Saúde em Portugal, Ponto da Situação - Relatório do Director-Geral e Alto Comissário da Saúde*, 2002), a Saúde Ambiental compreende os aspectos da saúde humana (incluindo a qualidade de vida) que são determinados por factores físicos, químicos, biológicos, sociais e psicológicos do ambiente. Também inclui a avaliação, a correcção, a redução e a prevenção dos factores no ambiente que, potencialmente, podem afectar de forma adversa a saúde das gerações presentes e futuras.

AMARAL-MENDES (1996), define Saúde Ambiental “(...)como um *ecossistema de saúde(...)*”, como uma “(...)ciência integrativa e que envolve a *dimensão humana(...)*”, considerando-a como uma ciência mandatada para analisar os problemas reais do mundo, que necessita de uma metodologia sistemática para o diagnóstico, prognóstico e reabilitação do ecossistema de saúde e uma perfeita compreensão das relações entre a saúde do homem e o ecossistema que o envolve.

Afirmando ainda que o ecossistema da saúde depende também de processos sócio-económicos, das comunidades humanas, dando especial realce à definição de “(...)uma política de adaptação e das infraestruturas associadas a uma desejada mudança.”

Sendo claro que as alterações introduzidas pelo Homem no delicado equilíbrio do meio ambiente e na cadeia alimentar podem afectar mais ou menos intensamente a

saúde das populações, “(...)torna-se vital o desenvolvimento de métodos efectivos que reconheçam os sinais da patologia ambiental, as suas causas prováveis e uma efectiva intervenção de carácter preventivo, a característica fundamental da Saúde Ambiental” (AMARAL-MENDES, 1996).

Os efeitos da degradação ambiental são já bem visíveis nas estatísticas da saúde, ainda que não seja sempre possível identificar causas determinantes, começando-se a estabelecer associações entre factores ambientais e doenças calculando-se o risco acrescido que representam. Alguma dificuldade em definir valores precisos, para os vários factores em causa, contribui para que seja polémico operacionalizar as intervenções nesta área.

A extensa lista dos factores ambientais concorrentes condiciona a possibilidade de se conseguir eliminar todos os riscos para a saúde, a eles associados. MONTEIRO (1997), afirma que a exposição humana a poluentes contidos no ar, água solo e alimentos, é considerada o maior contributo para o aumento da morbilidade e mortalidade, escrevendo ainda que “(...)se a existência de determinadas situações, por exemplo, a toxicidade de uma determinada substância, são por si um perigo, a exposição em determinadas condições constitui um risco(...), justificando a gestão desses riscos através da aplicação de medidas de prevenção e controle, a partir da análise de dados sobre a saúde e o ambiente.

Justifica-se assim o estabelecimento de prioridades na gestão do ambiente, numa perspectiva de reduzir os efeitos negativos na saúde humana. Salienta-se ainda que a gestão do ambiente não deverá objectivar só a protecção da Saúde, em relação aos potenciais efeitos nocivos de factores de risco ambientais, mas também proporcionar a melhoria da qualidade de vida. O desenvolvimento de metodologias de avaliação e gestão dos efeitos para a saúde decorrentes de factores ambientais foi mesmo um dos objectivos definidos pelo Ministério da Saúde para o ano 2002 (in Estratégias da Saúde Para o Virar do Século, Direcção Geral da Saúde, 1999).

O âmbito das áreas de intervenção em Saúde Ambiental e a especificidade dos conhecimentos técnicos e científicos requerem uma abordagem pluridisciplinar, com elaboração de planos de acção, em que a articulação interinstitucional, a partilha de responsabilidades e uma actuação equilibrada permitam intervenções sectoriais eficazes e uma rentabilização de recursos, em que a característica fundamental será a de uma efectiva intervenção de carácter preventivo. Isto mesmo está contido no documento editado pelo Ministério da Saúde em 1999 (A estratégia de saúde para o virar do século), que consolidava toda uma política para o meio ambiente com base em “(...)programas de saúde ambiental intersectoriais, integrados e regularmente avaliados.”

O mesmo documento define como orientações de actuação:

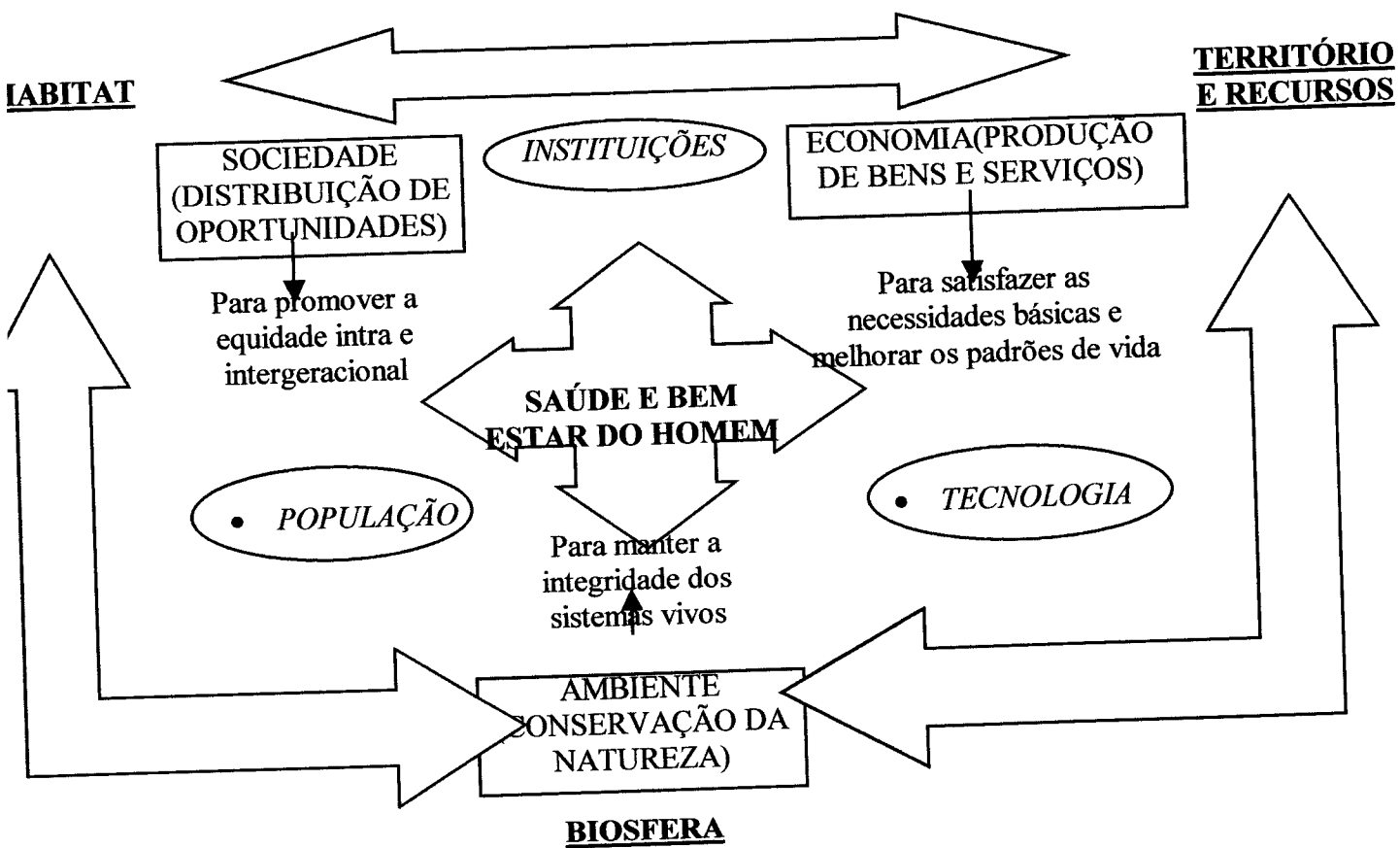
- *Cumprir integralmente o Plano de Acção dos resíduos Hospitalares;*
- *Articular com a Rede de Cidades saudáveis promovendo e apoiando as actividades em curso, bem como o alargamento da Rede;*
- *Articular com a Associação Nacional de Municípios no sentido de se reforçar o papel das Autarquias na promoção as saúde e segurança ambientais;*
- *Promover a criação de espaços verdes, de vias e áreas pedonais para a prática de actividade física e para a realização de actividades de lazer;*
- *Monitorizar os factores de risco ambientais com repercussões na saúde;*
- *Estabelecer mecanismos de articulação com o Ministério do Ambiente para dar cumprimento aos objectivos de saúde ambiental;*
- *Implementar o sistema nacional de informação em saúde ambiental, com referência geográfica;*

- *Colaborar na vigilância da cadeia alimentar em articulação com as entidades competentes.*

Apesar de estarem definidas, a nível normativo e legislativo, as políticas de orientação nesta matéria, tal como escreve SOROMENHO-MARQUES (1998) “(...)as raízes do Homem estão intrinsecamente ligadas à Natureza, ele tem que regular e legislar as obrigações éticas com a coacção das lei.”, uma política preventiva necessita de um realinhamento das intervenções do homem, incluindo alterações fundamentais na ética social. AMARAL MENDES (1996) lança, a esse nível, um repto: “Estas alterações são precursoras de métodos para tratar efectivamente com o ecossistema da saúde a todos os níveis, desde um ponto de vista da política social à responsabilidade individual” .

Se cabe a cada um de nós a defesa do ecossistema, não podemos esquecer nem separar a ética da pedagogia ambiental, portadora de valores de uma cidadania renovada, capaz de “formar mulheres e homens capazes de estarem à altura dos desafios gigantescos, um misto de perigo e oportunidade, da crise ambiental global(...). Iguualmente, (...)a ética ambiental constitui-se assim como um desafio para com uma nova concepção do Humanismo, onde a liberdade e responsabilidade se equacionam com o limite regulador de uma práxis, múltipla e complexa, ética, política e economicamente sustentável.” (SOROMENHO-MARQUES, 1998)

Para atingir estes objectivos, o modelo de desenvolvimento sustentável e de gestão ambiental deve ser enfrentado numa perspectiva sistemática, em as metas a atingir em torno da saúde ambiental não devem ser só da responsabilidade dos governos e seus serviços de saúde mas sim da responsabilidade partilhada com o envolvimento dos cidadãos, enquanto sujeitos e destinatários dos impactos positivos que se pretendem atingir, devendo-se ter em consideração o modelo de interacção proposto por B. SADLER:



Fonte: A Saúde dos Portugueses ((DG Saúde, 1997)

Figura 1 – Modelo Sociedade, Economia e Ambiente do Desenvolvimento Sustentável

3 - TOXICOLOGIA AMBIENTAL

Como acabamos de verificar, a população humana está exposta à acção de numerosos agentes potencialmente tóxicos, sejam físicos, químicos ou biológicos, que provocam efeitos fisiológicos, bioquímicos, patológicos e, nalguns casos, genéticos. Urge assim, a representação de uma ciência que estude a interacção entre as toxinas ambientais e os sistemas biológicos, ou seja a Toxicologia que se pode definir como “(...)o estudo de absorção pelo organismo de substâncias bem definidas, isoladas ou em conjunto” (RYLANDER e MÉGEVAND, 1995), consideramos então, a Toxicologia como o estudo das reacções adversas dos agentes químicos nos sistemas biológicos

Provem de *toxicom* – substância venenosa em que se molhavam as pontas das setas e *toxikos*-arco (TIMBRELL, 1995)

A maioria das substâncias químicas presentes no meio ambiente tem origem artificial; isto é, são sintetizadas pelo homem. No entanto, existem inúmeros venenos naturais gerados por microorganismos, fungos, plantas e animais, que são muito tóxicos para outros seres vivos. Vejamos algumas definições mais usuais em Toxicologia Ambiental:

- Xenobiótico– substância estranha ao organismo capaz de induzir efeitos deletérios.
- Tóxico– xenobiótico causador de efeitos deletérios.
- Veneno– tóxico causador de graves efeitos, por vezes mortais.
- Toxina– substância natural (biotoxina com efeitos tóxicos) com efeitos tóxicos.

3.1 – ASPECTOS HISTÓRICOS

Algumas dessas toxinas naturais conhecem-se desde a antiguidade. De facto, o estudo dos venenos preocupou a humanidade desde tempos remotos, tal como o demonstra um dos antecedentes médicos mais antigos que se conhecem, o “Papiro Ebers” (1500 a.C.). Os egípcios utilizaram toxinas de origem natural para matar os inimigos ou suicidarem-se. Cleópatra, de acordo com a tradição, suicidou-se com uma mordedura de víbora.

Os Vedas (900 a.C.) antigos habitantes da Índia, conheciam o arsénico e o ópio. Os chineses usaram flechas envenenadas com aconitina para acabar com os inimigos, enquanto que os gregos, com uma tradição que remonta a Hipócrates (400 a.C.) e prolonga-se por 500 anos, até Dioscórides, classificaram os venenos de origem natural e descobriram numerosos antídotos.

Durante a Idade Média, a arte de envenenar com fins políticos converteu-se num culto, como demonstra a história dos Bórgias (séculos XV e XVI); em França a Rainha Catarina de Médicis foi a precursora de alguns princípios empíricos da toxicologia, preparando venenos de origem natural que experimentava em doentes e presos, registando cuidadosamente os sintomas que produziam e a sua eficácia.

Paracelso (1493-1541) definiu as primeiras bases científicas dos estudos de toxicologia, distinguiu entre propriedades terapêuticas e propriedades tóxicas: *“Todas as substâncias são venenos. Não existe nenhuma que não o seja. É a dose que diferencia o veneno do remédio”*.

Já no século XIX estabelecem-se os órgãos onde algumas toxinas exercem a sua acção. Por fim, em 1945, Rudolph Peters, identifica o local de acção dos gases de guerra com arsénico e desenvolve um antídoto.

3.2 – FORMAS DE EXPOSIÇÃO DO HOMEM ÀS TOXINAS AMBIENTAIS

A exposição aos agentes tóxicos pode apresentar-se de várias formas:

- forma aguda (episódio acidental em que há penetração de toxinas)
- forma crónica(exposição contínua a doses geralmente baixas e que é acompanhada de acumulação no organismo, produzindo-se uma resposta tóxica após algum tempo)

A forma de entrada no organismo também pode variar:

- via inalatória
- via digestiva
- contacto cutâneo

Por sua vez, a exposição pode ser:

- involuntária (acidental)
- voluntária (criminal; teste/investigação; suicídio)
- ocupacional (profissional)

A concentração do tóxico no corpo pode-se avaliar quimicamente, analisando o sangue, a urina ou cabelo. Os processos que controlam o destino final de um tóxico no ambiente são o transporte, a transformação e a transferência do mesmo (ARNAIZ, 2000). O transporte no meio ambiente, deve-se exclusivamente às forças naturais (ventos, marés, etc.), cuja direcção e velocidade determinará a sua concentração. A transformação, ocorre quando há alteração na estrutura química ou física do composto. Este pode passar do estado sólido a líquido e de líquido ao estado gasoso ou transformar-se por reacções químicas como a oxidação e a redução. Por último, a transferência, é o movimento dos tóxicos na biosfera (ar, água, solos e seres vivos).

Por exemplo, um agente químico presente na água pode-se volatilizar, passando ao ar, ser transferido ao solo por acção da chuva e aí incorporar-se na cadeia alimentar.

Destes factos resultam uma ampla distribuição de toxinas no meio ambiente e também o aumento do risco de exposição

3.3 – DOSES DE EXPOSIÇÃO AMBIENTAL

Uma exposição pode-se avaliar pelas quantidades dum agente químico encontrado no meio ambiente, a que se dá o nome de *doses*. Segundo RYLANDER e MÉGEVAND (1995) podemos classificá-las em três grupos:

- doses no ambiente
- doses absorvidas pelo organismo
- doses – efeito e doses – resposta

A *dose no ambiente* é determinada pela concentração ou pela percentagem de um tóxico no ambiente, como por exemplo, a monitorização do nível de monóxido de carbono , dióxido de enxofre, metais pesados como chumbo ou o cádmio definindo indicadores de poluição ambiental.

A *dose absorvida pelo organismo* consiste na penetração de uma substância, através de uma superfície de contacto e, é dependente da sua estrutura química. Quando as substâncias são quimicamente semelhantes às do organismo, a absorção far-se-á de modo fisiológico, como é o exemplo do chumbo e do cálcio. Para as substâncias inaladas, é o tamanho das partículas e a solubilidade dos gases na água que condicionam a retenção nos pulmões. A absorção por contacto cutâneo depende da qualidade da pele, a permeabilidade aumenta se a pele se encontra seca, lesionada ou ulcerada

A *dose-efeito e dose-resposta*, tem a ver com a resposta do organismo ante as toxinas e, depende de vários factores, sendo os mais importantes as propriedades específicas, físicas e químicas dos compostos e, a quantidade de exposição. Esta

quantidade de substância pode ser encontrada no local da lesão, e para RYLANDER (1995 determina-se pela absorção, pela distribuição no organismo, pela metabolização e, para exposições crónicas, pela excreção.

A relação entre o teor da dose e a resposta biológica permite avaliar os riscos no ambiente. Quando as toxinas penetram no organismo, interagem a nível celular com um receptor específico, geralmente uma proteína. Se a concentração do tóxico intracelular for vasta, os receptores ficam saturados e produz-se uma resposta tóxica máxima, ao invés se a concentração for baixa a resposta é mínima, por exemplo, quando o dióxido de enxofre, em pequena concentração, provoca uma irritação nasal e em concentrações mais altas uma broncoconstrição, falamos então de *doses-efeito*. Quando se trata de uma população, a percentagens de respostas é proporcional à dose e usa-se o termo de *doses-resposta*.

Na Figura 2 podemos ver a relação entre exposição (doses) e efeitos numa população:

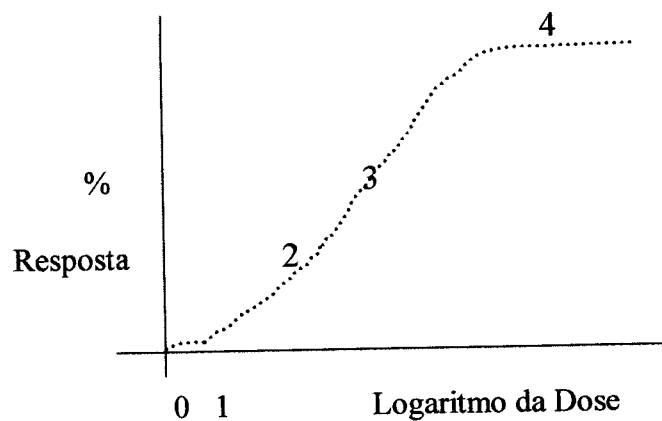


Figura 2 – Curva Dose-Resposta

0 a 1.-Região NOAEL; 2.-LOAEL; 3.-Região Linear; 4.-Resposta Máxima.

A região da curva onde os efeitos não são medíveis, isto é, onde a identificação dos efeitos críticos e da dose em que não se verifica nenhuma resposta adversa, conhece-se como região NOAEL (No Observed Adverse Effects Level). Sendo a região LOAEL ("Low Observed Adverse Effect Level"), o patamar seguinte.

3.4 – TOXICINÉTICA

Os dados obtidos em laboratório são extrapolados para os efeitos perniciosos no ecossistema e, estabelecem-se relações que permitem aos toxicólogos que doses produzem efeitos desejados, para fins terapêuticos, sem ser tóxica.

Exprime-se em geral, a toxicidade aguda duma substância pela dose em mg/Kg necessária para matar 50% dos animais de experiência, é o que se designa por *Dose Letal* (DL_{50}). *A escolha desta percentagem de mortalidade baseia-se na noção fundamental de que o comportamento animal é caracterizado acima de tudo pela sua variabilidade* (FABRE, 1971), a amplitude de resultados é extensa por esse facto Trevar em 1927, estabeleceu um tipo de curvas de “percentagens de mortalidade” que de alguma forma diferencia-se a toxicidade dos produtos. Hoje esse conceito é rebatido, MEISEL(1998) relata o exemplo do pesticida-herbicida *atrazina*, que tem uma DL_{50} inferior a 5g/Kg comparável à aspirina, portanto não tóxica, mas a longo prazo e em doses mínimas, tem potencial efeito carcinogénico e imunotóxico, estando já proibido em alguns países, concluindo que “(...) *hoje em dia, é importante a avaliação do efeito do pesticida a longo prazo e a sua capacidade de bioacumulação.*”

A mesma opinião é abordada por RYLANDER (1995), verificando que o efeito patogénico, do tóxico, no Homem só raramente se traduzia pela morte celular mas sim por um disfuncionamento e por vezes por um estímulo excessivo, retratando o exemplo da silicose originado por um estímulo dos fibroblastos activado pelos macrófagos pulmonares, que dá origem à fibrose pulmonar.

3.4.1 Absorção

Já nos referimos, anteriormente, á absorção de tóxicos ambientais pelo organismo, faremos aqui apenas a menção da fórmula que permite calcular a quantidade de xenobiótico efectivamente absorvida, que é expressa por unidade de peso corporal e se denomina de **dose corporal efectiva** (*body burden*) :

$$BB = Vd \times Cp$$

Vd – volume de distribuição aparente do composto

Cp – concentração plasmática

Quanto ao potencial de Periculosidade dos xenobióticos a Classificação de LOOMIS é definida da seguinte forma:

- EXTREMAMENTE TÓXICO - 1mg/kg ou menos
- MUITO TÓXICO - 1 a 50mg/kg
- MODERADAMENTE TÓXICO - 50 a 500mg/kg
- POUCO TÓXICO - 0.5 a 5gr/kg
- PRATICAMENTE NÃO TÓXICO - 15gr/kg
- RELATIVAMENTE INÓCUO - superior a 15gr/kg

Por sua vez a Classificação de Periculosidade de CASARETT & DOULS é semelhante:

- SUPER TÓXICO - inf. 5mg/kg ou inf.0.5ml
- EXTREMAMENTE TÓXICO - 5 - 50mg/kg ou 0.5 - 5ml
- MUITO TÓXICO - 50 - 500mg/kg ou 5 - 25ml
- TÓXICO - 0.5 - 5gr/kg ou 25ml - 0.5l
- POUCO TÓXICO - 5 a 15gr/kg ou 0,5 - 1l
- NÃO TÓXICO - sup. 15gr/kg ou sup. 1litro

3.4.2 Distribuição

Para que um tóxico exerça os seus efeitos num organismo, tem que ser absorvido e distribuído pela corrente sanguínea até chegar às células da série branca, onde se encontra os receptores para um determinado composto químico. Esse tóxico pode ser eliminado hemáticamente ao ser excretado pelo rim ou ainda ser acumulado nos tecidos gordos, ou ainda biotransformar-se nas células do fígado ou outros órgãos, conforma se pode ver na figura 3:

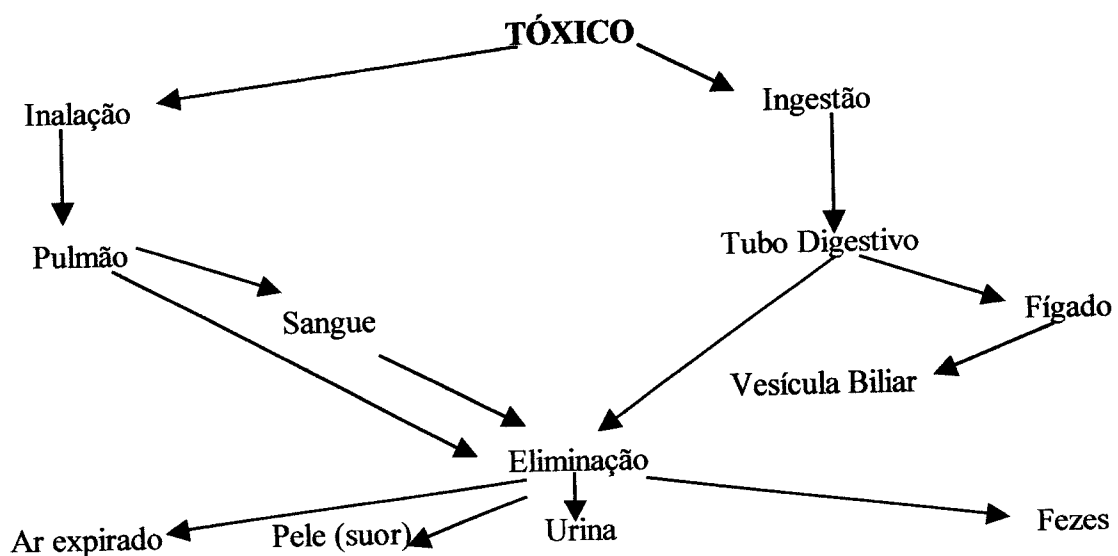


Figura 3 – Toxicinética do Veneno

3.4.3 Metabolismo

Denomina-se metabolismo ao conjunto de reacções químicas a que são submetidas as substâncias absorvidas pelo organismo, seja para a obtenção de energia ou para a construção de elementos estruturais. Esta propriedade, permite aos seres vivos, transformar substâncias desconhecidas em produtos não tóxicos e facilitar a sua eliminação.

O metabolismo faz-se a partir de sistemas enzimáticos nos microssomas como o citocromo P450. Numa primeira fase a molécula é activada num produto intermédio, seguindo-se a conjugação com outra molécula que o neutraliza, como o ácido glucorónico, resultando daí uma molécula mais complexa mas hidrosolúvel.

Durante a criação de metabolitos intermédios, podem formar-se radicais livres de oxigénio e ter um efeito tóxico para o organismo. Isto é, para eliminar uma substância desconhecida, o organismo transforma, às vezes, um produto não tóxico num produto nocivo. Esta teoria é sustentada por MARTÍNEZ-CAYUELA (2001) ao afirmar que a toxicidade de muitos xenobióticos está mediada pela formação de radicais livres de oxigénio. Estes xenobióticos são reduzidos por um electrão produzindo espécies químicas que interagem com o oxigénio molecular (O_2) para dar lugar a radicais anião superóxido (O_2^-) e regenerar a molécula original. De este modo cria-se um ciclo redox que implica um grande consumo de O_2 e de equivalentes redox, principalmente em forma de NADPH. Os radicais livres produzidos durante este ciclo redox, assim como as espécies reactivas derivadas dele, seriam os responsáveis das lesões celulares causado por aqueles xenobióticos, conforme se pode observar no seguinte figura:

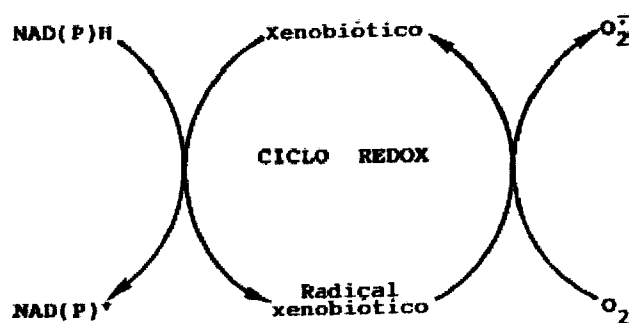


Figura 4 – Ciclo Redox - Química dos Radicais Livres de Oxigénio

3.4.4 Excreção

A eliminação de tóxicos do organismo ocorre principalmente por via intestinal e urinária. Por vezes, no caso do monóxido de carbono e gases anestésicos, pode ocorrer por via respiratória ou ainda cutânea. O tempo que se torna necessário para eliminar 50% da substância (T50), é importante para avaliação do risco desses tóxico.

O T50 é usualmente mais longo para os metais pesados (cádmio – 20/30 anos); para os pesticidas, á excepção do DDT(T50 – 6/10 anos), é de 24 horas.

4 - AS TOXINAS AMBIENTAIS E A GENÉTICA

A Toxicologia Genética, é uma disciplina científica que identifica e analisa a acção dos agentes tóxicos que actuam com o material genético dos organismos, sendo o seu objectivo principal, detectar e entender as propriedades dos agentes físicos e químicos genotóxicos que podem produzir efeitos hereditários com maior ou menor repercussão para a saúde.

ARNAIZ (2000) afirma que esta disciplina pretende estabelecer uma correlação entre a exposição a agentes xenobióticos e a indução de alterações genéticas tanto nas células germinais como nas células somáticas dos organismos, e definir os efeitos que as toxinas ambientais produzem sobre a integridade genética dos seres vivos.

Os investigadores do Século XIX iniciaram trabalhos para determinar como os factores externos poderiam produzir alterações na ordem genética natural. Surgiu então a palavra *mutação*, adoptada por Hugo de Vries em 1901 para descrever as alterações morfológicas que observou nas plantas polipétalas do género *Oenothera* (prímula).

Em 1927 Herman Muller demonstrou de maneira inequívoca que as radiações ionizantes são capazes de produzir alterações genéticas na mosca da fruta (*Drosophila melanogaster*) e definiu *mutações* como as alterações na quantidade, qualidade e sequência dos genes. Muller também chamou a atenção que as radiações poderiam produzir alterações nas células somáticas dos tecidos, produzindo-se distintos tipos de neoplasias, incluindo as leucemias.

No início dos anos quarenta, Charlotte Auerbach (1942) demonstrou que o gás mostarda, utilizado como arma química durante a Segunda Guerra Mundial, é

mutagénico; também se sugeriu que o uretano empregado como agente antineoplásico pode induzir mutações em organismos de bioensaio.

Com o desenvolvimento destes estudos, foi possível orientar as investigações demonstrando a interação entre os agentes químicos e o material genético.

Posteriormente comprovou-se que muitos agentes químicos representavam um risco tão ou mais importante que as radiações, na produção de alterações genéticas hereditárias, surgindo a preocupação que muitas patologias caracterizadas pela hereditariedade poderiam ter etiologia de origem ambiental, o que ficou comprovado, nos final dos anos 70, com as investigações a confirmarem a correlação existente entre a indução de mutações (mutagénese) por alguns agentes químicos e o desenvolvimento de alguns tipos de cancros (carcinogénese). Esta correlação verificou-se ao estabelecer-se uma relação entre a actuação de carcinogénios com os ácidos nucleicos, portanto existindo a possibilidade de se originar alterações hereditárias.

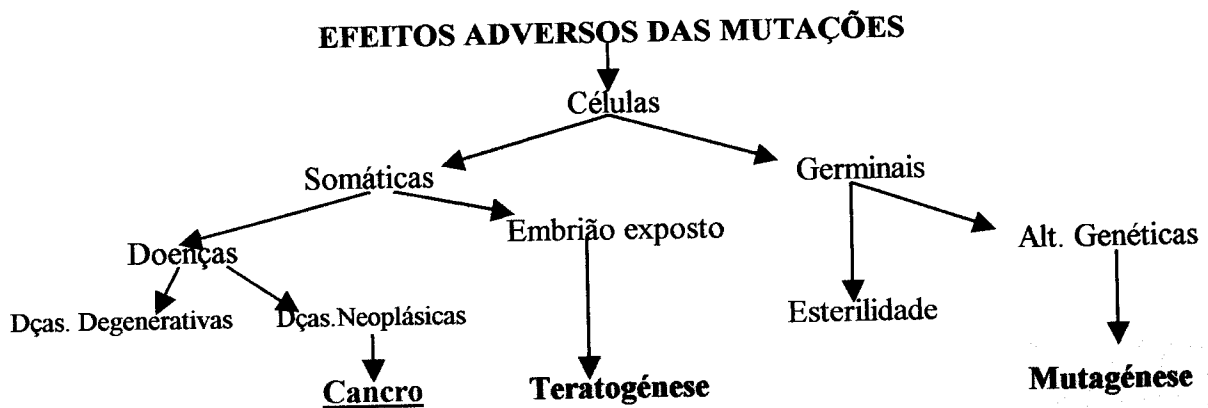


Figura 5 – Efeitos adversos das mutações

4.1 - A CARCINOGENÉSE

A palavra cancro designa de maneira genérica uma série de patologias que se originam em distintas estirpes celulares somáticas, tais como as células epiteliais (carcinomas), as células sanguíneas (leucemias), e os que ocorrem nos tecidos de suporte (sarcomas). Uma característica que as células cancerosas possuem é a de alterar os mecanismos normais de divisão celular.

A indução do cancro provocado pela exposição crónica a substâncias químicas foi originalmente descrita por Percival Pott em 1775, ao ligar a incidência de cancro escrotal nalguns limpa-chaminés, explicando a indução do tumor por exposição a agentes cancerígenos (fuligem, neste caso).

No início do Século XX fizeram-se experiências com animais em laboratório, que demonstraram que o alcatrão, que contem grandes quantidades de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, originava tumores. Também se demonstrou que outro grupo de compostos, as aminas aromáticas, produzião cancro da bexiga. Outros compostos com grande potência carcinogénica foram descobertos durante as experiências realizadas para provocar cancro experimentalmente, como por exemplo as nitrosaminas. Alguns destes carcinógenos descrevem-se na figura 6.

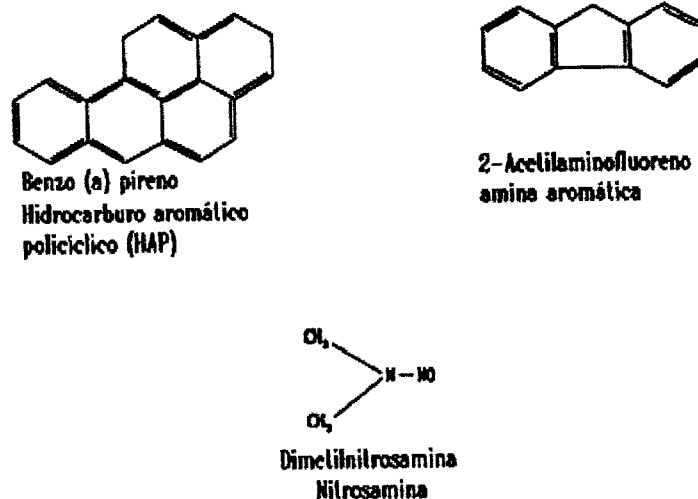


Figura 6. Exemplos de carcinógenos.

“A característica mais importante dos carcinógenos químicos é, a de ao chegar ao tecido branco reagem com receptores específicos e deixam uma marca duradoura, de maneira que uma única dose pode alterar a longo prazo algumas células. As doses sucessivas somam-se aos efeitos iniciais, provocando a multiplicação desordenada de células e o desenvolvimento de um tumor” (ARNAIZ, 2000).

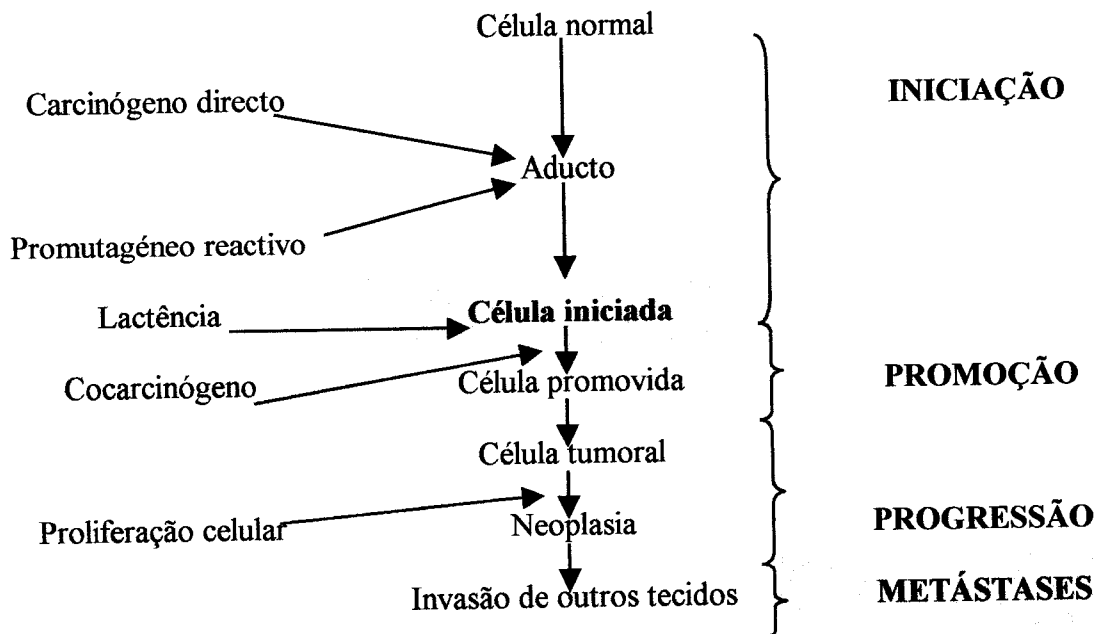


Figura 7 –Fases do Cancro

Ainda para o mesmo autor, a indução da alteração genética por exposição a agentes genotóxicos é um processo que se realiza em várias fases.. Durante o processo, o agente xenobiótico é absorvido pelo organismo, distribui-se e atravessa as membranas. Uma vez intra-celular, o agente químico pode ser reactivo por si mesmo, ou pode ser activado pelas enzimas metabólicas. Dá-se então a interacção com DNA, que pode ser reparada eficiente ou ineficientemente de maneira tal que a alteração genética inicial ficará presente ou não, expressando-se nas diferentes estirpes celulares, tal como se mostra na figura 8.

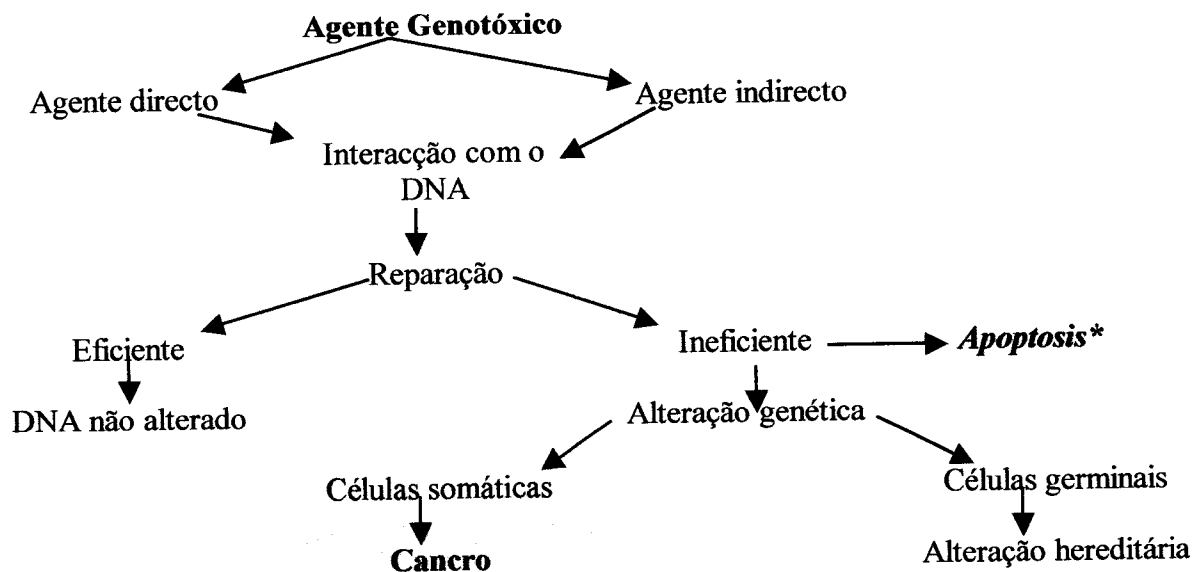


Figura 8 – Alterações genéticas induzidas por agentes genotóxicos

*A *Apoptosis* pode ser considerada como um tipo de “morte celular programada” e um exemplo de “autodestruição celular”. Este processo requer energia e síntese proteica para a sua efectivação. Está relacionado com a homeostase na regulação fisiológica dos tecidos, exercendo um papel oposto ao da mitose.

Em termos fisiológicos, a *apoptosis* ocorre no desenvolvimento embrionário, na organogénese, na renovação de células epiteliais e hematopoiéticas, na involução cíclica dos órgãos reprodutivos da mulher, na atrofia induzida pela remoção de factores de crescimento ou hormonal, na involução de alguns órgãos e por último e não menos interessante, na regressão de processos tumorais (VASCONCELOS, 2003).

Pode ser, assim, considerada um tipo de morte programada, desejável e necessária que participa na formação dos órgãos e que persiste no sistema imunológico. Quando a reparação do DNA é ineficiente, pode ser iniciado o processo de *apoptosis*.

A *apoptosis* é um processo rápido, que se completa em aproximadamente 3 horas e não é sincronizado por todo o órgão, portanto diferentes estágios de *apoptosis* coexistem em diversas secções dos tecidos. Devido à taxa rápida de destruição celular é necessário que apenas 2 a 3% das células estejam em *apoptosis* em determinado momento para que se obtenha uma regressão substancial de tecido, atingindo mesmo a proporção de 25% por dia.

VASCONCELOS (2003) refere que “(...)o crescimento tumoral “in vivo” depende da evasão dos mecanismos homeostáticos de controle que operam via indução de morte celular por *apoptosis*.” A indução deste mecanismo pode ser mediada através de processos imunológicos, ou através de processos homeostáticos específicos, sendo extremamente importante no processo de eliminação de células em transformação maligna. De salientar que muitos dos oncogenes que condicionam a proliferação celular estão também envolvidos na iniciação do processo de *apoptosis* e que a inibição por si só deste mecanismo fisiológico, leva à sobrevivência prolongada das células, favorecendo o acúmulo de mutações e a transformação maligna. Assim, a *apoptosis* representa um mecanismo de eliminação selectiva de células cuja sobrevivência poderia prejudicar a homeostasia do organismo.

A transformação do DNA é uma etapa importante em termos de desenvolvimento do cancro, algumas substâncias, como os radicais livres de oxigénio, têm mesmo a capacidade de danificarem o DNA, como observamos anteriormente no Ciclo Redox,

esse facto acrescido de deficiências genéticas é um factor acrescido para o aparecimento de cancro como é o caso apontado por RYLANDER (1995), dos cancros cutâneos como o *Xeroderma Pigmentosum*.

Quando passado algum tempo, o sistema imunitário bloqueia ou fica sobrecarregado, as células malignas começam a proliferar sendo uma ocasião soberana para os agentes ambientais actuarem desenvolvendo mecanismos que dão origem a processos cancerosos, tal como se apresenta na figura 10:

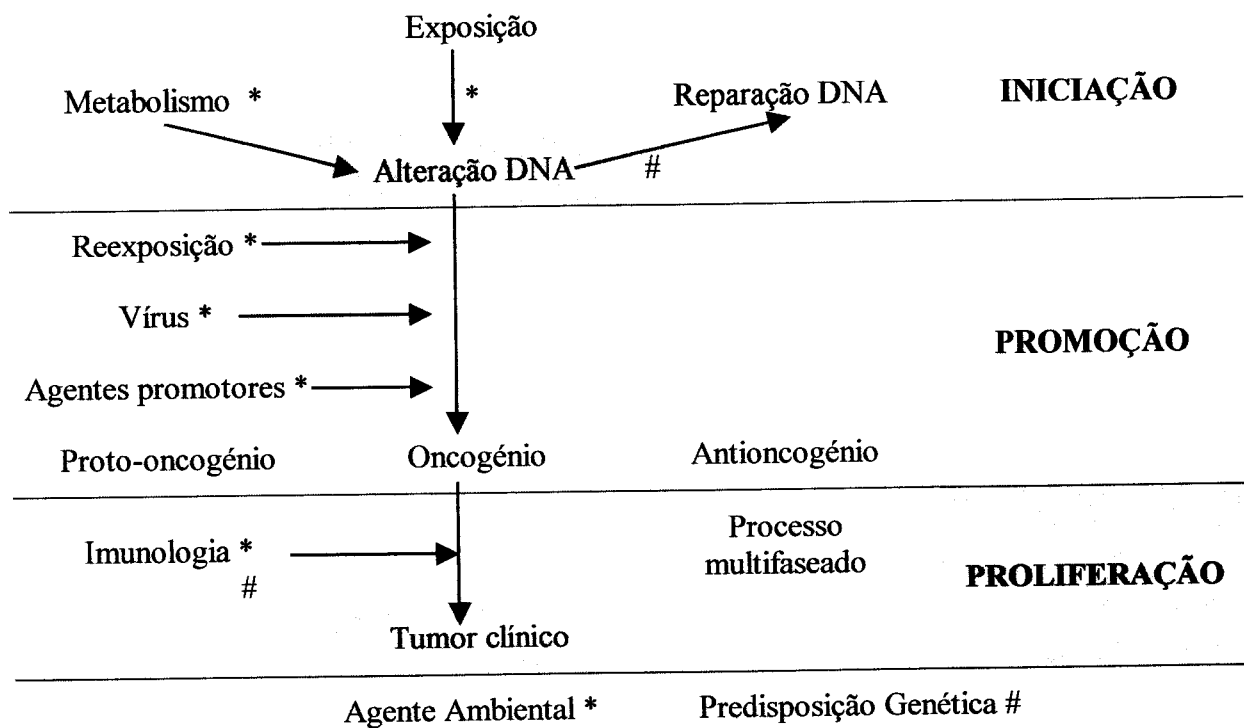


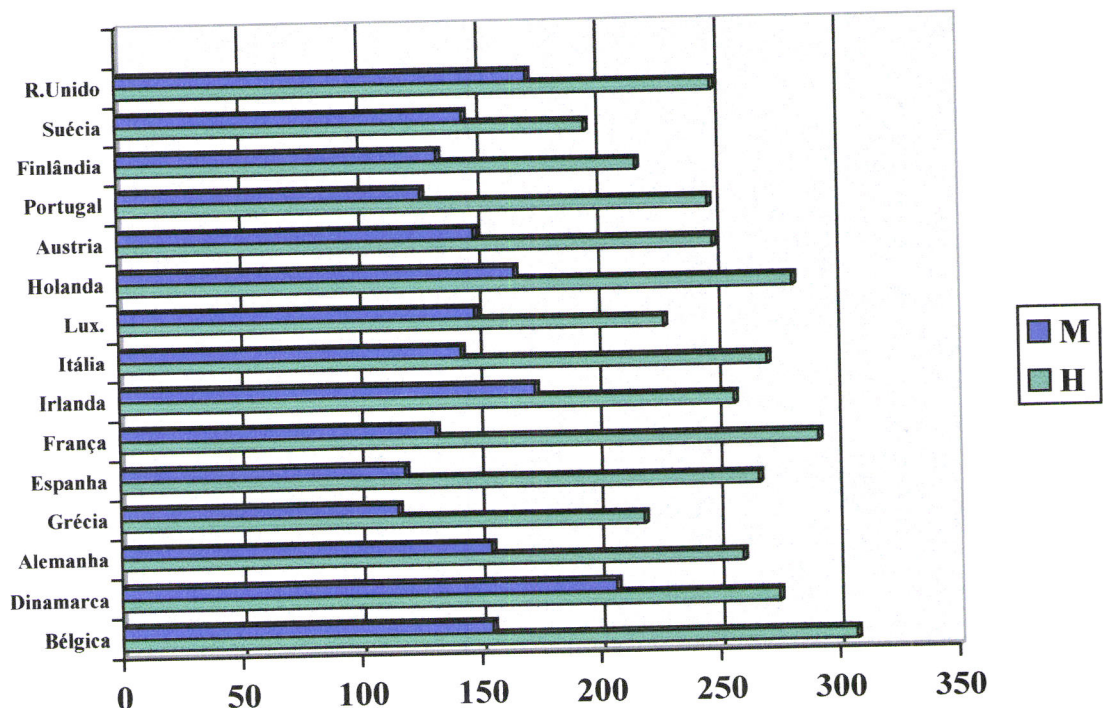
Figura 9 – Principais mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento do cancro

Uma vez a célula “iniciada”, ou seja tendo o seu DNA sido modificado, a célula guarda inalterado o tempo do seu ciclo de divisão, mas, numa segunda fase, pode haver um processo de “promoção” por meio de uma exposição a um xenobiótico que irá provocar uma divisão acelerada, nesses casos, os oncogénios e os genes de supressão vão exercer a sua influência e, ao fim de algum tempo, as células malignas são seleccionadas e facilitadas por uma imunossupressão, por fim as células cancerosas organizam-se e metastizam.

Hoje é amplamente aceite que este processo tumoral é composto por múltiplas etapas, nas quais um conjunto de acontecimentos contribui para a transformação celular e consequentes estágios malignos. Neste contexto, através da estimativa, caracterização e organização da informação genética o papel atribuído aos factores genéticos envolvidos na tumorigénese evoluiu rapidamente. Também se pode dizer, ainda que teoricamente, que a maioria das neoplasias é passível de prevenção - uma vez que estudos epidemiológicos assinalam um grande número de factores etiológicos ambientais, tais como a exposição esporádica ou contínua a carcinógenos químicos, radiação ionizante e não ionizante e os estados inflamatórios crónicos (bacterianos, virais ou parasitários). O estilo de vida, particularmente o hábito tabagista e a dieta, juntam-se aos agentes causadores passíveis de controle, constituindo importante alvo das campanhas de prevenção. Além destes, factores como etnia, sexo, idade e suporte nutricional e de saúde, também influenciam as taxas de incidência e mortalidade por cancro (ROSSIT, 2001).

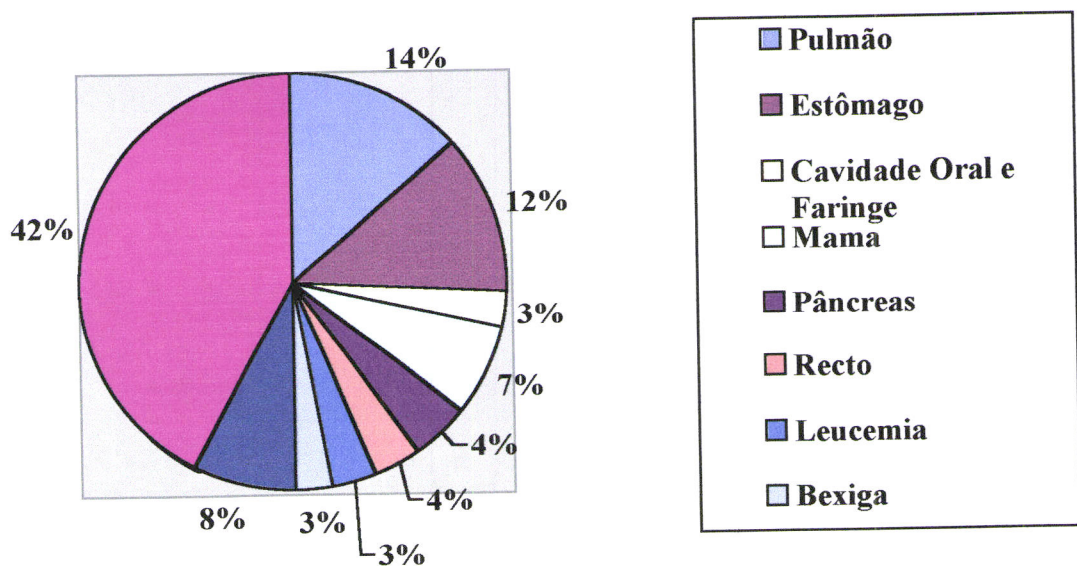
Devido a todos estes processos etiopatogénicos, o cancro está entre as três principais causas de morte em Portugal (DGS 2002). Em termos comparativos, podemos afirmar que a situação nacional é semelhante à dos países mais desenvolvidos, incluindo-o, assim, entre as principais causas de morte.

GRÁFICO 1 -TAXA de .MORTALIDADE /1000 Hab. DEVIDO A TUMORES NA U.E. ,2000



Nos homens, as mortes por cancro ocorrem principalmente por neoplasia do pulmão, da próstata e colo-rectal, enquanto que nas mulheres os cancros que registam maior mortalidade são o da mama, o colo-rectal e o dos pulmões. Em mulheres de 35 a 64 anos, na UE, o cancro da mama é a principal causa de morte. No entanto, em alguns países, tem-se observado uma diminuição da mortalidade global por doença maligna, havendo estabilização evidente deste indicador em Portugal (DGS Relatório 2002).

Gráfico 2 – Mortalidade por Cancro, HM, Portugal, 1998

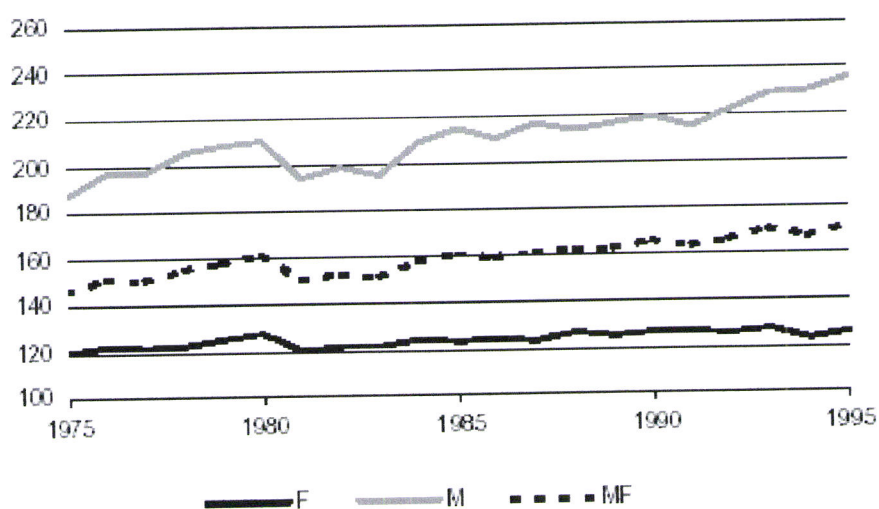


Apesar de tudo, a prevenção do cancro tem encontrado dificuldades que se relacionam com factores de ordem diversa e até sociologicamente ainda mal compreendidos. Se é certo que já foi possível encontrar factores claramente cancerígenos, como o tabaco, os poluentes industriais, a radiação ultra-violeta, etc., também é verdade que a mensagem, mesmo que justificada, sobre a cancerigénese de

um número vasto de matérias, produtos e situações de exposição diária, corre o risco de se perder no excesso de informação em que se vive. Esta situação leva à necessidade de ponderação na identificação dos alvos a atingir com as campanhas de prevenção, sendo necessário o reforço das medidas reguladoras da exposição, incluindo novos factores que ainda carecem de completo esclarecimento. Em última análise, convém não esquecer que o aparecimento de um número significativo de neoplasias, nomeadamente em crianças, grupo etário em que o cancro é já a segunda causa de morte, parece ser devido a mutações hereditárias.

Em Portugal, a mortalidade oncológica apresenta padrões específicos de sexo (Gráfico 3). A mortalidade feminina por todos os cancros tem descido ligeiramente desde o início dos anos 70 e era, em 1993, a quarta mais baixa de entre os países europeus de referência.

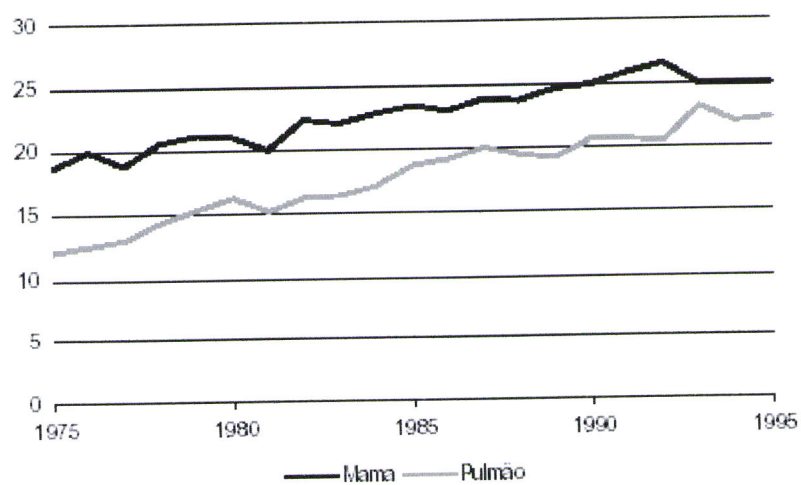
Gráfico 3 - Evolução da mortalidade oncológica em Portugal por 100 000 habitantes (1975-1995)



Fonte: OCDE, 1998

No entanto, Portugal é um dos poucos países onde a mortalidade no sexo masculino, no grupo etário 0 - 64 anos para todos os cancros cresceu, durante os anos 80. Conforme se pode ver no Gráfico 4, os cancros do Pulmão, (22,3 /100.000 hab) e da Mama (25,0 / 100.000 hab), que tinham valores relativamente baixos, tiveram um crescimento marcado nos últimos vinte anos.

Gráfico 4 - Evolução dos cancros da mama e do pulmão em Portugal por 100 000 habitantes (1975 - 1995)



Fonte: OCDE, 1998

Estima-se, portanto, que grande parte das neoplasias resulta da interação entre factores genéticos e ambientais, sendo a contribuição exclusivamente genética responsável por apenas 5% de todos os tumores (PERERA, 2000). A fracção restante pode ser atribuída a factores ambientais "externos" que atuam em conjunto com a susceptibilidade genética (Figura 11).

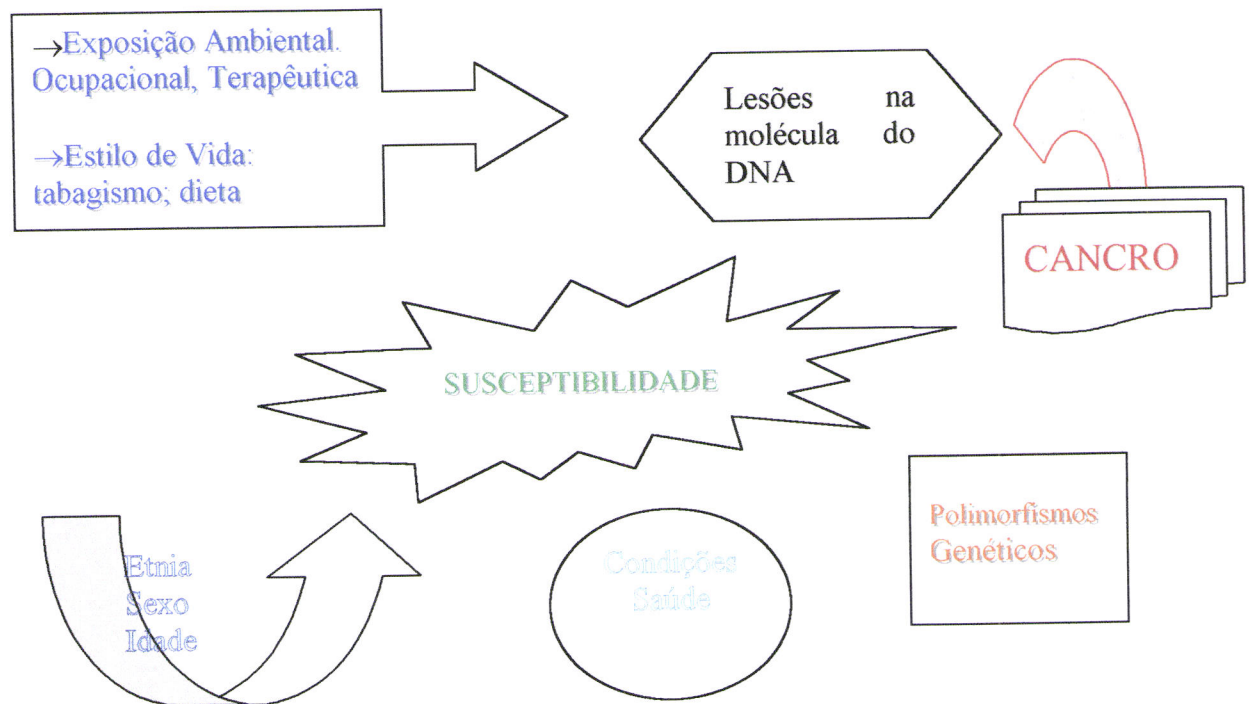


Figura 10. Representação esquemática da influência dos factores que conferem susceptibilidade no processo de carcinogénese ambiental, iniciando-se com a exposição ambiental, ocupacional, terapêutica e/ou endógena aliadas ou não ao estilo de vida (tabagismo e dieta). Os compostos mutagénicos/carcinogénicos presentes interagem com a molécula de DNA, RNA e proteínas e podem causar lesões que, somadas às possíveis alterações em genes críticos (preexistentes ou não), levam ao desenvolvimento do cancro. Sabe-se que toda esta via pode ser influenciada por outras condições, tais como etnia, idade, sexo, estado de saúde (doenças crónicas, desnutrição) e ainda por polimorfismos genéticos. (modificado de Perera, 1997).

4.2 – TEORIA DOS ONCODEMES

Knudson, em 1985 propôs a Teoria dos Oncodemes, que permite classificar os indivíduos e as populações em quatro grupos, quanto às participações dos factores de risco ambiental e genético de desenvolver o cancro. Estes grupos são:

- ❖ 1. Background: mutações ao acaso;
- ❖ 2. Ambiental: contacto com carcinógenos;
- ❖ 3. Ambiental/Genético: carcinógenos ambientais agindo em indivíduos geneticamente susceptíveis e
- ❖ 4. Genético: influência genética preponderante à ambiental.

No quarto oncodeme, as mutações conferem alto risco individual de um tipo particular de cancro num determinado estágio da vida, independente do ambiente. Os indivíduos desta população são ditos predispostos e constituem uma pequena percentagem. Entre estes estão os portadores de doenças genéticas tais como o *Xeroderma Pigmentosum*, como atrás já referimos, a ataxia telangiectasia e o tumor de Wilms. Por outro lado, existe uma maior percentagem de pessoas que, comparativamente, têm menores hipóteses de desenvolver neoplasias mas, os seus riscos ainda são mais elevados que os da população geral, pois respondem drasticamente à exposição ambiental. Este grupo é denominado susceptível, pertencendo ao terceiro oncodeme. (ROSSIT, 2001).

4.3 – BIOMARCADORES MOLECULARES

O processo de investigação epidemiológica requer a definição de medidas quantitativas de exposição, bem como da doença estudada e o uso de algum método de associação dessas variáveis. Para a caracterização de populações com maior risco de cancro, a epidemiologia deve operar duas estratégias: obter evidências de exposição a agentes cancerígenos na população e detectar indivíduos com maior susceptibilidade

quando expostos a esses agentes, seja por factores herdados ou adquiridos. A compreensão da etiologia dos tumores malignos, ainda desconhecida apesar dos avanços realizados na pesquisa em cancros nas últimas décadas, provavelmente terá como base o melhor conhecimento das interacções entre as diversas exposições ambientais e os factores genéticos ligados à susceptibilidade individual. As pesquisas no campo da epidemiologia molecular têm fornecido importantes evidências da contribuição do ambiente na etiologia de neoplasias e também sobre as situações de risco fortemente influenciadas pela susceptibilidade genética. Tal disciplina alia a metodologia molecular, principalmente a técnica de PCR (reacção em cadeia da polimerase), os modelos laboratoriais *in vitro* e *in vivo* e a bioquímica, aos dados obtidos pela epidemiologia clássica, possibilitando - não apenas o levantamento rápido dos riscos populacionais - mas também dos riscos individuais na incidência de neoplasias. Dessa forma, possibilita a intervenção precoce e a implementação de estratégias eficazes de prevenção, além de fornecer bases para o tratamento.

O uso de biomarcadores e a sua precisa identificação aparece assim como importante na sinalização em amostras ou sistemas biológicos e é de fundamental importância na predição de risco. O Conselho Norte-Americano de Pesquisa (National Research Council, 1987) definiu três tipos de marcadores disponíveis para os estudos em sistemas biológicos:

1. Marcadores de Exposição, que fornecem informações sobre a quantidade de xenobióticos (compostos estranhos aos sistemas vivos) a que os indivíduos estão expostos (detectados na urina, plasma, saliva, etc.) e correspondem à expressão de um agente ambiental ou de seus metabólitos no meio interno dos indivíduos
2. Marcadores de Efeito, que indicam a presença da doença ou de sinais pré-clínicos da mesma, representando momentos isolados do processo que podem ser qualitativa ou quantitativamente avaliados (aberrações cromossômicas, processos hormonais alterados e mutações em oncogenes e genes supressores de tumor); são tardios e permitem avaliar o prognóstico da doença.

3. Marcadores de Susceptibilidade, que indicam indivíduos ou populações com diferenças biológicas capazes de afectar a resposta do organismo a agentes ambientais e expostos a substâncias cancerígenas (absorção diferencial de micronutrientes e os polimorfismos nos genes de reparação e do biometabolismo).

Na Figura 12, formula-se a apresentação sucinta desses biomarcadores:

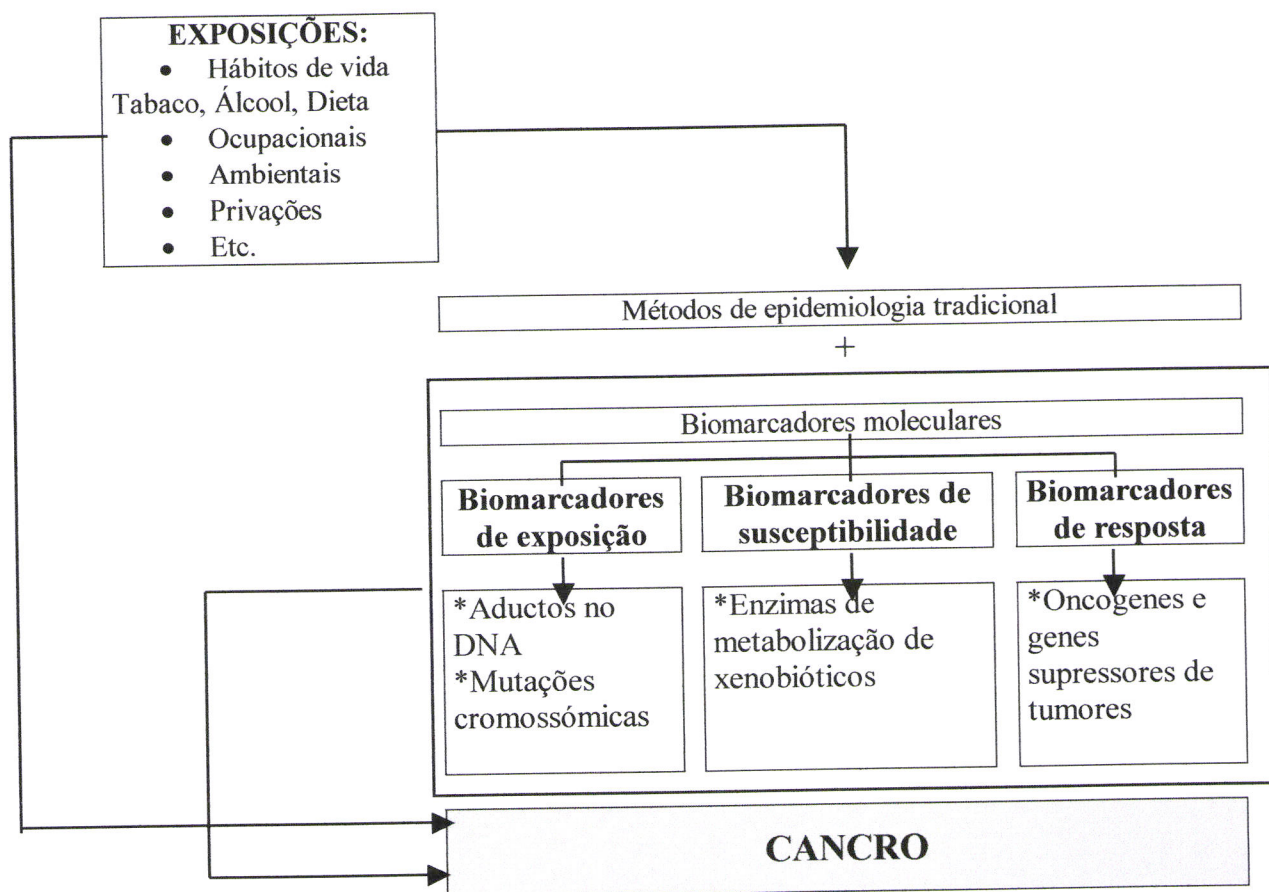


Figura 12 – Biomarcadores de susceptibilidade

O princípio básico dos marcadores de susceptibilidade reside nas diferenças entre indivíduos, que conferem diferentes graus de sensibilidade às doenças induzidas pelo ambiente. Esses marcadores podem incluir características genéticas, diferenças no metabolismo ou a capacidade diferencial de um órgão se recuperar de agressões ambientais. Entre os mais significativos marcadores de susceptibilidade estão as diferenças genéticas na capacidade das células repararem lesões no DNA causadas por agentes ambientais. Um outro tipo relevante de biomarcador de susceptibilidade

baseia-se no facto de que muitos compostos mutagénicos/carcinogénicos não são capazes de provocar por si mesmos os efeitos prejudiciais, sendo alterados por enzimas cujas modificações podem aumentar ou diminuir a habilidade dessas substâncias interagirem com DNA, RNA ou proteínas (ROSSIT, 2001). Evidências apontadas em diferentes estudos indicam que inúmeros sistemas genéticos de controle e modulação do metabolismo enzimático de xenobióticos parecem estar envolvidos na génese de diferentes tipos de cancro. Alguns cientistas associam os polimorfismos metabólicos ao aumento do risco de cancro e, incluem o **citocromo P450**, a glutathione S-transferase e a N-acetil-transferase.

As reacções catalisadas por essas enzimas são divididas basicamente em duas fases. As enzimas da família do citocromo P450 (CYP) são classificadas como da Fase I de metabolização e parecem estar directamente relacionadas ao processo de activação de grande parte dos xenobióticos. Na Fase II, ocorre a transformação dos xenobióticos em produtos hidrossolúveis e de fácil excreção, principalmente pela acção das enzimas glutathione-S-transferase e N-acetil-transferase.

A super-família de genes do citocromo P450 representa uma das principais classes de biotransformação da Fase I, através de suas mais de 500 isoenzimas. Tais monoxigenases participam tanto da biossíntese como da degradação de esteróides, ácidos gordos, prostaglandinas, aminas, feromónios e metabólitos vegetais.

Metabolizam ainda, inúmeras drogas e carcinógenos/mutágenos químicos, entre outros poluentes ambientais. Essas reacções ocorrem, principalmente, no fígado; contudo existe expressão não hepática em menor grau por todo o organismo, incluindo intestino, pulmão e rim, entre outros. Um aspecto curioso dessa super-família está no facto de que as CYPs podem não apenas catalisar diferentes reacções oxidativas, como também metabolizar uma quantidade impressionante de xenobióticos lipofílicos.

Segundo ROSSIT (2001), essas enzimas encontram-se presentes em animais, plantas, leveduras e bactérias e estima-se que há mais de 200 enzimas P450 funcionais em mamíferos. Tudo aponta que estes genes evoluíram a partir de um ancestral

comum, 2,5 bilhões de anos atrás, e o mecanismo que contribuiu para tal divergência foi, provavelmente, a interação entre plantas e animais.

Devido à importância do seu papel na activação metabólica de inúmeros pro-carcinógenos, têm sido feitas diversas pesquisas para estabelecer uma relação entre a distribuição de variantes polimórficas de diferentes isoenzimas de P450 e a susceptibilidade ao cancro, tendo sido principalmente avaliados os genes CYP1A1, CYP2D6 e CYP2E1. De facto, estudos apontam para a existência de diferenças individuais na expressão das formas de P450 que causam variação ao nível de carcinógenos activados na célula.

Uma vez que muitas dessas enzimas têm expressão induzida, tanto o agente indutor como o mecanismo molecular de indução, podem variar, tornando perigosa qualquer generalização. Muitas das substâncias que agem como indutoras são, em realidade, substratos para a enzima P450 que induzem-nas, estimulando assim seu próprio metabolismo, bem como o de qualquer outro composto que seja substrato da mesma enzima P450. Além disso, muitos compostos que induzem as enzimas P450 podem também induzir uma ou mais enzimas da Fase II. Os polimorfismos de P450 e a susceptibilidade ao cancro podem estar associados já que essas isoenzimas podem participar na transformação de compostos endógenos que são importantes durante os processos de diferenciação da célula iniciada até ao estágio maligno.

5 – DESREGULADORES ENDÓCRINOS

A desregulação endócrina é um mecanismo cujos efeitos incidem sobre as funções do sistema endócrino, isto é, o desenvolvimento, o crescimento, a reprodução e o comportamento dos seres humanos e das espécies animais. KAVLOCK et.al. (1996), define desregulador endócrino como **uma substância exógena que interfere na síntese, reserva, libertação, transporte, metabolismo, ligação, acção ou eliminação de hormonas naturais responsáveis pela regulação da homeostase e dos processos de desenvolvimento**. KOIFMAN (2001), descreve os compostos com desregulação endócrina como **toda a substância exógena que causa efeitos adversos á saúde, secundários a alterações da função endócrina em organismos intactos, ou na sua prole; definições que não estão longe daquela a que se chegou por consenso, em Março de 1998, numa reunião conjunta do Programa Internacional de Segurança Química (IPCS, que envolve a OMS, o PNUA e a OIT), em conjunto com peritos do Japão, dos EUA, do Canadá, da OCDE e da União Europeia:**

“An endocrine disruptor is an exogeneous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in na intact organism, or its progeny, or (Sub) populations”

Podemos então descrever um desregulador endócrino (ED) como uma substância ou um composto exógeno que possui propriedades susceptíveis de conduzir à desregulação do sistema endócrino num organismo intacto, sua descendência, ou (sub)populações, alterando uma ou várias funções do sistema e tem, consequentemente, efeitos adversos sobre a saúde.

Num relatório do Parlamento Europeu, publicado em 1997, afirmava-se que a desregulação endócrina não é, em si mesma, um efeito adverso, mas um mecanismo

que pode ter efeitos carcinogénicos e afectar a reprodução, o desenvolvimento ou o comportamento. Alguns destes efeitos podem já ser detectados utilizando métodos de análise correntes, embora possa não ser claro se a anomalia foi provocada por uma desregulação endócrina.

5.1 - SISTEMA ENDÓCRINO

O sistema endócrino humano é constituído por um conjunto de glândulas, como a tiróide, as gónadas e as glândulas supra-renais, e pelas hormonas que elas produzem, como a tiroxina, os estrogénios, a testosterona e a adrenalina, que supervisam o desenvolvimento, o crescimento, a reprodução e o comportamento do organismo humanos,(BRUNNER & SUDDARTH, 1990).

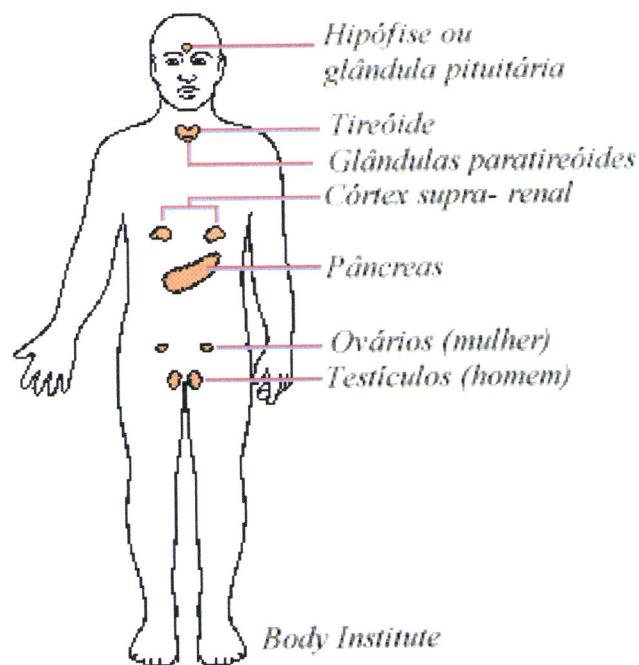


Figura 12 – Sistema Endócrino

Este conjunto de glândulas, são responsáveis pela secreção de substâncias denominadas hormonas. As glândulas endócrinas (do grego endos, dentro, e krynos, secreção) são assim chamados por que lançam a sua secreção (hormonas) directamente no sangue, envolvendo todas as células do corpo. Cada hormona actua apenas sobre alguns tipos de células, denominadas células-alvo. As células alvo de determinado

hormona possuem, na membrana ou no citoplasma, proteínas denominadas receptores hormonais, capazes de se combinar especificamente com as moléculas da hormona. É apenas quando a combinação correcta ocorre que as células-alvo exibem as respostas características da acção hormonal. As hormonas desempenham um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento, na reprodução e na diferenciação sexual e ainda na formação do sistema nervoso e imunológico. Variações nestas substâncias podem alterar funções e características de órgãos e sistemas, principalmente em períodos críticos do crescimento e de formação dos órgãos e tecidos, como ocorre durante a fase embrionária e de crescimento rápido.

Como actuam à distância de onde são produzidas, as hormonas têm um receptor específico no seu local de acção, que é a forma do organismo reconhecer a substância. Assim, para cada hormona específica, há receptores que a reconhecem onde se encaixa para ser absorvida e agir localmente.

Efectivamente as hormonas não existem exclusivamente nos seres humanos, também estão presentes na natureza tanto em outros animais como nos vegetais. Entre os vertebrados, há bastante semelhança entre as hormonas existentes nas diversas espécies tanto em sua forma quanto em sua função. Nos vegetais, embora tenham outra estrutura e outras funções, o mecanismo pelo qual elas actuam é semelhante. Esta é a razão pela qual uma substância que interfira no mecanismo de acção hormonal pode actuar alterando o desenvolvimento, reprodução e funções de seres vivos de diversas espécies a ela expostos.

A espécie humana possui diversas glândulas endócrinas, algumas delas responsáveis pela produção de mais de um tipo de hormona:

Hipotálamo:

Localizada na base do encéfalo, sob uma região encefálica denominada tálamo. A função endócrina do hipotálamo está a cargo das células neurosecretoras, que são neurónios especializados na produção e secreção de hormonas.

Hipófise:

A hipófise é dividida em três partes, denominadas lobos anterior, posterior e intermédio. O lobo anterior (maior) é designado adeno-hipófise e o loboposterior, neuro-hipófise.

➤ Hormonas produzidos no lobo anterior da hipófise:

- Somatotrofina (GH) - Hormona do crescimento.
- Hormona tireotrófica (TSH) - Estimula a glândula Tiróide.
- Hormona adrenocorticotrófica (ACTH) - Age sobre o córtex das glândulas supra-renais.
- Hormona folículo-estimulante (FSH) - Age sobre a maturação dos folículos dos ovários e dos espermatozóides.
- Hormona luteinizante (LH) - Estimulante das células intersticiais do ovário e do testículo; provoca a ovulação e formação do corpo amarelo.
- Hormona lactogénica (LTH) ou prolactina - Interfere no desenvolvimento das mamas, na mulher e na produção de leite. As hormonas designadas pelas siglas FSH e LH denominam-se gonadotrofinas.

➤ Hormonas produzidos pelo lobo posterior da hipófise

- Oxitocina - Age particularmente na musculatura lisa da parede do útero, facilitando, assim, a expulsão do feto e da placenta.
- Hormona antidiurética (ADH) ou vasopressina - Constitui-se em um mecanismo importante para a regulação do equilíbrio hídrico do organismo.

Tiróide:

Situada na porção anterior do pescoço, a Tiróide possui três lobos: direito, esquerdo e piramidal. Os lobos direito e esquerdo são unidos na linha mediana por uma porção estreitada - o istmo.

A Tiróide é regulada pelo hormona tireotrófico (TSH) da adeno-hipófise. As suas hormonas - tiroxina e triiodotironina - necessitam de iodo para a sua elaboração.

Paratiróides:

Constituídas geralmente por quatro massas celulares, as paratiróides medem, em média, cerca de 6 mm de altura por 3 a 4 mm de largura e apresentam o aspecto de discos ovais achatados. Localizam-se junto à Tiróide.

A sua hormona - o paratormónio - é necessário para o metabolismo do cálcio.

Supra-Renais:

Em cada glândula supra-renal há duas partes distintas; o córtex e a medula. Cada parte tem uma função diferente. As várias hormonas produzidos pelo córtex - as corticosteronas - controlam o metabolismo do sódio e do potássio e o aproveitamento dos açúcares, lipídios, sais e águas, entre outras funções.

A medula produz adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina). Essas hormonas são importantes na activação dos mecanismos de defesa do organismo perante condições de emergência, situações de "stress", choque entre outros; preparam o organismo para a fuga ou luta.

Hormonas produzidas pelos Ilhéus de Langerhans:

- Insulina - Facilita a penetração da glicose, presente no sangue circulante, nas células, em particular nas do fígado, onde é convertida em glicogénio (reserva de glicose).
- Glucagon - Responsável pelo desdobraimento do glicogénio em glicose e pela elevação de taxa desse açúcar no sangue circulante.

Ovários:

Na puberdade, a adeno-hipófise passa a produzir quantidades crescentes da hormona folículo-estimulante (FSH). Sob a acção da FSH, os folículos imaturos do ovário continuam a desenvolver-se, o mesmo acontecendo com os óvulos neles

contidos. O folículo em desenvolvimento secreta hormonas denominadas estrógenos, responsáveis pelo aparecimento das características sexuais secundárias femininas.

Outra hormona produzida pela adeno-hipófise - hormona luteinizante (LH) - actua sobre o ovário, determinando o rompimento do folículo maduro, com a expulsão do óvulo (ovulação).

O corpo amarelo (corpo lúteo) continua a produzir estrógenos e inicia a produção de outra hormona - a progesterona - que actuará sobre o útero, preparando-o para receber o embrião caso tenha ocorrido a fecundação.

Testículos (Células de Leydig):

Entre os túbulos seminíferos encontra-se um tecido intersticial, constituído principalmente pelas células de Leydig, onde se dá a formação das hormonas andrógenas (hormonas sexuais referentes ao sexo masculino), em especial a testosterona. As hormonas andrógenas permitem o desenvolvimento dos caracteres sexuais masculinos.

Em seguida é apresentado um Quadro onde se descrevem as características principais da Glândulas Endócrinas:

Quadro 2 –Características das Glândulas Endócrinas

Glândula	Hormona	Estrutura Química	Principais Efeitos	Regulação
Hipófise (Lobo posterior)	Oxitocina	Peptídeo	Estimula a contracção das musculaturas do útero e das glândulas mamarias	Sistema nervoso
Lobo posterior	Antidiurético	Peptídeo	Promove a reabsorção de água pelos rins	Osmolaridade do sangue
Lobo anterior	Somatotrofina	Proteína	Estimula o crescimento geral do corpo; afecta o metabolismo das células	Hormonas do Hipotálamo
Lobo anterior	Prolactina	Proteína	Estimula a produção e a secreção do leite	Hormonas do Hipotálamo

Lobo anterior	Folículo estimulante	Proteína	Estimula os folículos ovarianos nas fêmeas e a espermatogénese nos machos	Estrógenos no sangue; hormonas do hipotálamo
Lobo anterior	Luteinizante	Proteína	Estimula o corpo amarelo e a ovulação nas fêmeas e as células intersticiais nos machos	Progesterona ou testosterona; hormonas do hipotálamo
Lobo anterior	Tireotrofina	Proteína	Estimula a Tiróide a segregar as suas hormonas	Tiroxina; hormonas do hipotálamo
Lobo anterior	Adrenocorticotrófico	Proteína	Estimula a secreção de glicocorticóides pelas glândulas adrenais	Cortisol; hormonas do hipotálamo
Tiróide	Triiodotironina	Aminoácidos	Estimula e mantém os processos metabólicos	Tireotrofina
Tiróide	Calcitonina	Peptídeo	Baixa o nível de cálcio no sangue e inibe a libertação de cálcio dos ossos	Concentração de cálcio no sangue
ParaTiróides	Paratormónio	Peptídeo	Eleva o nível de cálcio no sangue e estimula a libertação de cálcio dos ossos	Concentração de cálcio no sangue
Pâncreas	Insulina	Proteína	Baixa o seu nível no sangue; estimula o armazenamento de glicose pelo fígado; estimula a síntese de proteínas	Concentração de glicose no sangue; somatostatina
Pâncreas	Glucagon	Proteína	Estimula a quebra de glicogénio no fígado	Concentração de glicose e aminoácidos no sangue
Pâncreas	Somatostatina	Peptídeo	Suprime a libertação de insulina e glucagon	Controle nervoso
Adrenal (medula)	Epinefrina	Catecolamina	Aumenta o açúcar no sangue; causa vasoconstrição na pele, mucosas e rins	Controle nervoso
Adrenal (medula)	Norepinefrina	Catecolamina	Acelera os batimentos cardíacos; causa vasoconstrição generalizada no corpo	Controle nervoso
córtex	Glicocorticóides	Esteróides	Afecta o metabolismo de carboidratos; aumenta o açúcar no sangue	Adrenocorticotrófico

córtex	Mineralocorticóides	Esteróides	Promove a reabsorção de sódio e a excreção de potássio pelos rins	Nível de potássio no sangue
Testículos	Andrógenos	Esteróides	Estimula a espermatogénese; desenvolve e mantém os caracteres sexuais secundários masculinos	Hormona foliculo estimulante; hormona luteinizante
Ovários (foliculo)	Estrógenos	Esteróides	Estimula o crescimento da mucosa uterina; desenvolve e mantém os caracteres sexuais secundários femininos	Hormona foliculo estimulante; hormona luteinizante
Corpo amarelo	Progesterona e estrógenos	Esteróides	Promove a continuação de crescimento da mucosa uterina	Hormona foliculo estimulante; hormona luteinizante

5.2 - MECANISMOS DA DESREGULAÇÃO ENDÓCRINA

A desregulação deste complexo sistema pode ocorrer de diversas formas, por exemplo, alguns químicos induzem o sistema endócrino a sobre-responder aos estímulos, ou a responder em alturas inadequadas. Outros químicos podem bloquear os efeitos de uma hormona numa parte do corpo sensível à sua acção, outros podem até actuar directamente sobre o sistema endócrino, estimulando-o ou inibindo-o causando excesso de produção ou subprodução de hormonas. Alguns fármacos usados intencionalmente, causam estes mesmos efeitos, como por exemplo os anticoncepcionais orais, utilizados no controle da gravidez ou por outras razões de saúde, como por exemplo metrorragias ou dismenorreias.

Outros produtos químicos que o homem vem introduzindo no ambiente desde há mais de 60 anos, e que têm essa capacidade de simular ou bloquear a acção das hormonas naturais são também designados como xenobióticos.

Como se pode verificar, o sistema endócrino, é um sistema de extrema importância, para o metabolismo normal do organismo, o que ultimamente tem

motivado a preocupação crescente das várias agências e grupos de investigadores no seu estudo em relação à interferência com ED's. Essa preocupação crescente, pareceu não ter, no início, impacto em Portugal, pois, num relatório da OECD emitido em 1995, vem descrito uma informação do delegado português, que no nosso país o problema dos ED's era ainda prematuro! No entanto o Parlamento Europeu tem estado atento a esta problemática, difundido normas e directivas comunitárias, englobando portanto Portugal.

Um grupo de peritos da Comissão das Comunidade Europeia, assinala três formas possíveis da interferência dos desreguladores endócrinos com o funcionamento deste sistema:

- imitando a acção de uma hormona produzida naturalmente, como o estrogénio ou a testosterona, e desencadeando deste modo reacções químicas semelhantes no corpo;
- bloqueando os receptores nas células que recebem as hormonas (receptores hormonais), impedindo assim a acção das hormonas normais; ou
- afectando a síntese, o transporte, o metabolismo e a excreção das hormonas, alterando dessa forma as concentrações de hormonas naturais.

O Parlamento Europeu, apoiado nos estudos de diversos especialistas, classifica como substâncias que podem ser causadoras de desregulação endócrina, dois grandes grupos:

- *As hormonas "naturais"*, que incluem o estrogénio, a progesterona e a testosterona que ocorrem naturalmente no corpo humano e dos animais, e os fitoestrogénios, substâncias contidas em algumas plantas, como os rebentos de alfafa e as sementes de soja, que apresentam uma actividade semelhante aos estrogénios quando ingeridas pelo organismo;
- *Substâncias artificiais* que incluem:
 - ❖ As hormonas de síntese, incluindo as hormonas idênticas às hormonas naturais, como os contraceptivos orais, as terapias

hormonais de substituição e alguns aditivos utilizados na alimentação animal, substâncias que são intencionalmente concebidas para manipular e modular o sistema endócrino; e

- ❖ Substâncias químicas artificiais concebidas para utilizações na indústria como em alguns produtos de limpeza industriais, na agricultura como em alguns pesticidas, e nos bens de consumo como em alguns tipos de aditivos plásticos. Incluem também as substâncias químicas que são subprodutos de processos industriais, como as dioxinas, que actualmente se suspeita interferirem com o sistema endócrino dos seres humanos e dos animais.

Essas substâncias podem causar efeitos adversos sobre a saúde, como o cancro, alterações do comportamento e anomalias na função reprodutiva, já que a alteração no sistema endócrino, pode ser mediada através da interferência com a síntese, a secreção, o transporte, a ligação, a acção ou pela eliminação das hormonas naturais no organismo responsáveis pela manutenção da homeostasia, da reprodução, do comportamento e do desenvolvimento. Alguns compostos químicos industriais, produtos químicos de consumo doméstico e compostos tóxicos ambientais apontados como ED's "*(...) arremedam, potencializam (agonistas) ou inibem (antagonistas) a acção das hormonas naturais do organismo.*" (AMARAL-MENDES, 2001)

Os mecanismos de acção dos desreguladores endócrinos variam de acordo com a relação que se estabelece entre a substância e as células alvo da hormona natural. Os agonistas mimetizam a hormona levando à sobreprodução ou o envio de mensagens em momentos inapropriados que podem afectar o normal funcionamento dos órgãos, contrariamente aos antagonistas que se limitam a ocupar os receptores hormonais impedindo assim a acção da hormona (figura 13). Os estimuladores do número de receptores vão aumentar a produção de certos receptores ampliando os sinais hormonais e os seus efeitos, enquanto que os modificadores do metabolismo hormonal provocam uma diminuição da concentração das hormonas por acelerarem os processos

de inactivação e eliminação das mesmas (forma de actuação das dioxinas e dos PCBs que deste modo deprimem as concentrações de hormonas masculinas, tiroideias, e insulina). Podem ainda induzir a inactivação de enzimas que promovem o metabolismo de hormonas fazendo com que a concentração hormonal permaneça em níveis superiores aos que seriam necessários, ou reagir directa ou indirectamente com a hormona alterando a sua estrutura ou influenciando e alterando o padrão de síntese hormonal (RIBEIRO, et. al. 2001).

Através de todos estes modos de acção os desreguladores endócrinos podem provocar alterações temporárias ou permanentes ao nível da acção de feedback do cérebro, hipófise, tiróide e gónadas. No entanto, ao contrário do que acontece com outras substâncias que apresentam efeitos facilmente detectáveis, como a morte e as malformações congénitas (“endpoints”), as consequências do uso de ED’s só são observáveis através de um estudo prolongado e especificamente dirigido.

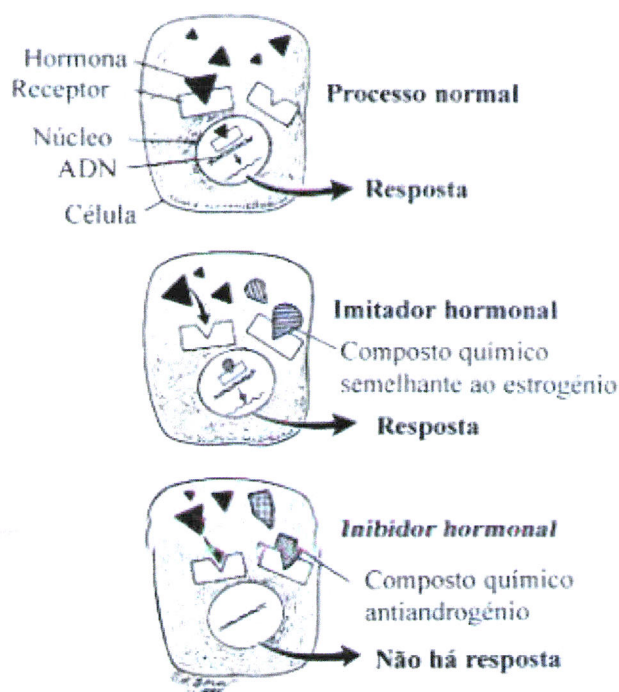


Figura13 - Interação normal entre a hormona e o receptor correspondente, comparada com a acção exercida por uma substância agonista e outra antagonista. In Colborn, 1996

As possíveis vias de exposição aos ED's incluem a exposição directa no local de trabalho ou através de produtos de consumo como os alimentos, determinados plásticos, tintas, detergentes, cosméticos, e ainda a exposição indirecta através do ambiente (ar, água, solo). A vulnerabilidade depende das propriedades intrínsecas da substância química, da magnitude, duração, frequência e via de exposição, e da forma como pode absorver, distribuir, transformar e eliminar substâncias. Depende também da sensibilidade de determinados órgãos em várias fases do desenvolvimento.

Já na década de 30 se sabia que algumas substâncias químicas produzidas pelo homem e libertadas no ambiente podiam imitar os estrógenos. Na década de 70 foi detectada nos EUA uma desregulação nos sistemas endócrinos dos pássaros, atribuída à exposição às substâncias químicas. Nas décadas de 80 e de 90, uma série de estudos sobre a fauna selvagem ajudaram a mediatizar esta questão ao mostrar que a reprodução e o desenvolvimento de várias espécies em todo o mundo apresentavam anomalias em virtude da exposição a substâncias químicas presentes no ambiente. Entre as espécies animais afectadas contavam-se moluscos marinhos (Europa), peixes (tanto de água doce como salgada, Reino Unido e EUA), rãs (EUA), aligatores (EUA) e mamíferos (EUA e Europa). Muita da fauna afectada vivia ou estava estreitamente ligada ao ambiente aquático. Uma das razões por que a fauna aquática pode estar mais predisposta à desregulação endócrina pode prender-se com o facto de a água doce e o ambiente marinho funcionarem como repositórios para descargas de grandes quantidades de substâncias químicas; de, em muitos animais aquáticos, a absorção de substâncias químicas causadoras de desregulação endócrina se fazer através das guelras e da pele, bem como através dos alimentos, e de os ovos (e, subsequentemente, os embriões) depositados no meio aquático serem expostos a tais substâncias numa fase vulnerável da sua existência.

A maior parte dos estudos em campo sobre a desregulação endócrina foi realizada em áreas "quentes" do ponto de vista químico, ou seja, áreas conhecidas por estarem altamente contaminadas por descargas de substâncias químicas. Porém, de acordo com os últimos trabalhos realizados no Reino Unido sobre os peixes dos rios,

as alterações no desenvolvimento sexual devidas à exposição a descargas provenientes de estações de depuração de água são uma constante em todo o meio ambiente aquático.

A publicação do livro, "Primavera Silenciosa", (Silent Spring) obra de Rachel Carson, em 1962, foi, também, de extrema importância para a investigação sobre a acção de alguns produtos químicos artificiais, que estavam a contaminar praticamente a todos os seres vivos, inclusive nas regiões mais remotas e inexploradas. Naquele livro apresentaram-se provas do impacto que aquelas substâncias sintéticas causavam sobre o ecossistema.

Foi um dos primeiros avisos do que, até então, a importante indústria química tinha escondido, e demonstraram-se as consequências da proliferação da utilização contínua dos químicos, que estavam a alterar o desenvolvimento sexual e a reprodução, não só de numerosas populações de animais como, também, dos seres humanos, através da cadeia alimentar.

Em 1996, Teo Colborn, publica o livro "Nosso Futuro Roubado" (Our Stolen Future), reunindo estudos de campo, experiências laboratoriais e provas estatísticas evidentes, para apresentar em termos científicos, o tema desta nova ameaça, completando os trabalhos que Rachel Carson investigara no livro "Primavera Silenciosa". Baseando-se em décadas de pesquisa, Colborn, apresenta a tese que os defeitos congénitos, as anomalias sexuais e defeitos na reprodução, evidenciados em populações silvestres, têm origem em substâncias químicas que substituem as hormonas naturais, alterando os processos normais de reprodução e desenvolvimento.

Os autores de "Nosso Futuro Roubado" relacionam estes problemas com os "**desreguladores endócrinos**", afirmando que estes agentes químicos dificultam a reprodução dos seres vivos e ameaçam com graves perigos a sua descendência em fase de desenvolvimento. Explicam também, como estes contaminantes chegaram a converter-se em parte integrante da nossa economia industrial, difundindo-se com assombrosa facilidade por toda a biosfera.

Ainda que o autor do prólogo de *Our Stolen Future* fosse redigido por Al Gore, ex-vice-presidente dos Estados Unidos e um político de renome, a poderosa indústria química americana tentou contrariar a tese implícita nessa obra. A *Chemical Manufacturers Association*, entidade que reúne as maiores multinacionais da indústria química, o *Chlorine Chemistry Council*, o *American Plastics Council*, a *Society of the Plastics Industry* e a *American Crop Protection Association* (grandes fabricantes de pesticidas) recolheram grande quantidade de dinheiro entre suas associadas para lançar uma campanha contra o livro.

Já em 1962 quando se publicou o livro de Carson, (*Silent Spring*), a revista da *Chemical Manufacturers Association*, respondeu num artigo usando o título “*Silence, Miss Carson*”, tentando desacreditar a sua autora.

A indústria do cloro, agrupada no Chlorine Council, que reúne as empresas Du Pont, Oxychem Vulcan e a Dow, que tem até uma fábrica sediada no nosso país, em Estarreja, gasta, anualmente, nos Estados Unidos, 150 milhões de euros em campanhas de imagem e de desinformação a seu favor, tecendo duras críticas aos pesquisadores, jornalistas e ONGs (Greenpace p.e.), tratando de impedir, ou ao menos reduzir, os efeitos de livros como *Nosso Futuro Roubado* e dezenas de estudos científicos, relatórios e artigos, sobre os efeitos das substâncias químicas que funcionam como desreguladores endócrinos. Apesar das indústrias químicas formarem um forte *lobby*, os governos ocidentais e mesmo os EUA, têm vindo a investir milhões de euros, em projectos, para analisar os efeitos das substâncias químicas no sistema endócrino.

Em 1999 a Agência de Meio Ambiente dos EUA, (EPA) publicou as conclusões dum trabalho de alguns anos sobre desreguladores endócrinos. Este relatório foi de extrema importância porque apresentou uma opinião de um importante grupo de trabalho constituído por 16 cientistas que chegaram às seguintes conclusões:

* Observaram-se efeitos adversos no mecanismo de reprodução e de desenvolvimento em populações humanas, animais selvagens e animais de laboratório tendo como causas a exposição a agentes com acção hormonal.

- Os efeitos mais evidentes observaram-se em aves que viram a sua reprodução e as suas populações drasticamente reduzidas.
- Investigações laboratoriais demonstraram que a exposição destes animais a uma variedade de diferentes agentes químicos activos (DDT, PCBs, dioxinas, bisfenol-A, dibutilftalato, octilfenol, etc.) pode produzir alterações no processo reprodutivo e na estrutura do aparelho reprodutor.
- A exposição a organoclorados (principalmente a PCBs) provoca nas aves, atrofia no funcionamento do sistema imunitário.
- A ingestão humana de agentes com acção hormonal pelos alimentos é significativa. Num estudo recente sobre a dieta dos americanos encontraram-se resíduos de DDT em 16% das amostras de alimentos e, mais de 95% das amostras de tecido adiposo da população americana apresentava resíduos de alguns agentes sintéticos com acção hormonal.
- Demonstrou-se que o herbicida atrazina, estava associado a casos de deformações cardiovasculares e uro-genitais, principalmente no Estado do Iowa, uma vez que a atrazina se encontrava nessa região, em níveis exagerados no sistema municipal de abastecimento de água
- Investigações com roedores demonstraram que a exposição pré-natal a metoxicloro, tetraclorodibenzodioxina, octilfenol e bisfenol-A estava associado à diminuição da produção de esperma.
- Apesar de haver poucos estudos em relação ao Homem, os cientistas americanos sugeriram que os desreguladores endócrinos poderiam ter potencial activo para afectar as funções imunológicas.

Aquele relatório terminava com a dúvida, não esclarecida, se todas as 70.000 substâncias químicas industriais actualmente utilizadas nos EUA poderiam ser consideradas desreguladores endócrinos ou não, porque não existiam as provas necessárias. No entanto, cerca de mil novas substâncias são introduzidas no mercado americano todos os anos sem se conhecer as suas consequências.

Os Ministros do Ambiente do grupo G-8 (grupo dos países mais industrializados), após um reunião, em Abril de 2001, assinaram uma declaração em que reconheciam os riscos que as substâncias químicas mais perigosas apresentavam, e estabeleceram como objectivos aumentar o conhecimento em relação ao EDs através de projectos planificados e implementados de forma conjunta e com base num intercâmbio internacional de informação.

Na Europa, principalmente, na Europa Comunitária é difícil encontrar um mês em que não se publica algum artigo, nas mais prestigiosas revistas científicas, confirmando e aprofundando sobre os riscos das substâncias químicas; ou se não surge uma conferência, ou um congresso que aborde o problema.

O prefácio da 2.^a edição espanhola de *Our Stolen Future*, refere que na Inglaterra, em Julho de 2000, outra instituição científica de grande prestígio, a Royal Society (Academia de Ciências do Reino Unido), alertou a comunidade internacional para actuar sobre os desreguladores endócrinos. Este aviso, elaborado por um grupo de trabalho encabeçado pelo vice-presidente da Academia e professor da Universidade de Cambridge, Patrick Bateson, conclui que existe elevada evidência para relacionar os desreguladores endócrinos com alguns efeitos sobre organismos (Prefácio da edição castelhana *in* COLBORN, 2001). A Academia recomenda reduzir a exposição humana a estas substâncias, particularmente no caso de mulheres grávidas a substâncias como os plastificantes e insecticidas.

Desta forma, parece que estes constantes avisos por parte da comunidade científica, associado a pressões dos *media* e das ONGs, começaram a fazer eco junto dos políticos. Foram mesmo aprovadas algumas tímidas resoluções, que mais parecem

declarações de boa vontade, do que um sério e verdadeiro compromisso, uma vez que surgem sempre os já referidos *lobbies* da forte indústria química a contrariar qualquer passo decisivo, podemos mesmo ilustrar esse facto com o que aconteceu em Maio de 1999 em que as consultoras BKH e a TNO, que haviam sido contratadas pela Comissão Europeia, apresentaram efectivamente uma lista com mais de 500 compostos químicos para os quais se tinha comprovado em publicações de carácter científico a sua interferência com algumas disfunções do sistema hormonal. No entanto, após receber a aprovação do Comité de Especialistas do Meio Ambiente, a lista foi reajustada –com a interferência de informação proporcionada pela indústria química- em relação ao volume de produção e da sua persistência no meio ambiente. O resultado final foi a redução dos 500 compostos para 29 ! (Prefácio da edição castelhana *in* COLBORN, 2001)

Em Março de 2000 a Comissária Europeia do Meio Ambiente, Margot Wallström, cria uma Agência para controlar os produtos químicos. Por parte da União Europeia (UE) deram-se outros passos para alertar sobre os riscos associados aos ED's. Assim, por exemplo, em 1999, a UE adopta uma Estratégia Comunitária relacionados com ED's, em que inclui uma gama de substâncias suspeitas de interferir com os sistemas hormonais humanos e animais.

Esta Estratégia representa um passo importante no compromisso para reduzir os efeitos destas substancias. No entanto ficam algumas questões importantes para regulamentar: qual a responsabilidade da indústria pelos danos já causados e inevitavelmente os que estão para acontecer ainda?; como adoptar o **Princípio de Precaução** para evitar problemas no futuro devido á introdução de novas substancias no mercado?; e como cumprir efectivamente as indicações desta Estratégia por parte dos Estados Membros?.

5.2.1 Princípio de Precaução

O Princípio de Precaução foi introduzido na Europa na década de 80, tornando-se a base do acordo de 1987, que proíbe o lançamento de substâncias tóxicas persistentes no Mar do Norte (FERREIRA, 1996) . Esta norma consta da Convenção sobre a Biodiversidade. Um número cada vez maior de leis ambientais europeias fundamenta-se no **Princípio de Precaução**. Diversas conferências internacionais sobre substâncias tóxicas e ED's abordam sistematicamente a promoção e o debate deste tema.

Na Conferência RIO 92 foi proposto, em termos mais formais o Princípio da Precaução. A sua definição, dada em 14 de Junho de 1992, foi a seguinte:

“O Princípio da Precaução é a garantia contra os riscos potenciais que, de acordo com o estado actual do conhecimento, não podem ser ainda identificados. Este Princípio afirma que a ausência da certeza científica formal, a existência de um risco de um prejuízo sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prever este prejuízo.”

Outra definição ampla de Princípio de Precaução foi formulada numa reunião realizada em Janeiro de 1998 em Wingspread (ASHFORD e cols, 2001), sede da Joyhnson Foundation, em Racine, estado de Wisconsin, com a participação de cientistas, advogados, políticos e ambientalistas. A Declaração de Wingspread sobre o **Princípio de Precaução** resume o princípio da seguinte forma:

"Quando uma actividade representa ameaças de danificação do meio-ambiente ou à saúde humana, medidas de precaução devem ser tomadas, mesmo se algumas relações de causa e efeito não forem plenamente estabelecidas cientificamente."

O próprio Parlamento Europeu, por intermédio da Comissão do Meio Ambiente (Boletim n.º 27 PE 290.119/1- de 12 de Junho de 2000), apresenta um Relatório da

autoria do Deputado Torben Lund, onde se considera que (...) *das mais de cem mil substâncias químicas que se encontram geralmente no mercado apenas uma quantidade muito reduzida foi estudada pelas autoridades sanitárias(...)* e, que (...) *o domínio dos desreguladores endócrinos continua a ser pouco conhecido, mas revela-se extremamente importante face aos riscos eventuais que comporta, sobre os quais os cidadãos europeus têm o direito de estar informados.* Solicita, assim que, se identifique as substâncias dessa lista que requerem uma intervenção, sem aguardar novos ensaios, com base no **Princípio de Precaução**.

Mas há algumas brechas importantes na legislação e no modo como ela é observada. Se o Princípio de Precaução fosse universalmente aplicado, muitas substâncias tóxicas, contaminantes e práticas negligentes nem seriam produzidas ou usadas. O Princípio de Precaução focaliza, como se pode inferir, a prevenção e não a cura.

Portanto e, apesar de ser por vezes levar a contradições, faz-se necessário implantar o Princípio de Precaução quando uma actividade representa ameaças à saúde humana ou ao meio-ambiente, esta política de precaução deve ser assumida, mesmo se as relações de causa e efeito não forem plenamente estabelecidas cientificamente. No entanto, durante a Cimeira de Joanesburgo 2002, os EUA (*...foram os campeões do negativismo. Têm levantado dificuldades ao assumir de metas percentuais e datas para cumprimento de do Plano de Acção, têm levantado objecções, até a inclusão de princípios aprovados há dez anos no Rio, como é o Princípio de Precaução.*) (SOROMENHO-MARQUES, 2002). Este autor explica esta resistência porque este princípio é entendido como uma ameaça á indústria biotecnológica americana. Ora se os EUA têm um peso fundamental no combate á crise ambiental e se opõem a certas regras, implica que o desenvolvimento sustentável não é apoiado como deveria ser...

5.3 - SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E DESREGULAÇÃO ENDÓCRINA

Com a industrialização da agricultura e o desenvolvimento da investigação agrícola, no início do século XX, a utilização de herbicidas, pesticidas e fertilizantes, permitiu um aumento considerável na produção de alimentos associado a um diminuição das perdas originadas pelas pragas. Apesar de estarem registados, na EPA, cerca de 1.500 componentes básicos, existem no mercado mais de 34.000 pesticidas derivados daqueles componentes. Fátima Olea-Serrano (OLEA-SERRANO, 2000), no Simposium Luso-Espanhol sobre ED'S realizado na Universidade de Évora, em Abril de 2000, afirma que este conjunto heterogéneo de substâncias químicas com efeito biológico diverso actua, como **Desregulador Endócrino**, interagindo com o sistema endócrino dos seres vivos da seguinte forma:

- 1- actua nos estádios mais precoces da vida, provocando lesões irreversíveis;
- 2- desconhece-se o momento exacto do desenvolvimento do efeito tóxico;
- 3- a sua acção pode ser sinérgica, antagónica ou aditiva;
- 4- a sua acção hormonal pode ter sido estabelecida há mais de 30 anos.

No entanto é difícil, na opinião daquela investigadora, prognosticar qualquer efeito hormonal, visto existir uma diversidade estrutural nos inúmeros produtos químicos, sejam eles sintetizados pelo Homem ou sejam substâncias naturais, podendo ainda assim serem classificados em vários grupos:

- Pesticidas organoclorados (DDT, Clordecona, Endosufan, etc.)
- Bifenilos policlorados (PCB's)
- Agentes tensioactivos e plastificantes: (Alquifenóis, Ftalatos, etc.)
- Monómeros de plástico policarbonatado e resinas epoxid (Badge, Bfa, Bff, etc.)
- Componentes de alimentos não esteróides (Fitoestrogéneos e Microestrogéneos – Isoflavonas, Cumestanos, Lignanos, etc.)

Por sua vez e na mesma linha de orientação, SANTAMARTA (2001) enumera as mais importantes substâncias químicas que funcionam como desreguladores sobre o sistema endócrino:

- As **dioxinas e furanos**, que são geradas colateralmente a partir da produção de cloro e compostos clorados, como o PVC, os pesticidas clorados, o branqueamento da pasta de papel e a incineração de resíduos;
- Os **PCBs** - actualmente proibidos. As concentrações em tecidos humanos permanecem constantes nos últimos anos, ainda que a maioria dos países industrializados tenham suspenso a produção de PCBs há mais de uma década. Este facto é ainda evidente porque 70% dos PCBs produzidos até então, continuam em uso nos transformadores e outros equipamentos eléctricos e, assim, podem ser manipulados acidentalmente e, por conseguinte vão entrando na cadeia alimentar, a concentração de PCB's nos tecidos animais pode aumentar até 25 milhões de vezes.
- Numerosos pesticidas, alguns proibidos e outros em uso, como o DDT e os seus produtos de degradação, o lindane, o metoxicloro, piretróides sintéticos, herbicidas de triazina, kepona, dieldrin, vinclozolina, dicofol e clordano, entre outros;
- O pesticida Endosulfan, de amplo uso na agricultura, apesar de estar proibido em muitos países;
- O HCB (hexaclorobenzeno), usado em sínteses orgânicas, como fungicida para tratamento de sementes e como preservador de madeira;
- Os ftalatos, utilizados na fabricação de PVC. Cerca de 95% do DEHP (di-2etilhexil-ftalato) utiliza-se na fabricação de PVC;
- Os alquilfenóis, antioxidantes presentes no poliestireno modificado e no PVC, assim como o produto da degradação dos detergentes. O nonilfenol, pertencente à família de substâncias químicas sintéticas alquilfenóis. Os fabricantes acrescentam nonilfenóis ao poliestireno e ao cloreto de polivinilo (PVC) como antioxidante para que estes plásticos sejam mais estáveis

resistentes. Um estudo descobriu que a indústria de processamento embalagem de alimentos utilizava PVCs que continham alquilfenóis. Outro advertia para a descoberta de contaminação por nonilfenol em água que tinha passado por canos de PVC. A decomposição de substâncias químicas presentes nos detergentes industriais, pesticidas e produtos de higiene pessoal, pode dar origem, também, ao nonilfenol;

- O bisfenol-A, de amplo uso na indústria alimentar (normalmente recobrimo o interior de embalagens metálicas de estanho) e também por dentistas.

Outro especialista nesta matéria, Lesseps dos Reis (2000) classifica três grandes grupos de xenobióticos susceptíveis de provocar alterações do sistema endócrino, ou pelo menos suspeitos de o fazer:

- Produtos químicos industriais;
- Hormonas naturais;
- Pesticidas (potencialmente ED's, podem predispor para efeitos carcinogénicos, teratogénicos, etc.)

Nos seguintes Quadros são indicados alguns exemplos dentro de cada grupo citado:

Quadro 3 - Componentes Químicos Industriais

GRUPO	APLICAÇÕES
Ftalatos (DEHP, DPB)	Muito utilizado no fabrico de plásticos (PVC). Tóxicos testiculares. O DEHP altera o estrogénio e o DPB é anti-androgénico
Alquilfenóis	Presentes na composição de detergentes industriais e domésticos. São estrogénicos em vários organismos.
Bisfenol A	Componentes de vernizes do revestimento de latas de conservas e em tratamentos dentários. Podem contaminar as conservas
PCB's Terfenilos Dioxinas Furanos	Os PCB's foram utilizados no fabrico de papel e de transformadores eléctricos, estão proibidos mas ainda se encontram em quantidade apreciável. Durante a sua incineração são geralmente produzidas dioxinas os furanos .

Difenil-Éteres Polibromados	São retardadores de queima, estão em plásticos e têxteis. São persistentes e têm propriedades biocumulativas.
Parabenos	Utilizados em cosméticos como preservante e nalguns dentífricos. Alguns com propriedades estrogénicas
Butil hidroxianisol	Anti-oxidante dos alimentos. Ligeiramente estrogénico nas culturas de células do cancro da mama e estimulante de receptores estrogénicos humanos.

Fonte: adaptado de REIS (2000)

Quadro 4 – Hormonas Naturais

GRUPO	ORIGEM
Fitoestrogénios	Compostos com actividade estrogénica existente em várias plantas. Foram identificados mais de 20 em 300 plantas diferentes (feijão, cenoura, batata), frutos (tâmara, romã, maçã, cereja) e no café. São considerados menos potentes que os estrogénios naturais.
Hormonas sexuais femininas	Estudos feitos em Inglaterra, evidenciaram a presença de estrona e 17 β -estradiol em esgotos. Ainda que excretados sob a forma conjugada, sofrem hidrólise bacteriana, libertando as hormonas livres.

Fonte: adaptado de REIS (2000)

Quadro 5 – Pesticidas

GRUPO	EXEMPLOS	EFEITOS ESTROGÉNICOS	EFEITOS.ANTI-ANDROGÉNICOS	OUTROS EFEITOS	
INSECTICIDAS	DDt e DDE		+	Cancerígenos	
	Lindano	+	+		
	Clorpirifos			Malf. Congé. Neurotóxico	
	Delmetrina		+		
	Dimetoano		+	Antitiroideu	
	Triclorfon	-		+	
	Diclorvos Piretrinas	+			Tum. Mama Sind. Down. ↓ Imunidade

FUNGICIDAS	Vinclozolina			
	Carbendazim		+	Teratogénico
	Benomil		+	»
	Procimidona		+	»
	Penconazol	+/-	+	Anti-tiroideu
	Procloraz		+	Anti-hipofisário
	Propiconazol		+/-	Quistos ovário
	Tridemorfos			Tumores ovário
	Epoxiconazol	+	+	
HERBICIDAS	Atrazina	+		
	Linuron		+	
BIOCIDAS	Tributiltilina			Impot. sexual

Fonte: adaptado de REIS (2000)

A Greenpeace, reconhecida organização ecologista, assinala que das milhares de substâncias sintéticas com potencial deletério para o sistema hormonal, apenas algumas foram estudadas e testadas, nomeando as seguintes, como as principais substâncias conhecidas ou suspeitas de acção nociva:

Organohalogenados:

- Dioxinas - produzidas durante processos de fabricação, armazenamento e disposição final de compostos que envolvem cloro, principalmente quando envolvem combustão, como nos incineradores;
- PCBs - policlorados de bifenilos - ainda usados como isolantes termoelétricos em equipamentos antigos; encontrados armazenados após troca de equipamentos, contaminam muitos aterros industriais;
- Percloroetileno - solvente industrial e usado no processo de lavagem a seco;

Fenois halogenados:

- Pentaclorofenol - PCP - preservativo de madeira e em têxteis;
- Polybrominato de bisphenol-A - usado para retardar a combustão em plásticos;
- 4-Cl-3-methylphenol - usado em cosméticos;
- 4-Cl-2-methylphenol - usado como aditivo de pesticidas.

Pesticidas:

- amitrole, benomyl, carbaryl, carbofuran, fungicidas conazoles, diazinon, linuron, mancozeb, maneb, metiran, metribuzin, oxymetonmethyl, parathyon, phenylphenol, procymidone, alguns pyrethroides, thiran, trybutyl tin (TBT, vinclozin, zineb, ziran).

Pesticidas organoclorados:

alachlor, atrazine, chlordane, chlordecone (kepone), DDT, DDE, DBCP, dicofol, dieldrin, endosulfan, hexachlorobenzeno, beta-HCH, gamma-HCH (lindano), methoxychlor, mirex, toxaphene, transnonachlor.

Plásticos:

- BBP - benzylbutylphthalate e DBP - di-n-butylphthalate

Químicos industriais:

- Químicos alquil-fenolicos: como o 4-nonyl-phenol, 4-tert-octylphenol
- Bisphenol-A
- T-Butylhydroxyanisole (BHA)
- Chumbo
- Metyl-mercurio
- Cádmio
- Estirenos
- Hidrocarbonetos aromáticos (alguns)
- DMFA - dimethyl formamide
- Ethylene glycol

6 - O IMPACTO DOS ED's NA SAÚDE PÚBLICA

O risco que advém do ED's para o Homem poderá ainda não estar bem definido, porque surgem alguns obstáculos no campo experimental (TOPPARI, 2002):

- não se pode extrapolar resultados obtidos com animais para o Homem;
- difícil definição de risco nulo;
- possibilidade de efeitos aditivos ou sinérgicos;
- ausência de dados sobre os efeitos de excipientes ou materiais inertes.

Também SERRANO (2000), no Simposium Luso Espanhol sobre ED's, realizado na Universidade de Évora refere que apesar de nos últimos anos se terem efectuado diversos estudos tentado comprovar cientificamente a associação entre hormonas naturais e o desenvolvimento de patologia tumoral, mais difícil tem sido estabelecer como os xenobióticos poderão estar relacionados com a base de processos de transformação maligna e crescimento tumoral.

Apesar de todos estes condicionalismos é unanimemente estabelecido, pela comunidade científica, a relação de alterações endócrinas com xenobióticos, seja em espécies animais (diminuição da fertilidade em aves, masculinização e feminização em aves peixes e mamíferos, alterações do sistema imunitário em aves e mamíferos, etc.); seja no Homem (diversos tipos de neoplasias hormono-dependentes, cancro da próstata, do testículo, da mama, do recto, do cólon, leucemia , linfomas, malformações congénitas, endometriose, etc.).

O mesmo autor afirma categoricamente que as relações de causalidade entre hormonas e cancro é, no entanto bem conhecida e não necessitam de muitas análises

conceptuais. A mesma opinião é relatada pelo Comité Científico de Toxicidade, Ecotoxicidade e do Meio Ambiente da União Europeia (CSTEE), que menciona que “*existe uma relação entre as substâncias químicas, que alteram os processos, e alterações da saúde humana como os cancros do testículo, mama e próstata, além da diminuição do número de espermatozóides, deformações da genitália, disfunções da tiróide e problemas relacionados com a aprendizagem*”.

Os ED's interferem no funcionamento do sistema hormonal, mediante um dos três mecanismos seguintes: substituindo as hormonas naturais; bloqueando a acção hormonal; aumentando ou diminuindo os níveis de hormonas naturais.

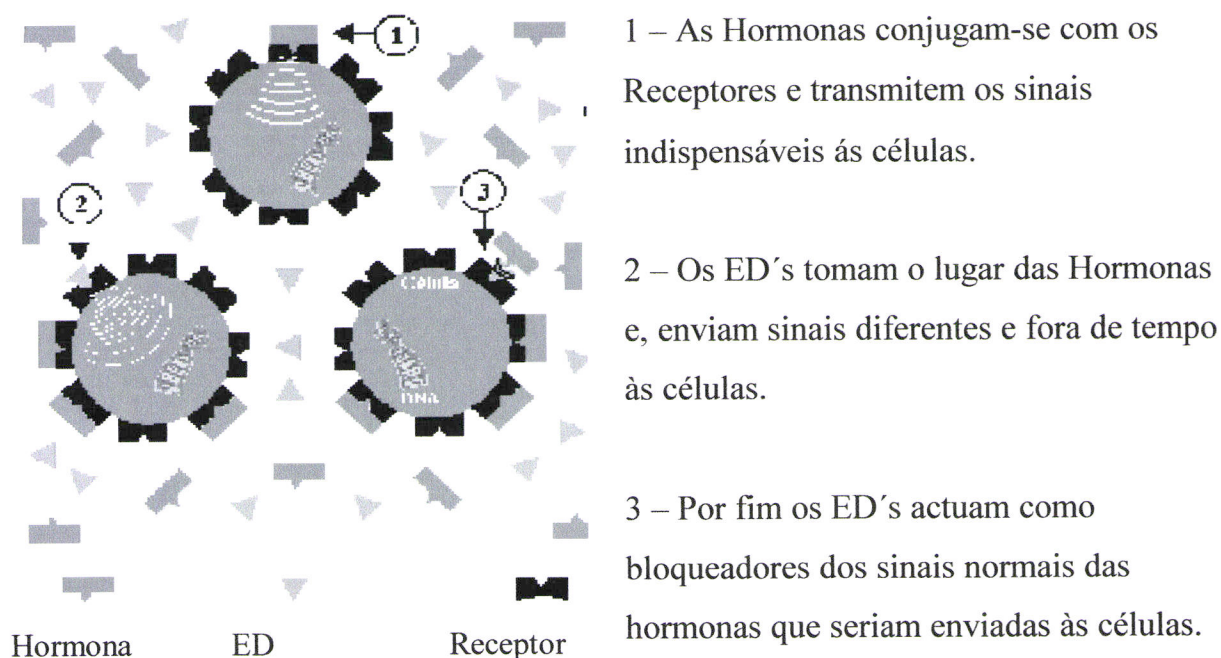


Figura 15 - Acção dos ED's na célula

Para SANTAMARTA (2001), as substâncias químicas que actuam como ED's não são venenos clássicos, nem carcinogénicos típicos. Funcionam com regras diferentes, as referidas substâncias químicas apresentam apenas algum risco de cancro. Nos níveis em que se encontram normalmente no nosso ambiente, as substâncias químicas ED's não anulam células nem atacam o DNA. O seu objectivo são as

hormonas, os mensageiros químicos que se movem constantemente dentro da rede de comunicação do corpo.

Muitos dos compostos ED's são organoclorados, portanto, persistentes no ambiente, liposolúveis e com tendência para se acumularem nos tecidos. Alguns dos mais notórios são o DDT e o seu metabolito (produto da degradação) DDE, certos PCB's, as dibenzodioxinas, os alquilfenóis dos detergentes, o Bisfenol A dos plásticos entre muitos outros, podem, como assinalamos, perturbar o equilíbrio hormonal e daí as anomalias congénitas ou mesmo disfuncionamentos que evoluirão para cancro na idade adulta ou perturbarão a sexualidade e o comportamento, acabando por afectar a reprodução (BOUGUERRA, 1999)

Alguns cientistas propõem que as hormonas podem induzir o cancro alterando directamente o material genético ou indirectamente através da alteração das actividades celulares. Muitos investigadores pensam que os desequilíbrios hormonais podem levar a altas taxas de cancros, e a baixas taxas de fertilidade.

Alguns estudos com animais indicam que a exposição a substâncias químicas hormonalmente activas, durante o período pré-natal ou na idade adulta, aumenta a vulnerabilidade a tipos de cancro sensíveis às hormonas, como os tumores malignos na mama, próstata, ovários e útero. Entre os efeitos dos desreguladores endócrinos está o aumento dos casos de cancro de testículo e de endometriose, uma patologia na qual o tecido que normalmente recobre o útero se move, misteriosamente, para o abdómen, os ovários, a vagina ou para o intestino, provocando crescimentos que causam dor, abundantes hemorragias, infertilidade e outros problemas ginecológicos.

AMARAL-MENDES (2001) refere que *“A acção biológica de algumas das hormonas do organismo, como o estrogénio, a progesterona, a testosterona ou a tiroxina, é mediada por receptores proteicos de alta afinidade localizados no interior das células alvo. Muitos xenobióticos podem ligar-se a um receptor, como é o caso do receptor estrogénico, e imitar ou bloquear as acções da hormona natural”*

As substâncias químicas sintéticas hormonalmente activas são como imitadores da informação biológica, que sabotam as comunicações vitais. Atacam os mensageiros e substituem-nos, ocupando seu lugar. Mudam de lugar os sinais. Misturam as mensagens e bloqueiam a informação. Causam assim, danos no funcionamento normal dos organismos. Dado que as mensagens hormonais organizam muitos aspectos decisivos do desenvolvimento animal, desde a diferenciação sexual até a organização do cérebro, as substâncias químicas ED's representam um perigo especialmente na fase Pré-natal e Neonatal. Os desreguladores endócrinos podem pôr em perigo a sobrevivência de espécies inteiras e, hipoteticamente, a longo prazo, da própria espécie humana. As alterações causadas pelos desreguladores endócrinos variam de uma espécie para outra e de uma substância para outra. No entanto, podem ser formuladas quatro hipóteses gerais (SANTAMARTA, 2001):

a) As substâncias químicas perigosas podem ter efeitos totalmente distintos sobre o embrião, o feto e o organismo Peri-natal, em relação ao adulto;

b) Os efeitos manifestam-se com maior frequência nos filhos do que no progenitor exposto;

c) O momento da exposição no organismo em desenvolvimento é decisivo para determinar seu carácter e seu potencial futuro;

d) Ainda que a exposição crítica ocorra durante o desenvolvimento embrionário, as manifestações óbvias podem não se produzir até a maturidade.

Perante estes factos importa dar relevo acerca da possível associação de ED's com as patologias alvo deste estudo, nomeadamente:

- malformações uro-genitais: (hipospádias e criptorquídias);
- endometriose;
- alterações da tiróide (cancro da tiróide);

- cancro do ovário;
- cancro testicular;
- cancro da mama;
- cancro prostático e
- cancro pancreático.

Ainda que não sejam alvo de estudo de investigação quantitativa nesta tese de dissertação, faz-se ainda referência a alterações relacionadas com esta matéria como sejam a diminuição da quantidade e qualidade de esperma e a taxa de relação macho-fêmea.

6.1 - PATOLOGIAS DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS

Nesta fase do trabalho, analisamos as patologias referenciadas, potencialmente associadas à desregulação endócrina. Ao mesmo tempo comentamos os dados com base em fontes fidedignas como sejam a OMS (WHO), o IARC (Globocan), o Registo Oncológico Nacional de 1993 e o ROR-Sul do mesmo ano. O ROR-Sul é responsável pelo registo de cancro da região Sul de Portugal. A sua área de actividade inclui o distrito de Santarém, Lisboa, Setúbal, **Portalegre, Évora, Beja** e Faro, cobrindo cerca de metade da área e população de Portugal (aproximadamente 4.200.000 habitantes). Refere-se ao estudo do número de novos casos de tumores malignos diagnosticados nos indivíduos residentes na área de influência do ROR-Sul, nos anos estudados e ao do número de óbitos por tumor maligno que ocorreram nos indivíduos residentes na área de influência do ROR-Sul, nos mesmos anos. Apresenta o número e as taxas brutas e padronizadas para a idade e para o sexo nos diferentes distritos por localização do tumor.

Funciona como registo de cancro de base populacional desde 1989. É constituído por uma estrutura central, sediada nas instalações do Centro Regional de Lisboa do IPOFG, e por núcleos locais sediados nos hospitais centrais e distritais, nas

Sub-Regiões de Saúde e, ainda, em infra-estruturas de saúde privadas, nomeadamente nos laboratórios de Anatomia Patológica e instituições hospitalares privadas.

O último volume da série “INCIDÊNCIA E MORTALIDADE”, do Registo Oncológico Regional Sul, foi publicado em Novembro de 1997 e, nele se apresentam os dados referentes a 1993!

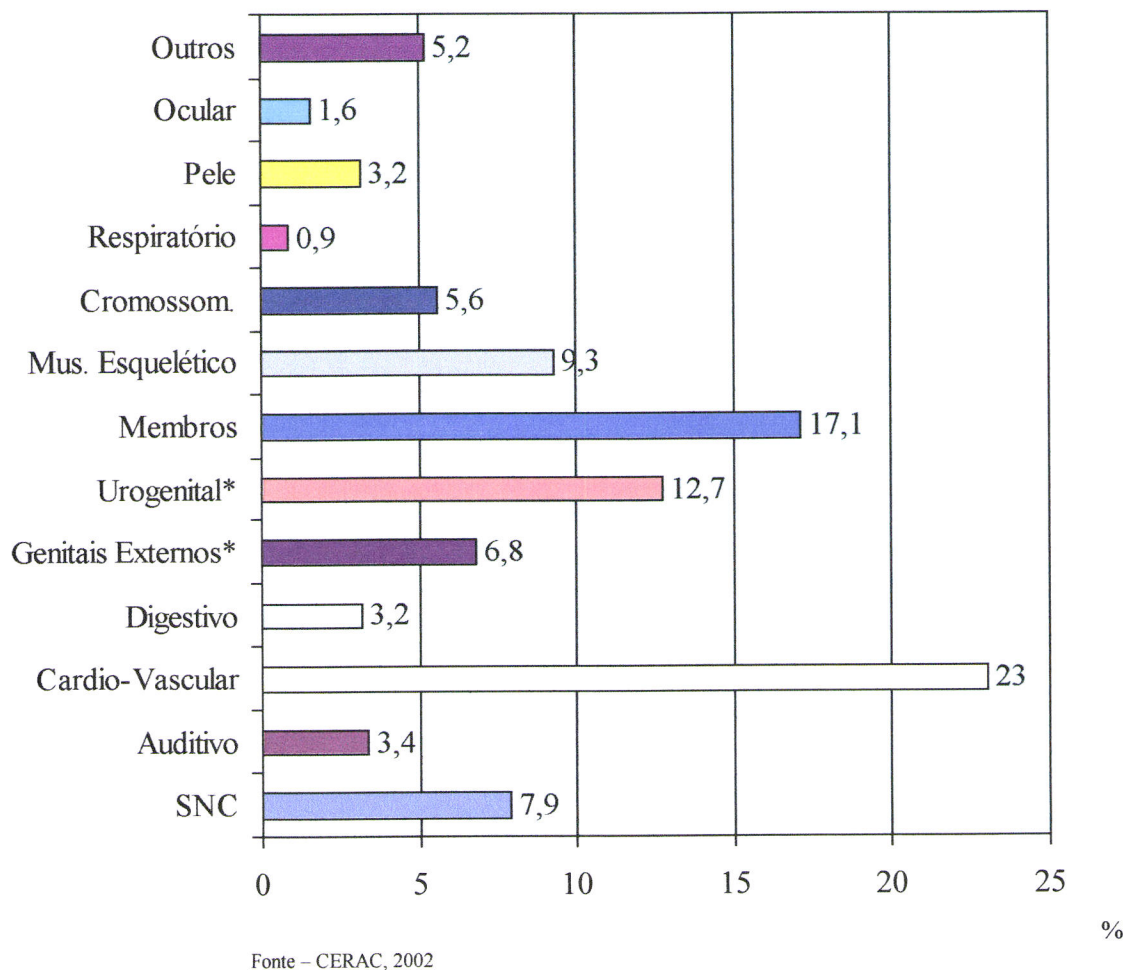
Realmente, é de lamentar os atrasos na publicações das várias versões dos **ROR**.

6.1.1 Malformações Uro-Genitais

Muitos exemplos de interferência dos ED's com a saúde da criança, são conhecidos já há muito tempo, um dos mais clássicos foi o efeito do DES (dietilestilbestrol), um agente estrogénico fortemente prescrito entre 1948 e 1971, originou inúmeras anomalias fetais, até porque era administrado na primeira fase da gravidez, ocasionando malformações teratogénicas. Actualmente, causa grande preocupação também, a crescente frequência de malformações genitais em crianças, como: criptorquídia, hipospádias, além de pénis pequenos. Nas zonas de cultivo intensivo na província de Granada (Espanha), onde se usa o endosulfan e outros pesticidas, foram registados mais de trezentos casos de criptorquídias. O Professor Lincoln, (LINCOLN, 1986) do MRC britânico (Medical Research Council), fala também, de um aumento maciço da frequência das anomalias nos jovens do sexo masculino (criptorquídias e hipospádias). No mesmo âmbito, outros projectos tentaram associar factores alimentares e ambientais eventualmente responsáveis por essas afecções urogenitais masculinas.

Quando se observa a distribuição da quantidade de anomalias congénitas, em Portugal, no ano de 1998, pelos grupos da CID 9 (9ª Classificação Internacional de Doenças e Causas de Morte), verifica-se que o grupo das Malformações Urogenitais* + Genitais Externos*, preenche 19,5% do total dos casos.

Gráfico 5 - Anomalias Congénitas Notificadas em Portugal, 1998



Uma das malformações deste grupo, que tem vindo a aumentar a preocupação na idade pediátrica é a criptorquídia, uma entidade que pode afectar cerca de 1% da população masculina (MACEDO JR., 1997). Dispõe-se actualmente de diferentes teorias para explicar a migração do testículo da posição intra-abdominal para o escroto, a maioria delas relacionada com o desenvolvimento do gubernáculo, estrutura mesenquimal que assume inicialmente um formato de prega, estendendo-se desde o testículo junto ao mesonefro, atravessando os anéis inguinais em formação e indo até a região inguinal. O alongamento da porção do gubernáculo distal ao anel inguinal profundo exerce tracção na porção abdominal do mesmo e assim traz consigo o testículo gradualmente para baixo. O próprio alongamento do gubernáculo distal dilata o anel inguinal, favorecendo a migração testicular auxiliada também por aumento

periódico da pressão intra-abdominal. Finalmente, a regressão do gubernáculo permite a formação do processo vaginal, completando o processo de descida do testículo.

Os elementos responsáveis por este processo não são totalmente claros, mas parecem envolver presença de androgénios e gonadotropinas, assim como a integridade do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal. Este facto constitui por si só a evidência de envolvimento hormonal na possível malformação.

Por sua vez, a hipospádias, é uma má formação congénita do pénis em que o meato uretral fica localizado abaixo da extremidade peniana e em alguns casos na bolsa escrotal. Durante a última década, a taxa de incidência de hipospádias tem vindo a aumentar nas populações. (WHO, 2000)

A associação desta malformação com desreguladores endócrinos parece estar associada ao uso de insecticidas organoclorados, principalmente DDT, muito comum em comunidades rurais. Estes compostos organoclorados são capazes de alterar as funções endócrinas, apresentando actividade estrogénica e/ou anti-androgénica. A exposição a estes compostos durante a embriogénese pode relacionar-se com a hipospádias ((PAULINA, 2001). Para sustentar esta hipótese, os investigadores baseiam-se em que, como os genitais externos masculinos se desenvolvem sob controle hormonal requerem, por sua vez uma interacção normal entre os andróginos e os seus receptores. Portanto, os contaminantes xenobióticos como o DDT e seus metabólitos, podem criar alterações nas hormonas endógenas e interferir com a sua produção ou com as suas funções fisiológicas, causando anomalias no desenvolvimento do tracto urogenital masculino. Especificamente, as propriedades estrogénicas e antiandrogénicas do DDT e seus metabólitos podem causar hipospádias se o feto é exposto perante uma dose suficiente e durante períodos críticos da organogenesis.

6.1.2 Endometriose

A experiência com o DES (dietilestilbestrol) e os estudos com animais sugerem, também, uma vinculação entre as substâncias químicas ED'S e vários problemas de reprodução nas mulheres, especialmente abortos, gravidezes ectópicas e endometriose.

Endometriose é a presença de endométrio (camada interna do útero que é eliminada no fluxo menstrual) noutros locais, como ovários, trompas de Falópio e os ligamentos que sustentam o útero, podendo atingir o intestino, bexiga ou a vagina.

A endometriose além de provocar dispareunia e infertilidade pode ocasionar alterações urinárias e intestinais durante o período menstrual, ocorre em 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva e é rara na infância e após a menopausa (VISCOMI, 2003). No início de um ciclo menstrual os ovários produzem hormonas para preparar o útero para uma gravidez. Este processo fisiológico significa o crescimento do endométrio dentro do útero, formando um "revestimento" para receber o possível embrião. Se não ocorre a gravidez, o endométrio que se formou é eliminado através da menstruação. O endométrio que está fora do útero (endometriose) sofre a mesma influência das hormonas, ou seja cresce e começa a sua descamação. Como este endométrio não tem canal de saída, forma-se um processo inflamatório que leva à dor. Este processo inflamatório pode levar como resultado à formação de aderências, e se estas forem próximas da trompa, pode-se ter dificuldade para engravidar.

A endometriose afecta, hoje em dia, inúmeras mulheres nos países industrializados. No início do século XX, a endometriose era uma doença quase desconhecida. As mulheres com endometriose têm níveis mais elevados de PCB's no sangue que as mulheres que não apresentam esta doença. Diferentes estudos concordam em afirmar que entre 60% e 70% das gravidezes são perdidas na fase embrionária inicial e outros 10% terminam nas primeiras semanas por aborto espontâneo. A sua envolvimento hormonal está comprovada, resta investigar se ED's subsidiam este fenómeno.

6.1.3 Cancro da Mama

Uma das situações sanitárias mais alarmante, especialmente para as mulheres, é a crescente taxa de cancro da mama, que é dos cancros femininos mais comum.

O presidente da Sociedade Portuguesa de Senologia, entidade científica que estuda as doenças da mama, mostrou-se convicto de que as dioxinas desempenham um papel importante no aparecimento do cancro da mama. Ao comentar o relatório divulgado sobre o estado de saúde da população de Souselas, pelo movimento que luta contra a instalação da co-incineração na freguesia, o médico Carlos Oliveira confirmou que os produtos de contaminação do ambiente (xenobióticos) - nos quais se incluem as dioxinas - *«interferem com as hormonas femininas e podem provocar várias doenças»*, entre as quais neoplasias mamárias. *«O cancro da mama é um tumor dependente das hormonas, portanto admite-se que populações expostas aos xenobióticos possam ter um maior risco de contrair a doença»*, afirmou o catedrático de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. De acordo com Carlos Oliveira, presidente da Comissão de Coordenação Oncológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, os xenobióticos são susceptíveis de provocar outras doenças do foro ginecológico, nomeadamente a já referida endometriose, que pode conduzir à infertilidade. Mas não só as dioxinas poderão estar relacionadas com este cancro, Ana Soto, da Tufts University, em Boston (SOTO, 1995), notou que a estirpe celular do cancro da mama, que investigava, proliferava de uma forma aberrante, relacionando este súbito crescimento com o paranonilfenol, um banal aditivo dos plásticos utilizados no laboratório e noutros lugares. Com efeito, este composto, pertence à família dos actuava como uma hormona e estimulava o crescimento das células malignas. Se pensarmos que das 300 000 toneladas de alquilfenóis utilizados anualmente, se escoam 2/3 para os efluentes do Planeta, então poderemos imaginar as consequências...

Um estudo feito na Escola de Medicina de Nova York, em 1993 (WOLFF, 1993), revelou o DDE (metabolito do DDT) como responsável pelo aumento de casos de cancro da observado nos EUA. Esta investigação envolveu um grupo de voluntárias do qual participaram 14.290 mulheres. A análise de amostras de sangue congelado

destas mulheres mostrou que as 58 pacientes que desenvolveram cancro da mama num prazo de seis meses tinham as taxas mais elevadas de DDE, enquanto que as 171 mulheres tomadas como grupo de controle por não terem desenvolvido o cancro acusavam taxas de DDE nitidamente menores. Estatisticamente, as mulheres que acusam níveis mais elevados de DDE corriam um risco quatro vezes maior do que as que tinham baixos teores deste composto.

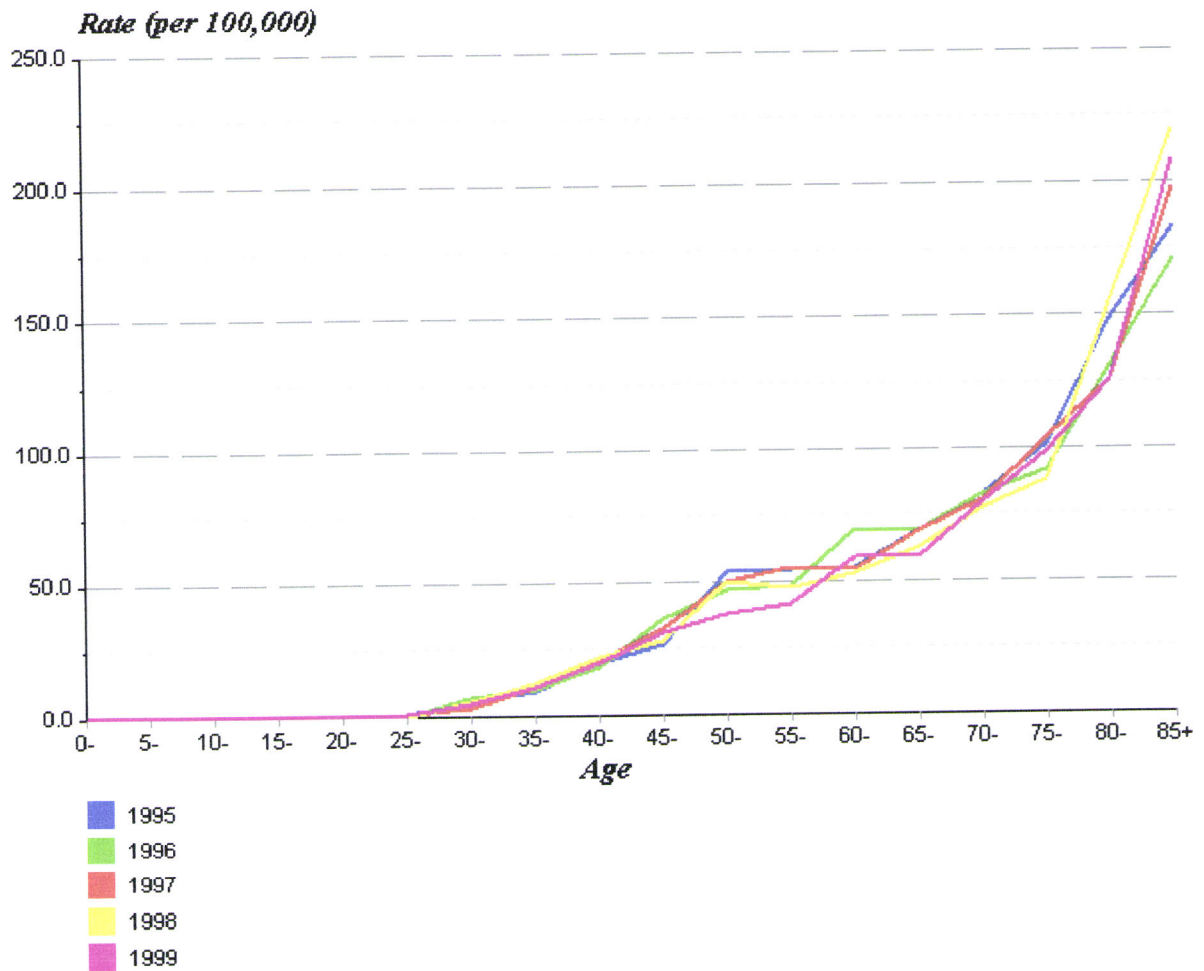
Considerando que a região geográfica envolvida nesta Tese de Dissertação, engloba uma zona essencialmente agrícola (Beja, Évora e Portalegre), podem-se esperar números elevados de novos casos deste cancro, até porque o Recenseamento Geral da Agricultura (INE, 1999), aponta para que nos últimos dez anos, houve aumento no número de explorações agrícolas com maior dimensão, melhor equipadas, logo com maior tendência de utilização de pesticidas.

Observando o Gráfico da taxa de mortalidade relativo ao Cancro da Mama Feminina, por 100 000 habitantes, do nosso país no período 1995-1999, constatamos haver um pico acentuado a partir dos 60 anos de idade e a prevalecer uma tendência para os valores se manterem homogéneos ao longo dos anos.

No caso do cancro da mama feminino, torna-se evidente que:

1. além de aumentar a incidência,
2. aparece cada vez mais em idades mais novas e,
3. com formas, tendencialmente, mais malignas.

Gráfico 6 - Taxa de Mortalidade por Cancro da Mama Feminina - Portugal
1995-1999



Fonte: WHO/IARC, 2002

Reportando-nos à casuística por todos os grupos etários em Portugal, para o ano de 1993, verificamos que a taxa de incidência padronizada foi de 57.53 para o Sexo Feminino (F) e de 1.03 para o Sexo Masculino (M). Estes dados publicados no Registo Oncológico Nacional, são semelhantes com os da GLOBOCAN referentes ao ano 2000, que apresentam uma taxa de incidência padronizada para o cancro da mama feminina de 54.69.

Quadro 6 – Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro da Mama Feminina, Portugal 1993 e 2000

Registo	Ano	Taxa Incidência Padronizada
Registo Oncológico Nacional	1993	57.53
GLOBOCAN	2000	54.69

Fonte: Registo Oncológico Nacional (1993) e Globocan (2000)

Para os distritos que são abrangidos por este estudo, verifica-se que em 1993 a Taxas de Incidência Padronizada, para este cancro é também semelhante aos anteriores dados apresentados. Sendo de todos os cancros, o que apresenta maior taxa de incidência, não são visíveis grandes transformações nos dados observados, mantendo níveis elevados para a população feminina, não esquecendo que a população masculina também revela novos casos, ainda que em baixíssimos valores em relação ao sexo feminino.

Quadro 7 – Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro da Mama Feminina - Portalegre, Évora e Beja, 1993

	Portalegre	Évora	Beja
Taxa Incidência Padronizada	57.43	57.27	53.56

Fonte: ROR Sul (1993)

6.1.4 – Cancro do Ovário

O envolvimento hormonal no desenvolvimento desta patologia tem sido investigado, julgando-se que está também associado a factores como o número de gestações da mulher e ao uso de anticoncepcionais orais.

Para o desenvolvimento do cancro do ovário estão envolvidos receptores de estrogénios nos próprios tumores, que foram observados em cerca de 60% deste tipo de neoplasias.

As taxas apresentadas pelo Registo Oncológico Nacional, apresenta uma taxa de incidência padronizada de 7.51, semelhante ao valor apresentado pela GLOBOCAN 2000, com uma taxa de incidência padronizada de 7.44.

Quadro 8 – Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro do Ovário, Portugal 1993 e 2000

Registo	Ano	Taxa Incidência Padronizada
Registo Oncológico Nacional	1993	7.51
GLOBOCAN	2000	7.44

Fonte: Registo Oncológico Nacional (1993) e Globocan (2000)

Em relação aos distritos de Portalegre, Évora e Beja ,em 1993,verifica-se uma taxa elevada no distrito de Beja e valores mais baixos nos restantes distritos.

Quadro 9 – Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro do Ovário Feminina - Portalegre, Évora e Beja, 1993

	Portalegre	Évora	Beja
Taxa Incidência Padronizada	4.09	5.40	14.49

Fonte: ROR Sul (1993)

6.1.5 – Cancro Testicular

O cancro do testículo pertence ao grupo dos tumores que derivam da transformação maligna de células germinais. Em termos epidemiológicos, este cancro é responsável por apenas 1% dos cancros no homem (DGS, 2002). No entanto, é dos tumores malignos mais comuns no grupo etário entre os 15 e 35 anos e a sua incidência está a aumentar. Como afecta predominantemente adultos jovens, é uma doença que têm um forte impacto económico e social. A etiologia do cancro testicular é ainda desconhecida. Existem estudos que associam a exposição da grávida a xenobióticos e o desenvolvimento deste tumor, além de surgir um factor de risco importante:

- O criptorquidismo, que aumenta o risco de cancro testicular. A correcção cirúrgica desta anomalia (orquipexia) antes dos 6 anos reduz esse risco.

Em Portugal, as taxas de incidências padronizadas para a idade do Registo Oncológico Nacional 1993 são inferiores às do GLOBOCAN 2000, passando de 1.06 para 3.07, respectivamente. De realçar a triplicação do valor entre 1993 e 2000!

Quadro 10 – Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro do Testículo, Portugal 1993 e 2000

Registo	Ano	Taxa Incidência Padronizada
Registo Oncológico Nacional	1993	1.06
GLOBOCAN	2000	3.07

Fonte: Registo Oncológico Nacional (1993) e Globocan (2000)

Para os distritos relacionados com este estudo, em 1993 observa-se um valor mais elevado no distrito de Portalegre, quase sendo nulo no distrito de Beja.

Quadro 11 – Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro do Testículo - Portalegre, Évora e Beja, 1993

	Portalegre	Évora	Beja
Taxa Incidência Padronizada	2.46	1.13	0.70

Fonte: ROR Sul (1993)

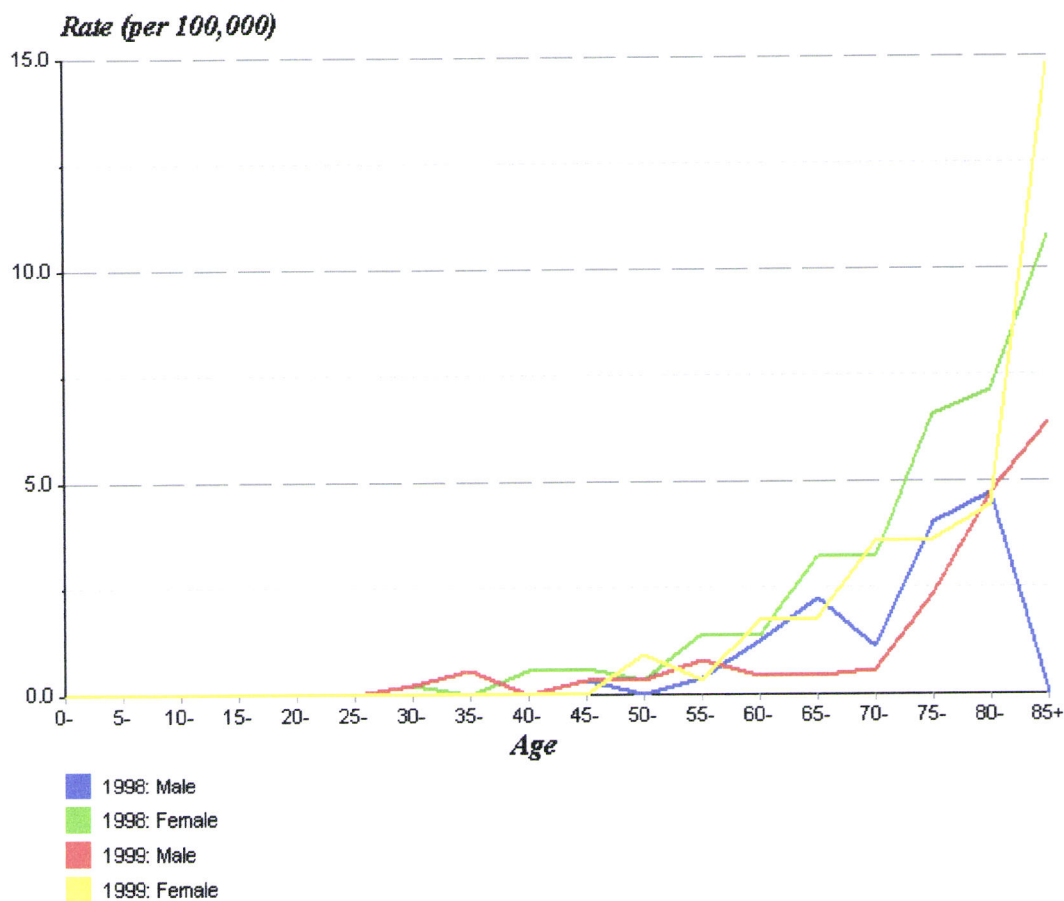
6.1.6 - Cancro da Tiróide

Por sua vez, as afecções da tiróide, podem estar também relacionadas com a exposição a xenobióticos ambientais. Estes desequilíbrios podem levar a importantes perturbações do metabolismo basal. In vitro, cobais expostas a Bifenilos policlorados e a pesticidas organoclorados, apresentaram hipotiroidismo (AMARAL-MENDES, 2000). Uma exposição a esses mesmos compostos, por via do leite materno, pode originar mesmo reduzida função neurológica neonatal. As consequências podem ser ainda mais devastadoras quando estes falsos estrogéneos começam por ser armazenados na mãe e depois transferidos para o para o feto, Pluim e seus colaboradores, investigaram, em 1991, na Holanda e em Portugal, a concentração de dioxinas e furanos no leite materno, de 38 mulheres, encontrando um aumento significativo da T4 (tiroxina) nos bebés amamentados, concluindo que aqueles compostos poderiam estar relacionados com essa desregulação hormonal (PLUIM e cols., 1993). No nosso país o Prof. Amaral-Mendes, colaborou neste estudo, com o envio de amostras de leite materno recolhido na Maternidade Alfredo da Costa de Lisboa

Num estudo de follow-up, de 4 anos, efectuado em Taiwan, algumas grávidas expostas involuntariamente aos PCB's geraram filhos com défices no desenvolvimento psicomotor, análogas às encontradas no hipotiroidismo.

O Gráfico seguinte mostra-nos a taxa de mortalidade relativo ao Cancro da Tiróide, por 100 000 habitantes, do nosso país nos anos 1998 e 1999, constatamos um aumento exponencial na taxa de mortalidade no Sexo Feminino em 1999 atingindo 15.0/100 000 hab. na população com mais de 80 anos de vida.

Gráfico 7 - Taxa de Mortalidade por Cancro da Tiróide - Portugal 1995-1999



Fonte: WHO/IARC, 2002

Em 1993, de acordo com o Registo Oncológico Nacional, Portugal apresenta uma taxa de incidência padronizada para a idade de 4.05, sendo mais frequente no Sexo Feminino (6.18) do que no Sexo Masculino (1.74); por sua vez, os dados do GLOBOCAN 2000, para Portugal, confirmam a proporção revelada, mas evidenciam uma expansão da taxa em ambos os sexos, nomeadamente 6.82 e 2.26 respectivamente, de realçar um acréscimo significativo no Sexo Masculino, que poderá estar relacionada com a crescente exposição a poluentes industriais.

Quadro 12 – Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro da Tiróide Sexo Feminino e Sexo Masculino, Portugal 1993 e 2000

Registo	Ano	Sexo	Taxa Incidência Padronizada
Registo Oncológico Nacional	1993	M	1.74
		F	6.18
GLOBOCAN	2000	M	2.26
		F	6.82

Fonte: Registo Oncológico Nacional (1993) e Globocan (2000)

Já em relação aos distritos do Alentejo, no ano de 1993 as taxas são relativamente inócuas em relação ao sexo Masculino, verificando-se um maior valor no distrito de Portalegre no Sexo Feminino, possivelmente associada á indústria de lanifícios, empregadora de grande parte da sua população feminina.

Quadro 13 – Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro da Tiróide - Portalegre, Évora e Beja, 1993

ROR Sul	Ano	Sexo	Taxa Incidência Padronizada
Portalegre	1993	M	0.00
		F	4.14
Évora	1993	M	0.99
		F	3.26
Beja	1993	M	0.00
		F	0.93

Fonte: Ror Sul (1993)

6.1.7 – Cancro da Próstata

A exposição a substâncias químicas imitadoras de hormonas pode potenciar também o problema médico mais comum que afecta o Homem ao envelhecer: o crescimento doloroso da glândula prostática (próstata), que dificulta a excreção da urina e, frequentemente, requer intervenção cirúrgica. Nos países ocidentais, 80% dos homens apresentam sinais desta afecção aos 70 anos e, 45% dos homens sofrem um grave crescimento da próstata. Nas últimas décadas, ocorreu mesmo um espectacular aumento desta doença (WHO, 2002). O cancro da próstata, sendo um tumor maligno das células epiteliais do revestimento glandular da próstata, é um dos cancros hormonodependentes, o que significa que o crescimento das células malignas é estimulado pelas hormonas masculinas, nomeadamente a testosterona. Apesar da etiologia não ser evidentemente clara, uma prolongada estimulação do tecido prostático pela hormona masculina testosterona parece ser um factor causal importante. Esta hormonodependência tem óbvias implicações perante o contacto com xenobióticos, principalmente exposição ocupacional por parte de agricultores, pois estudos demonstraram associação de pesticidas com risco elevado de contrair cancro da próstata.

O cancro da próstata é, juntamente com o cancro do pulmão e do colo-rectal, a doença maligna mais frequente no sexo masculino (DGS, 2002). A incidência aumenta rapidamente com a idade avançada. Estudos de autópsias mostram que os cancros da próstata microscópicos encontram-se em 15-20% dos homens na sexta década de vida e em 60% na 9ª década de vida. Apenas uma pequena percentagem destes cancros são aparentes do ponto de vista clínico, antes da morte. Este cancro não se desenvolve em homens castrados numa idade jovem. Outro facto interessante é o de que os americanos de origem africana têm níveis de testosterona mais elevados que os americanos brancos e têm uma incidência superior deste tipo de cancro, enquanto que os asiáticos, com um risco menor de cancro prostático, têm uma actividade reduzida de uma enzima: a 5-alfareductase, que exerce um papel preponderante na síntese da forma activa da testosterona.

Em Portugal, no ano de 1993, e de acordo com o Registo Oncológico Nacional, Portugal apresenta uma taxa de incidência padronizada para a idade de 27.51 e o GLOBOCAN 2000, para Portugal apresenta uma taxa de 21.68.

Quadro 14 – Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro da Próstata, Portugal 1993 e 2000

Registo	Ano	Taxa Incidência Padronizada
Registo Oncológico Nacional	1993	27.51
GLOBOCAN	2000	21.68

Fonte: Registo Oncológico Nacional (1993) e Globocan (2000)

Para os distritos de Portalegre, Évora e Beja, em 1993 observam-se valores homogéneos, sendo o mais elevado no distrito de Portalegre, mas inferiores à taxa de Portugal.

Quadro 15 – Taxa de Incidência Padronizada para a idade para o Cancro da Próstata - Portalegre, Évora e Beja, 1993

	Portalegre	Évora	Beja
Taxa Incidência Padronizada	22.75	22.14	18.59

Fonte: ROR Sul (1993)

6.1.8 – Cancro Pancreático

O cancro do pâncreas compreende, aproximadamente, 3% de todos os cancros e é responsável por 5% da mortalidade específica por cancro. É a segunda neoplasia maligna mais frequente do tubo digestivo, após o cancro do cólon, e a quinta mais frequente causa de morte por cancro. A prevalência tem estabilizado nas últimas décadas. A maior parte dos casos ocorre entre os 35 e os 70 anos, com o pico da incidência no grupo etário entre os 55 e 74 anos (INE, 2002).

Os homens e as mulheres são igualmente afectados e o tratamento continua a ter pouco sucesso. Um ano após o diagnóstico da doença, menos de 20% dos doentes estão vivos, e só 3% sobrevivem 5 anos. Doentes com doença inoperável ou com metástases a distância têm uma sobrevivência média de apenas 2-6 meses (FONTELONGA, 2002). O mesmo autor refere que como factor etiológico pode contribuir a exposição a certos químicos aumentando o risco tumoral por um factor 5 (naftilaminas do petróleo, benzidina, derivados da gasolina, insecticidas como DDT). Ocupações profissionais de risco incluem trabalhadores nas indústrias do petróleo, metais, gás industrial e químicos.

Um estudo envolvendo os veteranos do Vietname demonstrou que eles tinham uma probabilidade aumentada de contrair diabetes se tivessem elevados níveis de dioxinas no sangue. As dioxinas actuavam deste modo, como poderosos agentes químicos de desregulação das hormonas que se encontravam no *Agent Orange*, um herbicida espalhado pelas forças Americanas durante a guerra do Vietname.

Os dados apresentados pelo Registo Oncológico Nacional, para Portugal em 1993, apresenta uma taxa de incidência padronizada para a idade de 3.98 para o Sexo Masculino e de 2.10 para o Sexo Feminino, por sua vez o GLOBOCAN 2000, apresenta uma taxa de 4.92 e 4.81 respectivamente. Nota-se um aumento significativo neste tipo de tumor em ambos os sexos, sendo a taxa com o valor mais elevado sempre observada no Sexo Masculino, em virtude de uma, possível, maior exposição profissional relacionada com o Sexo Masculino.

Quadro 16 – Taxa de Incidência Padronizada para o Cancro do Pâncreas Sexo Feminino e Sexo Masculino, Portugal 1993 e 2000

Registo	Ano	Sexo	Taxa Incidência Padronizada
Registo Oncológico Nacional	1993	M	3.98
		F	2.10
GLOBOCAN	2000	M	4.92
		F	4.81

Fonte: Registo Oncológico Nacional (1993) e Globocan (2000)

Para os distritos do Alentejo, no ano de 1993 as taxas de incidência padronizadas para a idade são relativamente superiores no sexo Masculino, verificando-se um maior valor no distrito de Évora .

Quadro 17 – Taxa de Incidência Padronizada para a idade por Cancro do Pâncreas - Portalegre, Évora e Beja, 1993

ROR Sul	Ano	Sexo	Taxa Incidência Padronizada
Portalegre	1993	M	2.52
		F	0.54
Évora	1993	M	4.70
		F	2.68
Beja	1993	M	2.85
		F	2.02

Fonte: Ror Sul (1993)

6.1.9 – Outras Alterações

Um dos sinais mais preocupante de que os desreguladores endócrinos podem ter influenciado a saúde humana, vem descrita nos vários relatórios que indicam que a quantidade e mobilidade dos espermatozóides dos homens caiu em queda livre nos últimos cinquenta anos. O estudo inicial, realizado por uma equipe da Dinamarca, liderada pelo doutor Niels Skakkebaek e publicado no Bristish Medical Journal, em Setembro de 1992, informava que a quantidade média de espermatozóides masculinos tinha caído 45%, de uma média de 113 milhões por mililitro de sémen, em 1940, para apenas 66 milhões por ml, em 1990 (SANTAMARTA, 2001).

Ao mesmo tempo, o volume de sémen ejaculado tinha caído 25%, razão pela qual a queda real na quantidade de espermatozóides era de 50%. Durante este período, havia triplicado o número de homens que tinham quantidades extremamente baixas de espermatozóides, da ordem de 20 milhões/ml. Em Espanha, passou-se de uma média

de 336 milhões de espermatozoides por ejaculação, em 1977, para 258 milhões, em 1995. BOUGUERRA(1999) afirma que a frequência de certos tipos de disfunções da reprodução mudou com o tempo e com uma velocidade tal, que não se pode explicar com alterações genéticas mas sim associados a produtos químicos encontrados no ambiente. AMARAL-MENDES (2001), relaciona a alteração da reprodução masculina com a exposição ocupacional a compostos como o dibromocloropropano, o Kepone ou o chumbo, que podem originar toxicidade testicular directa ou indirecta.

Esta ameaça à capacidade fertilizadora masculina a continuar, pode, hipoteticamente, dentro de 50 anos, fazer com que os homens sejam incapazes de se reproduzir de forma natural, tendo que depender de técnicas de inseminação artificial ou de fecundação "in vitro". O relatório "*A desregulação endócrina – como enfrentar o desafio?*" (Conferência Conjunta da Comissão Europeia, realizada em Viena em Novembro de 1998) faz uma descrição da investigação financiada pelo Quarto Programa-Quadro de Investigação. Esta investigação concentra-se predominantemente nos aspectos ambientais da desregulação endócrina, mas alguns estudiosos começaram a investigar as relações entre desregulação endócrina e saúde humana. Em particular, um projecto tentou testar a hipótese segundo a qual é possível associar uma aparente redução da taxa de espermatozóides, a um aumento dos índices de cancro do testículo na sequência de uma desregulação endócrina.

Num artigo publicado no jornal Correio da Manhã, de 09 de Setembro de 2003, a Sociedade Portuguesa de Andrologia (SPA) identifica mesmo quais as profissões de risco: pintor; decorador, enfermeiro; técnico de radiologia e trabalhador de construção civil, que ao manipularem produtos químicos ou outros elementos como o crómio, níquel além dos insecticidas e pesticidas, dos citostáticos e até mesmo de material usado em soldadura.

Reis Santos, urologista, numa entrevista ao mesmo jornal, explica o facto devido à manipulação desses materiais, cujas moléculas tóxicas são depositadas nos testículos, não são eliminadas, vão-se acumulando e contribuem para a diminuição da fertilidade masculina e em muitos casos mesmo à esterilidade. O clínico aponta que há

uns 30 ou 40 anos a contagem de espermatozóides era de 100 a 300 milhões por ml de esperma, mas actualmente o valor desceu para 30 a 40 milhões por ml.

Igualmente a taxa de relação macho-fêmea tem sido considerada influenciada pela possível exposição a compostos xeno-estrogénicos, relacionando-se com uma descida de nascimentos do género masculino. Realmente, foi o que se verificou após o desastre de Severro, Itália, em que se evidenciou nos nascimentos pós acidente, uma alteração significativa na taxa de relação masculino/feminino.

Um dos últimos alarmes lançados na opinião pública, refere-se ao Nitrofurano, antibiótico cuja utilização em animais é proibida já há uns anos na Europa Comunitária mas que persiste em ser encontrado em peças de aviário, em Portugal, com resultantes repercussões carcinogénicas, na cadeia alimentar.

7 – METODOLOGIA

A metodologia não é mais do que o conjunto de conhecimentos e habilidades que permitem ao investigador orientar-se no processo de pesquisa, tanto na selecção de conceitos como na elaboração de hipóteses ou aplicação de técnicas correctas de dados (POLIT e HUNGLER, 1991).

O método em pesquisa significa a escolha de procedimentos sistemáticos para a descrição e explicação de fenómenos. Desta forma, estes procedimentos aproxima-se dos seguidos pelo método científico, que consiste em delimitar um problema, realizar observações e interpretá-las a partir das relações encontradas, sendo a sua fundamentação encontrada nas teorias existentes para os factos. Este trabalho de pesquisa procura estabelecer o modo como os conceitos e as variáveis devem ser colocadas em contacto com os factores empíricos para se obterem respostas significativas.

Neste capítulo, iremos definir qual o tipo de estudo, fazendo-se uma descrição do plano e tipo de investigação, a delimitação e caracterização da população, o instrumento de colheita de dados e a previsão do tratamento estatístico.

O tema é a Saúde Ambiental, questão que envolve uma realidade teórico-prática, para a qual se deve encontrar uma solução para os problemas levantados.

O assunto em estudo são: **“As patologias dos desreguladores endócrinos nos Hospitais do Alentejo”**, surgindo no desenrolar da investigação a problemática central que orientará esta pesquisa: **“Observar o fenómeno em termos retrospectivos e verificar a evolução da taxa de incidência padronizada, nos últimos anos”**, tendo como ponto de partida os dados editados pelo Instituto Português de Oncologia, em 1997, no volume ROR-SUL, Incidência e Mortalidade

1993. E isto porque foi este o último volume a ser publicado com informação significativa e fidedigna. Recorremos também à informação relatada pela Globocan, referente ao ano de 2000, sendo estas as duas instituições que nos fornecem os valores de controlo.

O ROR-Sul é responsável pelo registo de cancro da região Sul de Portugal. A sua área de actividade inclui o distrito de Santarém, Lisboa, Setúbal, Portalegre, Évora, Beja e Faro, cobrindo cerca de metade da área e população de Portugal (aproximadamente 4.200.000 habitantes). Funciona como registo de cancro de base populacional desde 1989.

É constituído por uma estrutura central, sediada nas instalações do Centro Regional de Lisboa do IPOFG, e por núcleos locais sediados nos hospitais centrais e distritais, nas Sub-Regiões de Saúde e, ainda, em infraestruturas de saúde privadas, nomeadamente nos laboratórios de Anatomia Patológica e instituições hospitalares privadas. Recebe, por ano, dados de cerca de 12.000 novos casos de cancro e cerca de 7000 óbitos por tumor maligno.

7.1 - TIPO DE ESTUDO

Uma vez definido o problema, iremos desenvolver um estudo descritivo com caracter exploratório, utilizando o método quantitativo, este método, como o nome o indica caracteriza-se pelo emprego da quantificação tanto nas modalidades de colheita de informações, quanto no tratamento desses dados através de técnicas estatísticas. (RICHARDSON, 1989). Muito utilizado em investigação, o método quantitativo representa a intenção de garantir a precisão dos resultados, evitando distorções de análise e interpretação, possibilitando ao mesmo tempo, uma margem de segurança quanto às suas inferências. Por fim, de realçar que optamos pela escolha deste método porque é o que melhor se aplica às características deste tipo de trabalho de pesquisa,

porque permite descobrir e classificar a relação entre as variáveis bem como a causalidade entre os fenómenos.

O nosso objectivo consiste em colher informação sobre os casos de patologias incidentes (novos casos) num período de dois anos (2000 e 2001) potencialmente associadas aos desreguladores endócrinos e por nós seleccionadas que estão registados nos arquivos clínicos das instituições hospitalares que integram a Região de Saúde do Alentejo

Trata-se de um estudo analítico retrospectivo porque foi concebido para contrapor uma hipótese causal de um fenómeno no presente (patologias) que está ligado a alguns fenómenos que ocorreram no passado (possível associação com desreguladores endócrinos) .

É descritivo porque descreve as características e as relações existentes num determinado grupo.

É transversal porque a colheita de dados ocorreu num determinado momento e os dados foram recolhidos de uma só vez e, foi dirigido a todos os casos de patologias incidentes (novos casos).

7.2 - POPULAÇÃO

Para realizarmos um trabalho de investigação temos que definir qual a população que queremos estudar.

Segundo FORTIN (1999) “... a população compreende todos os elementos (pessoas, grupos, objectos) que partilham características comuns, as quais são definidas pelos critérios estabelecidos para o estudo”.

A população sobre a qual incide o estudo são todos os indivíduos residentes nos distritos de Portalegre, Évora e Beja e que em situação de doença recorreram às

organizações hospitalares da sua área de residência, onde lhes foi diagnosticado uma das patologias seguintes:

- malformações uro-genitais: (hipospádias e criptorquídias);
- endometriose;
- cancro da tiróide;
- cancro do ovário;
- cancro testicular;
- cancro da mama;
- cancro prostático e
- cancro pâncreático.

7.3 SELECÇÃO DE TERRENO DE PESQUISA

A selecção do terreno de pesquisa recaiu na zona de implementação do nosso local de trabalho e da área de influência da Universidade de Évora, ou seja a Região de Saúde do Alentejo, que compreende três sub-regiões- Beja, Évora e Portalegre, e está inserida numa área geográfica de 23680,2 Km², que corresponde a mais de 25% da área do território de Portugal Continental (91985 Km²).

A distribuição dos concelhos nas diferentes sub-regiões não corresponde à delimitação administrativa em NUTS (Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos), esta nomenclatura é adoptada pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), sendo contudo análoga à forma de organização administrativa por distritos. Por conseguinte, a sub-região de Beja compreende 14 concelhos: Aljustrel, Almodôvar, Alvito, Barrancos, Beja, Castro Verde, Cuba, Ferreira do Alentejo, Mértola, Moura, Odemira, Ourique, Serpa e Vidigueira.

A sub-região de Évora, abrange os seguintes 14 concelhos: Alandroal, Arraiolos, Borba Estremoz, Évora, Montemor-o-Novo, Mora, Mourão, Portel, Redondo, Reguengos, Vendas Novas, Viana do Alentejo e Vila Viçosa.

Os concelhos que integram a sub-região de Portalegre são os 15 seguintes: Alter do Chão, Arronches, Avis, Campo Maior, Castelo de Vide, Crato, Elvas, Fronteira, Gavião, Marvão, Monforte, Nisa, Ponte de Sôr, Portalegre e Sousel.

A Quadro 18 indica-nos a área e os concelhos que incluem a ARS Alentejo:

Quadro 18 – Concelhos da Região Saúde Alentejo

BEJA Km2		ÉVORA Km2		PORTALEGRE Km2	
Aljustrel	455,7	Alandroal	544,9	Alter do Chão	361,6
Almodôvar	775,9	Arraiolos	684,1	Arronches	314,5
Alvito	260,9	Borba	145,1	Avis	605,6
Barrancos	168,4	Estremoz	513,8	Campo Maior	247,3
Beja	1140,2	Évora	1308,2	Castelo Vide	264,8
Castro Verde	567,3	Montemor-o-Novo	1232,1	Crato	388,0
Cuba	171,3	Mora	443,5	Elvas	631,0
Ferreira Alentejo	648,5	Mourão	278,5	Fronteira	245,2
Mértola	1279,4	Portel	601,1	Gavião	293,6
Moura	957,7	Redondo	369,8	Marvão	154,8
Odemira	1719,7	Reguengos	461,2	Monforte	419,6
Ourique	660,1	Vendas Novas	222,5	Nisa	573,9
Serpa	1103,7	Viana do Alentejo	393,9	Ponte de Sôr	839,2
Vidigueira	317,2	Vila Viçosa	194,6	Portalegre	446,2
				Sousel	278,9
Total	10223,0	Total	7393,3	Total	6064,2

7.3.1 Caracterização sócio-demográfica

A evolução demográfica nesta região caracteriza-se por um progressivo decréscimo da população, movimento iniciado nos anos 60 e 70, através de fluxos migratórios para outros países. Realça-se também uma crescente tendência para a concentração nos centros urbanos, com o conseqüente agravamento do processo de desertificação humano nos espaços rurais (INE, Censos, 2001).

Assim, a densidade demográfica apresenta valores cada vez mais baixos, situando-se em 2001 em 20 hab/Km² (INE, Censos, 2001). No mesmo ano o volume da população da zona de influência da Região de Saúde do Alentejo, era de 461 883 hab., distribuídos do seguinte modo:

Quadro n.º 19 - Número de efectivos populacionais da zona de influência da ARS Alentejo, 2001

Região de Saúde do Alentejo	Sub-Região de Saúde de Beja	Sub-Região de Saúde de Évora	Sub-Região de Saúde de Portalegre
461 883	161 211	173 646	127 026

Fonte: Censos 2001

7.3.2 Caracterização da Situação de Saúde

A situação sanitária é caracterizada pela particular importância que assumem algumas taxas de mortalidade, nomeadamente as doenças cerebro-vasculares, os tumores malignos e as patologias cardíacas. Preocupante tem sido, também a crescente taxa de Diabetes. O Quadro 20 apresenta as taxas da região Alentejana em comparação com Portugal Continental, estando todos os indicadores mais elevados no Alentejo.

Quadro 20 - Principais Causas de Morte na região da ARS Alentejo, 1995

Causas de Morte	Taxa de Mortalidade Específica ‰	
	ARS Alentejo	Continente
Doenças Cerebro-Vasculares	301,8	238,5
Patologia Cardíaca	268,2	169,5
Tumores Malignos	256,0	202,7
Acidentes	175,2	119,4
Diabetes Mellitus	51,2	30,6
Bronquite e DPCO	32,7	25,5
Acidentes com veículo a motor	31,1	24,7
Suicídios e Homicídios	25,8	9,9
SIDA	3,0	9,8

Fonte: DEPS- Elementos Estatísticos/Saúde,1995

7.4- VARIÁVEIS

A variável é um conceito que contém ou apresenta valores, tais como quantidades, qualidades, características, etc., sendo o conceito um objecto, um processo, agente, fenómeno ou problema (LAKATOS e MARCONI, 1992).

Para RICHARDSON (1989), a variável é um substantivo que representa classes de objectos, como por exemplo o sexo, a idade, etc., e apresentam duas características principais: a -) são aspectos observáveis de um fenómeno; b -) devem apresentar variações ou diferenças em relação ao mesmo ou a outros fenómenos.

Para que as nossas proposições atinjam o estatuto de hipótese científica, é necessário que sejam passíveis de refutação empírica. Para tal, as variáveis nelas incluídas devem ser operacionalizadas, traduzindo-se em algo mensurável, como diz

RICHARDSON (1989), “(...)as variáveis deverão ser isoladas para serem *conceptualizadas e operacionalizadas*”.

Por operacionalização entende-se o mecanismo de tornar mensurável algo que o não é à partida, assim se passa com todo o conjunto de variáveis definidas que não sendo à partida perfeitamente mensuráveis, são-no após sofrerem um conjunto de adaptações. Em consonância com a desígnio dado por Richardson, a operacionalização deve ser restrita, voltada directamente para os aspectos do objecto, possibilitando a observação e/ou mensuração das variáveis envolvidas no fenómeno.

Para a maioria dos autores, um estudo deve ter pelo menos duas variáveis: a dependente e a independente. Neste caso particular foram seleccionadas as variáveis que nos pareceram mais pertinentes e adequadas, atendendo aos objectivos do mesmo, às características da população e às particularidades do Instrumento de Colheita de Dados.

7.4.1 -Variável Dependente

A variável dependente é a essência do que se pretende estudar e reside nos fenómenos ou factores que pretendemos explicar ou descobrir e que são influenciados, ou determinados, pelas variáveis independentes; a variável independente “...é o factor que aparece, desaparece ou varia à medida que o investigador introduz, tira ou modifica a variável independente(...)” LAKATOS e MARCONI (1992).

Em suma trata-se da resposta que o investigador quer predizer ou explicar.

Este trabalho de pesquisa tem como variável dependente:

- **Patologias potencialmente associadas a desreguladores endócrinos.**

7.4.2 - Variável Independente

As variáveis independentes são aquilo que se presume ser a causa de um determinado fenómeno. Estas causas provocam modificações na variável dependente, justificando a sua ocorrência e influenciando o seu comportamento. São pois o factor, a causa ou antecedente que determina a ocorrência de outro fenómeno, efeito ou consequência.

Para RICHARDSON (1989), a variável independente afecta outras variáveis, mas não precisam estar relacionadas com elas.

De acordo com o tipo de investigação seleccionada, e de acordo com as limitações do estudo, onde se pretende apenas uma caracterização epidemiológica, para melhor compreensão do fenómeno em estudo, definimos como variáveis independentes:

- Distrito
- Hospital
- Patologia
- Diagnóstico secundário
- Idade
- Sexo
- Idade
- Concelho de residência
- Óbito
- Ano de Diagnóstico

7.5 – INSTRUMENTO DE COLHEITA DE DADOS

Sendo o nosso trabalho um estudo descritivo e transversal, o instrumento seleccionado para colheita de dados foi especialmente concebido para este trabalho de pesquisa e encontra-se apresentado no ANEXO III.

7.5.1 Procedimentos formais e éticos

Para a colheita dos dados, foi pedida autorização, de forma formal (ANEXO II) aos Conselhos de Administração dos 5 Hospitais da ARS Alentejo, salvaguardando-se os princípios deontológicos e éticos para o efeito, fazendo-se luz ao Código de Nurenberga.

Os pedidos foram aceites e diferidos pelos Conselhos de Administração, assim como pelas respectivas Comissões de Ética dos hospitais requeridos.

7.6 - PLANEAMENTO DA RECOLHA DE DADOS

Para a colheita de dados utilizou-se o já referido Instrumento de Colheita de Dados projectado, realizado e preenchido pelo investigador onde foram tidos em conta os objectivos do estudo, bem como as características da população.

A recolha de informações ocorreu no período compreendido entre 16 de Setembro de 2002 e 21 de Novembro de 2002, tendo sido preenchidos 828 fichas de novos casos de patologias potencialmente associadas a ED's.

Foram preenchidas 5 fichas como pré-teste para prever o tempo despendido, treinar a pesquisa no arquivo e assegurar a validade e a precisão do instrumento de colheita. Após análise dos dados obtidos, verificou-se não ser necessário alterar a configuração das fichas.

Os dados foram recolhidos nos arquivos dos seguintes hospitais:

- Hospital Dr. José Maria Grande, em Portalegre;
- Hospital Santa Luzia, em Elvas;
- Hospital do Espírito Santo em Évora;
- Hospital José Joaquim Fernandes, em Beja e
- Hospital de S. Paulo, em Serpa.

A consulta dos processos clínicos foi direccionada pelo tipo de patologia alvo deste estudo, baseada nos GDH (Grupos de Diagnóstico Homogéneos e no CID-9 (Classificação Internacional de Doenças, versão 9), encontrada num suporte informático, software este, desenvolvido pelo IGIF da Saúde, nos arquivos clínicos dos 5 hospitais, levando depois o pesquisador a encontrar o processo clínico, através do NESC, de cada utente com a patologia referenciada e nesses documentos recolher os dados mais pertinentes para estudo.

7.6.1 – Limitações do estudo

No estudo de um problema envolvendo métodos estatísticos, estes devem ser utilizados mesmo antes de se recolher a amostra, isto é, deve-se planear a experiência que nos vai permitir recolher os dados, de modo a que, posteriormente, se possa extrair o máximo de informação relevante para o problema em estudo, ou seja para a população de onde os dados provêm.

Podem-se apontar muitas limitações para a realização deste estudo. No entanto, a principal limitação, refere-se às inúmeras variáveis que envolvem a análise dos processos clínicos dos doentes de uma unidade de saúde, quer pela sua complexidade quer pela possível inexactidão de alguns registos apostos.

Ainda assim, a pesquisa limitou-se à colheita e análise das variáveis escolhidas e julgadas as mais importantes para o processo de investigação em causa.

Os processos analisados, possuíam uma infinidade de variáveis que, muitas vezes, extrapolavam à área e o objectivo do estudo. Assim, houve necessidade de estabelecer alguns critérios para que o problema pudesse ser diagnosticado dentro de um limite de abrangência para, assim, evitar erros de contingência estatística.

Outra limitação, foi a falta de literatura científica publicada em Portugal, pois, poucos estudos desenvolvem este conteúdo em termos de abrangência e profundidade ou fazem referências ao diagnóstico e aos problemas, porém, não abordam as possíveis formas de intervenção.

Por fim, devemos realçar que o próprio ROR-Sul 1993, documento onde iremos extrair alguns indicadores para comparar com os dados pesquisados neste estudo, está também impregnado de algumas imprecisões como demonstra o estudo **“Avaliação da Qualidade dos Dados do ROR-Sul: Construção de Modelos Probabilísticos”**, da autoria de Marisa Gomes Marques, da Faculdade de Ciências de Lisboa (MARQUES, 1998). Este estudo tinha como objectivo: “Avaliar a exactidão dos dados registados e determinar a proporção de erros de registo admissível numa variável de modo a que as conclusões da respectiva análise de sobrevivência não sejam significativamente enviesadas.” Demonstrando que a avaliação da exactidão dos dados do ROR-Sul, revelava que os dados registados não apresentavam a exactidão que seria desejada, pois nenhuma variável sujeita à validação apresentou uma taxa de exactidão de 100%.

Conclui-se assim, que a presença de erros de registo pode vir a influenciar as conclusões da análise de sobrevivência e que a validação dos dados é fundamental para evitar que tal aconteça.

7.7 – TRATAMENTO DOS DADOS

Após a colheita dos dados, procede-se à sua análise e interpretação com o objectivo de extrair significado aos dados recolhidos, embora distintos processos, estes surgem sempre estreitamente relacionados.

Neste sentido, a análise de dados é um momento presente em qualquer processo de investigação, pois consiste em interpretar e extrair o significado dos dados recolhidos.

FLORES, (1994) define a análise dos dados como “*o conjunto de transformações, operações, reflexões e comprovações realizadas a partir dos dados com a finalidade de extrair o significado relevante relativo a um problema de investigação*”. Iniciamos esta etapa do processo de investigação através do processamento dos dados em suporte informático, numa base de dados em SPSS® 10.0, procedimento moroso, mas no nosso entender muito importante já que nos foi possível através dele obter informação relativamente às variáveis estudadas, permitindo-nos igualmente destacar os aspectos mais evidentes e identificar aspectos gerais para a posterior análise.

Após a organização da nossa base de dados ficamos com inúmeras séries estatísticas para análise, pois tal como afirma VALA (1986), “*se o material a analisar foi produzido com vista à pesquisa que o analista se propõe analisar, então o corpo da análise é constituído por todo este material.*” Com o objectivo de facilitar a análise dessa informação, irá ser utilizada a estatística descritiva que possibilite uma fácil interpretação dos resultados, para alcançar os objectivos do estudo.

GHIGLIONE (1993), diz-nos que “*os estudos... serão produtivos na medida em que as categorias sejam claramente formuladas e bem adaptadas ao problema e ao conteúdo a analisar*”.

LAKATOS (1992) afirma que “*as relações e correlações entre os dados obtidos constituem o cerne desta parte da investigação; aqui são oferecidas evidências à verificação*” através da interpretação dos resultados.

Por conseguinte serão utilizadas medidas de tendência central ou localização:

- Média(\bar{X})
- Moda (Mo)
- Separatrizes

E medidas de dispersão ou variabilidade:

- Desvio Padrão (δ)
- Variância (s^2).
- Amplitude de Variação

Também serão apresentadas Quadros, Tabelas e Gráficos com distribuição de frequências absolutas e percentuais, com o intuito de verificar eventual evolução nas taxas de incidência brutas e padronizadas.

7.8 - TAXAS DE INCIDÊNCIA PADRONIZADAS PARA A IDADE

A probabilidade de ocorrência de uma patologia pode aumentar fortemente com a idade. Utilizar a taxa bruta de incidência para estabelecer comparações entre os distritos, pode assim, induzir em erros apreciáveis, dado as estruturas etárias das populações serem diferentes.

Nestas condições, prefere-se comparar taxas de incidência através de um valor único, que caracterize cada região e elimine o efeito da "idade" das suas populações: a taxa de incidência padronizada para a idade.

Nos cálculos efectuados utilizou-se o método directo da padronização, que consiste na aplicação das taxas de incidência por idades de cada uma das regiões a uma população padrão (População Padrão Europeia), ANEXO V, cuja composição etária é fixa, distribuindo-se pelos mesmos grupos etários das taxas específicas.

Com base nesta informação vai determinar-se o número de novos casos que ocorreriam na população padrão, se estivesse sujeita ao risco de adoecer, de cada um dos grupos etários, de cada região. A partir do número total de novos casos esperados, calcula-se a taxa padronizada para a idade.

8 – ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS

Neste estudo pretendemos essencialmente analisar qual a evolução, em relação às taxas de incidência, das patologias potencialmente associadas aos desreguladores endócrinos, e de que forma poderão influenciar a condição, em termos de Saúde Pública na Região do Alto Alentejo, do Alentejo Central e Baixo Alentejo, em suma de toda a região que engloba a Região de Saúde do Alentejo.

Além destes componentes tentaremos compreender melhor o tipo de impacto que é estabelecido, numa situação de atendimento hospitalar, perante as patologias alvo desta investigação.

Durante a análise dos dados foram ainda utilizadas Quadros de cruzamento dos dados, designados estatisticamente por *Crosstabs*, com o objectivo de simplificar e permitir uma visibilidade global de todos os indicadores.

Sempre que pertinente iremos recorrer aos indicadores do ROR-Sul 1993 e Globocan 2000, para melhor compreender a amplitude do problema. As fontes na apresentação gráfica, são produto do estudo de investigação, carecendo assim de sistemática referência.

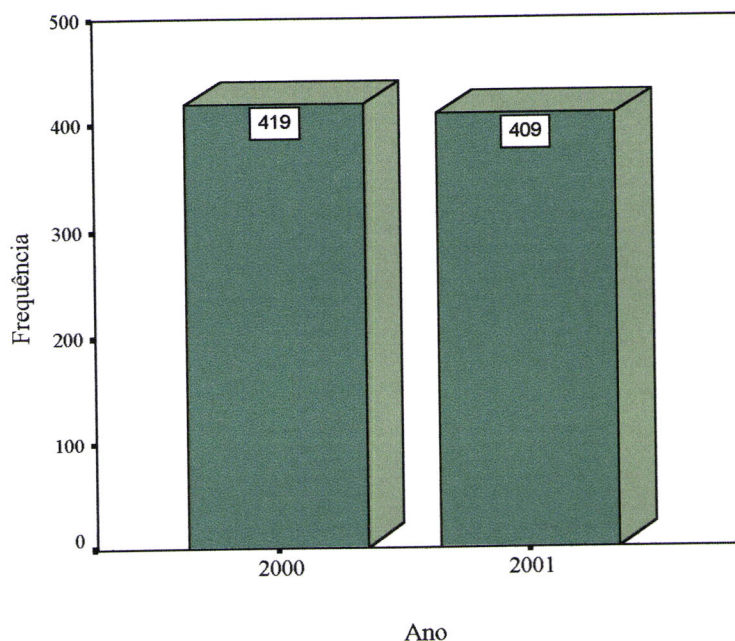
8.1 – ANO DE DIAGNÓSTICO DA PATOLOGIA

Perante os dados pesquisados, constata-se que nos anos de 2000 e 2001, foram diagnosticados um total de 828 novos casos de patologias potencialmente associadas a desreguladores endócrinos, sendo 50,6% correspondentes ao ano de 2000 e 49,4% ao ano de 2001.

Quadro 21 - Distribuição da população por casos novos diagnosticados em 2000 e 2001

		Fi	%	Cumulative %
Ano	2000	419	50,6	50,6
	2001	409	49,4	100,0
	Total	828	100,0	

Gráfico 8 - Distribuição da população por casos novos diagnosticados em 2000 e 2001



Fazendo o cruzamento da variável Distrito com a variável Ano de Diagnóstico da Patologia, verifica-se que há um aumento nos distritos de Évora e Beja, enquanto se verifica uma decréscimo no distrito de Portalegre. Calculando as Taxas de Incidência Brutas pela estimativa da população residente em 12/03/2001 (CENSOS 2001), regista-se um valor maior no ano 2000 para o distrito de Portalegre (111.7),

conjuntamente com uma redução significativa (74.0), no mesmo distrito para o ano 2001, com uma Amplitude de Variação de 37.7.

Quadro 22 - Cruzamento da variável Distrito com a variável Ano de Diagnóstico da Patologia

		Ano				Total
		2000		2001		
		Fi	Tx incid*	Fi	Tx incid*	
Distrito	Évora	148	85.26	184	105.90	332
	Beja	129	80.10	131	81.25	260
	Portalegre	142	111.70	94	74.0	236
Total		419		409		828

*Taxa incidência bruta/100 000 hab.

8.2 – HOSPITAL ONDE SE DIAGNOSTICOU

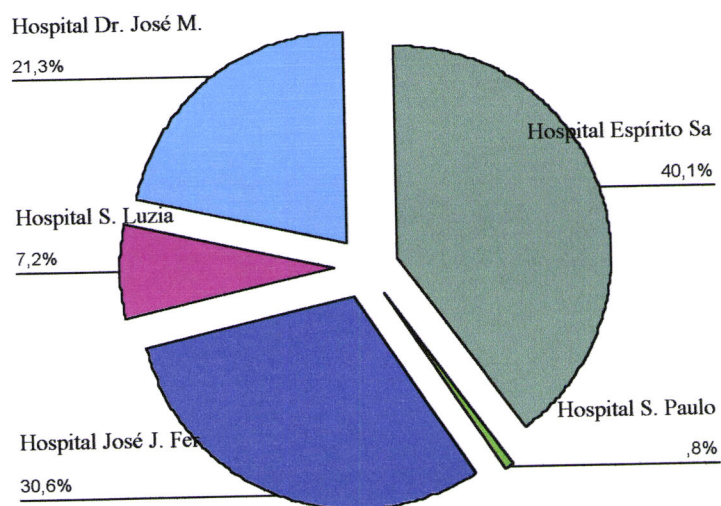
A zona de influência da ARS Alentejo, compreende 5 hospitais, estando duas unidades hospitalares localizadas no Distrito de Beja (Hospital José Joaquim Fernandes, em Beja e Hospital S. Paulo, em Serpa); duas no Distrito de Portalegre (Hospital Santa Luzia, em Elvas e Hospital Dr. José Maria Grande, em Portalegre); e uma unidade hospitalar localizada no Distrito de Évora (Hospital Espírito Santo, em Évora).

Pela análise da Quadro 23 e Gráfico 9, verifica-se que a maioria dos novos casos foi diagnosticado no Hospital do Espírito Santo, correspondente a 40,1 % dos casos, seguindo-se o Hospital José Joaquim Fernandes, com 30,6% dos novos casos, o Hospital S.Paulo, apenas diagnosticou 0,8 % dos novos casos. Estes valores estão de acordo com a proporcionalidade de lotação disponível dos respectivos hospitais e com o número de especialistas, relacionados com as patologias em estudo, que nestas unidades de saúde laboram.

Quadro 23 - Distribuição da população pelos Hospitais da ARS Alentejo onde se diagnosticaram novos casos, anos 2000 e 2001

		Fi	%	Cumulative %
Hospital	Hospital Espírito Santo	332	40,1	40,1
	Hospital S. Paulo	7	,8	40,9
	Hospital José J. Fernandes	253	30,6	71,5
	Hospital S. Luzia	60	7,2	78,7
	Hospital Dr. José M. Grande	176	21,3	100,0
	Total	828	100,0	

Gráfico 9 - Distribuição da população pelos Hospitais da ARS Alentejo onde se diagnosticaram as patologias, anos 2000 e 2001



8.3 – PATOLOGIA

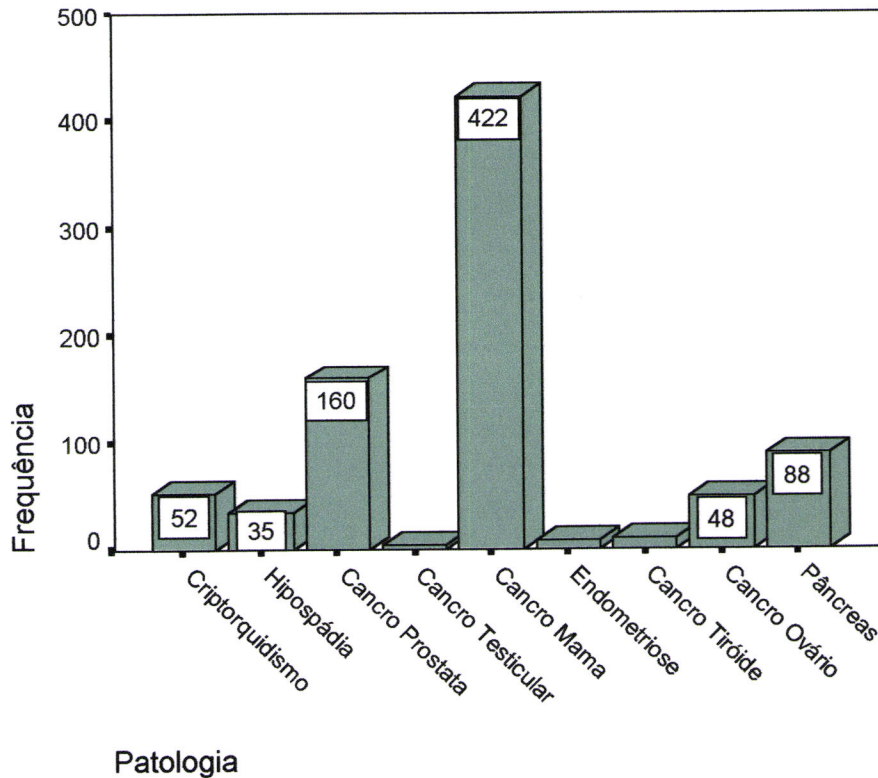
Fazendo a análise sobre a variável Patologia, verifica-se que o Cancro da Mama, foi, das patologias seleccionadas para este estudo, a que atingiu maior expressão com 422 novos casos, correspondente a 50,1 % do total, seguindo-se o Cancro da Próstata com novos 160 casos, respeitante a 19,3 % do total. Podemos também realçar, as malformações genitais, que em conjunto representam 10,5 % de novos casos. Estes dados vêm alertar o que já foi afirmado na fundamentação teórica, sendo já um crescente problema na idade pediátrica.

As patologias com menor expressão percentual são a Endometriose, com 1,1% dos casos e, o Cancro do Testículo, com 0,5% dos casos, respeitante a 4 novos diagnósticos.

Quadro 24 - Distribuição da Frequência de casos novos de patologias, diagnosticados nos anos de 2000 e 2001, nos Hospitais da ARS Alentejo

		Fi	%	Cumulative %
Patologia	Criptorquidismo	52	6,3	6,3
	Hipospádia	35	4,2	10,5
	Cancro Prostata	160	19,3	29,8
	Cancro Testicular	4	,5	30,3
	Cancro Mama	422	51,0	81,3
	Endometriose	9	1,1	82,4
	Cancro Tiróide	10	1,2	83,6
	Cancro Ovário	48	5,8	89,4
	Pâncreas	88	10,6	100,0
	Total	828	100,0	

Gráfico 10 - Distribuição da Frequência de casos novos diagnosticados nos anos de 2000 e 2001, nos Hospitais da ARS Alentejo



Fazendo o cruzamento da variável Ano de Diagnostico com a variável Patologia, nota-se uma homogeneidade no diagnostico de novos casos do Cancro da Mama, do Ovário, do Pâncreas e Criptorquidismo, ao invés verifica-se um aumento considerável em novos casos de Hipospádia e Endometriose e uma redução nos casos do Cancro da Próstata. No total de novos casos (2000/2001) não se regista grande Amplitude de Variação (-10).

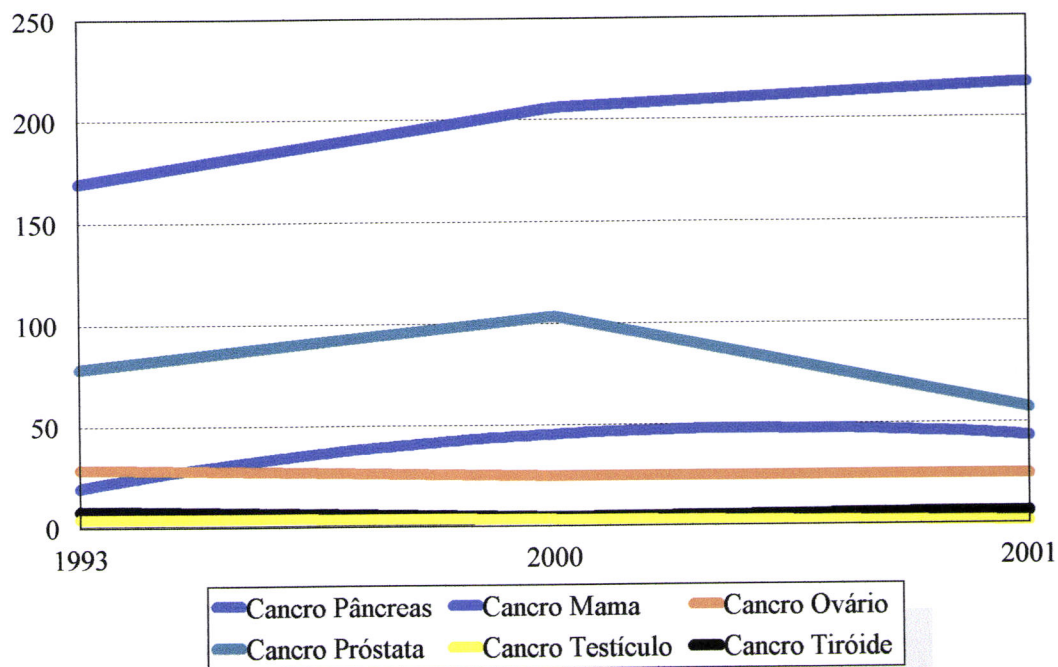
Quadro 25 - Cruzamento da variável Patologia com a variável Ano de Diagnóstico

Count

		Ano		Total
		2000	2001	
Patologia	Criptorquidismo	26	26	52
	Hipospádia	8	27	35
	Cancro Prostata	103	57	160
	Cancro Testicular	3	1	4
	Cancro Mama	205	217	422
	Endometriose	1	8	9
	Cancro Tiróide	4	6	10
	Cancro Ovário	24	24	48
	Pâncreas	45	43	88
Total	419	409	828	

Fazendo uma analogia aos valores apresentados pelo ROR Sul 1993, verifica-se um aumento substancial no diagnóstico do Cancro da Mama e uma diminuição no diagnóstico de novos casos no Cancro da Próstata, a que não deve ser alheio a evolução científico-tecnológica verificada entre 1993 e 2001, com a introdução de meios auxiliares de diagnóstico, como por exemplo o mamógrafo, conjuntamente com a sensibilização efectuada junto da população feminina para despistagem do Cancro da Mama, o que leva a um afluxo maior de mulheres na execução de exames de controlo da patologia e, assim maior possibilidade de diagnóstico de novos casos. As outras patologias não apresentam significativa variação.

Gráfico 11- Evolução da Frequência de casos novos, diagnosticados nos anos de 1993, 2000 e 2001

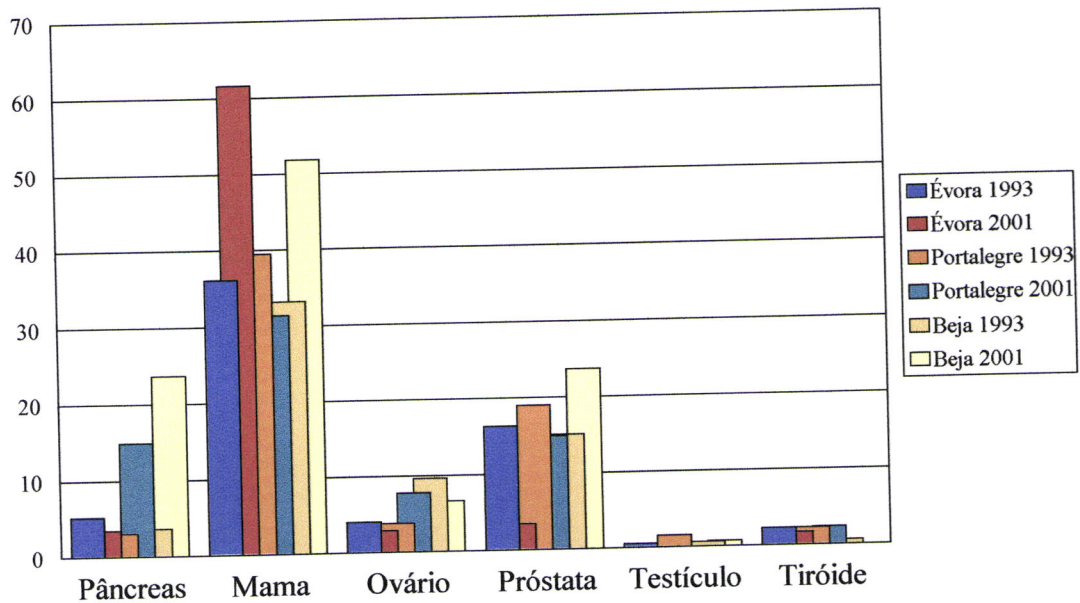


Ao considerarmos as Taxas de Incidência Brutas/100 000 hab, nos três distritos, em relação aos anos de 1993 e 2001, verifica-se mais uma vez valores elevados na incidência do Cancro da Mama, só havendo uma ligeira diminuição no distrito de Portalegre de 1993 para 2001, com -7,98 pontos. De notar uma redução considerável nos indicadores do Cancro da Próstata, no Distrito de Évora, com - 12,83 pontos.

Quadro 26 – Evolução das Taxas de Incidência Brutas/100 000 hab., nos distritos de Évora, Portalegre Beja – 1993/2001

Distrito \ Ano	Évora		Portalegre		Beja	
	1993	2001	1993	2001	1993	2001
Cancro Pâncreas	5,23	3,45	3,04	14,95	3,62	7,44
Cancro Mama	36,06	61,61	39,46	31,48	33,21	43,42
Cancro Ovário	4,07	2,89	3,79	7,80	9,66	5,58
Cancro Próstata	16,28	3,45	18,97	14,95	15,10	19,84
Cancro Testículo	0,58	0	1,52	0	0,60	0,62
Cancro Tiróide	2,33	1,72	2,28	2,36	0,60	0

Gráfico 12 –Taxas de Incidência Brutas/100 000 hab



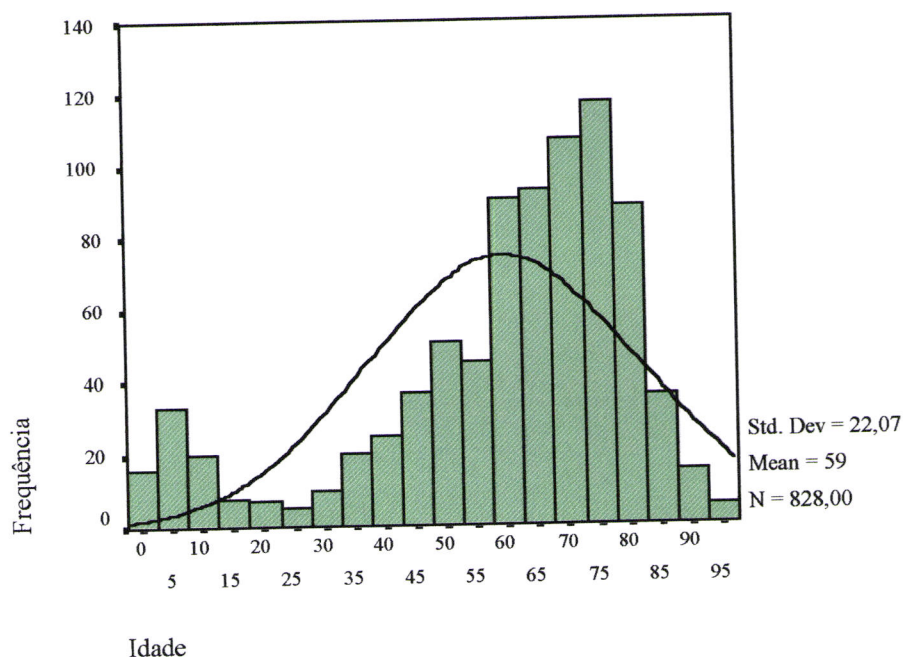
8. 4 – IDADE

Fazendo presentemente a análise sobre a variável Idade, constata-se que a Média se situa nos 59 anos de idade, a Moda é 76 anos, a Mediana situa-se nos 65 anos sendo o Desvio Padrão de 22,07 e a Skewness= -1,199, pelo que se conclui que a distribuição é assimétrica justificando este valor porque as patologias seleccionadas afectam também jovens e crianças, como por exemplo as malformações genitais, chamando-se assim a atenção que os ED's poderão não têm efeitos apenas na população mais idosa, mas também com repercussões preocupantes na idade pediátrica, como já se fez referência na parte teórica.

Idade

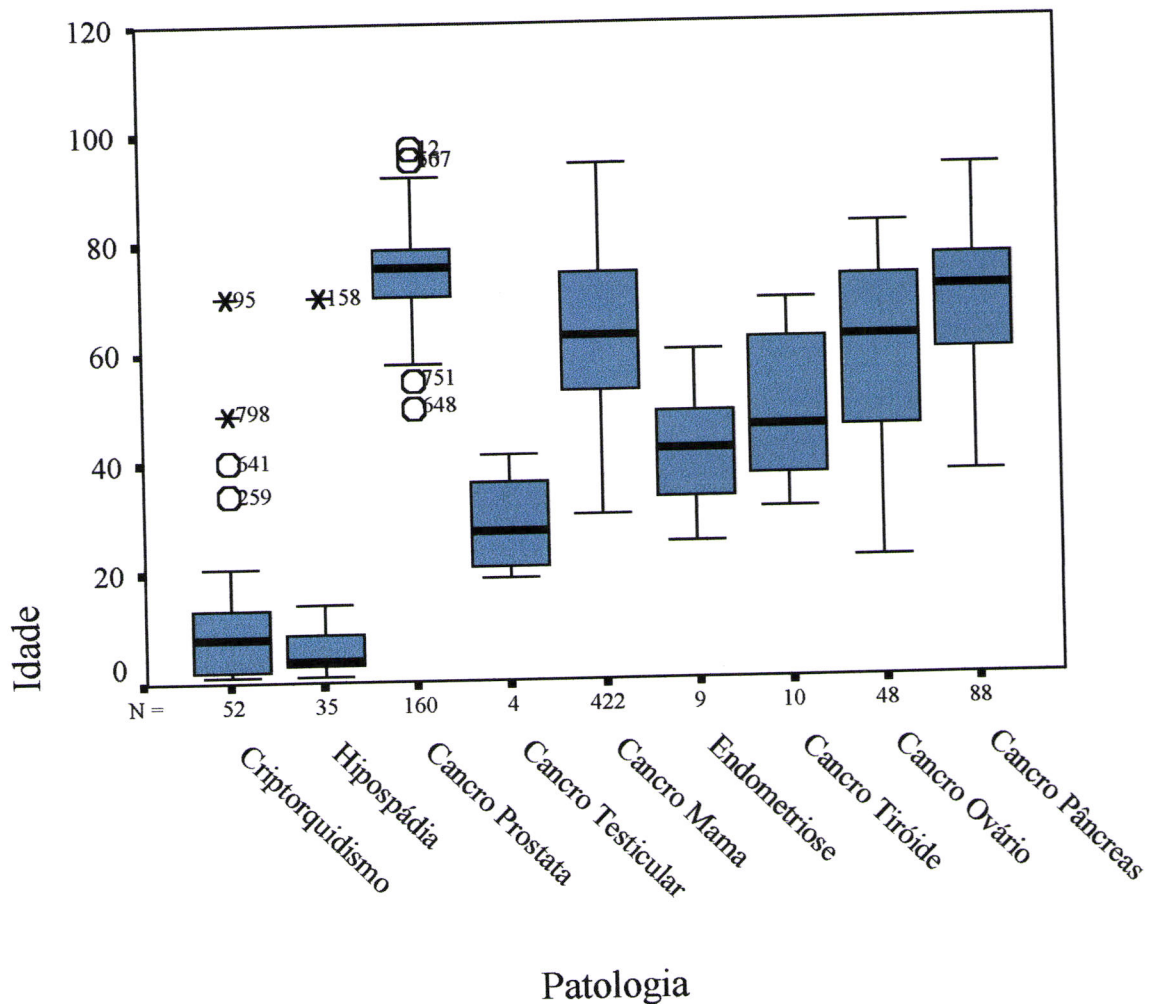
N	Valid	828
	Missing	0
Mean		59,28
Median		65,00
Mode		76
Std. Deviation		22,07
Skewness		-1,199
Std. Error of Skewness		,085
Percentiles	25	49,25
	50	65,00
	75	75,00

Gráfico 13 - Histograma da variável Idade com Curva Normal



Por fim, fazendo uma análise sobre o Gráfico de Extremos e Quartis (“caixa de bigodes”), observa-se que 50 % das malformações genitais estão distribuídas numa população que não ultrapassa os 20 anos, a população mais jovem; enquanto que a Mediana para o Cancro da Próstata se situa próximo dos 80 anos, sendo esta patologia onde se situa o grupo etário mais envelhecido. De realçar a Amplitude de variação para o Cancro da Mama, com o Mínimo aos 30 anos e o 4.º Quartil aos 90 anos, portanto AV de 60 anos. De assinalar vários *Outliners*, no Criptorquidismo e no Cancro da Próstata.

Gráfico 14 - Boxplot de Extremos e Quartis para a variável Idade



8.5 – SEXO

A análise desta variável pela população não pode ter uma leitura linear, porque neste estudo estão patologias atribuídas unicamente a cada sexo específico, pode-se no entanto fazer uma análise pelos dois anos de estudo, verificando-se que houve um aumento na percentagem de novos casos para o sexo feminino, correspondente a +5,60%, ao contrário o género masculino diminuiu o diagnostico de novos casos. Em todos os anos a variável Sexo Feminino é superior à variável Sexo Masculino

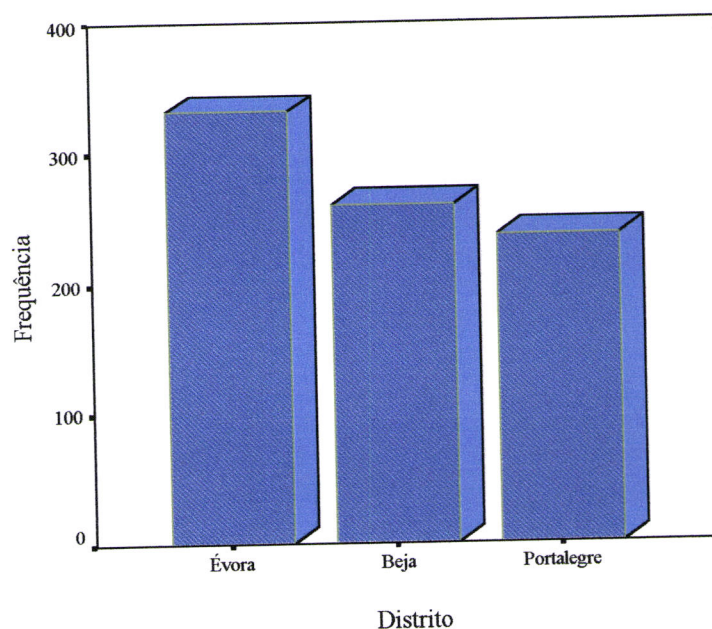
Quadro 27 - Distribuição da variável Sexo pela variável Ano de Diagnostico

			Sexo		Total
			Masculino	Feminino	
Ano	2000	Count	163	256	419
		% within Ano	38,9%	61,1%	100,0%
		% within Sexo	54,5%	48,4%	50,6%
		% of Total	19,7%	30,9%	50,6%
	2001	Count	136	273	409
		% within Ano	33,3%	66,7%	100,0%
		% within Sexo	45,5%	51,6%	49,4%
		% of Total	16,4%	33,0%	49,4%
Total	Count	299	529	828	
	% within Ano	36,1%	63,9%	100,0%	
	% within Sexo	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	36,1%	63,9%	100,0%	

8.6 – ÁREA DE RESIDÊNCIA

Fazendo a distribuição da população estudada pelas zonas geográficas abrangentes conclui-se que a maioria reside no Distrito de Évora, seguindo-se depois o Distrito de Beja e por último o Distrito de Portalegre, estes números estão também na proporcionalidade de residentes nos três distritos, sendo mais populoso o de Évora, depois Beja e Portalegre, como se pode verificar no Gráfico 15 e Quadro 28

Gráfico 15 - Distribuição da população pelos Distritos de Évora, Beja e Portalegre



Quadro 28 - População residente em 12/03/2001, nos Distrito de Évora, Beja e Portalegre

Distritos	População Residente em 2001	
	HM	H
Évora	173 646	84 246
Beja	135 105	66 651
Portalegre	127 026	61 462

Fonte: Censos 2001

Fazendo a análise pelas respectivas áreas de residência, verifica-se que no Distrito de Portalegre, há uma acentuada diminuição do número de novos casos diagnosticados, facto a que se pode atribuir pela simples razão da Unidade de Oncologia Médica, do Hospital Dr. José Maria Grande, de Portalegre, ter ficado sem médico especialista em oncologia, já que a sua transferência para Lisboa não permitiu o normal desempenho daquela unidade, sendo os utentes desviados para outros hospitais, nomeadamente IPO de Lisboa e Hospital de Évora.

Quadro 29 - Distribuição de frequências pelos concelhos do Distrito de Portalegre

Count

		Ano		Total
		2000	2001	
Concelho Residência	Alter do Chão	<i>1</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
	Arronches	<i>7</i>	<i>2</i>	<i>9</i>
	Avis	<i>3</i>	<i>5</i>	<i>8</i>
	Campo Maior	<i>13</i>	<i>7</i>	<i>20</i>
	Castelo Vide	<i>1</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
	Crato	<i>7</i>	<i>7</i>	<i>14</i>
	Elvas	<i>25</i>	<i>11</i>	<i>36</i>
	Fronteira	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>6</i>
	Gavião	<i>4</i>		<i>4</i>
	Marvão	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>9</i>
	Monforte	<i>4</i>	<i>2</i>	<i>6</i>
	Nisa	<i>16</i>	<i>10</i>	<i>26</i>
	Ponte de Sor	<i>1</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
	Portalegre	<i>35</i>	<i>26</i>	<i>61</i>
	Sousel	<i>15</i>	<i>2</i>	<i>17</i>
Total	<i>139</i>	<i>94</i>	<i>233</i>	

No que diz respeito à distribuição das várias patologias pelos mesmos concelhos, constata-se que as principais cidades do distrito, Portalegre e Elvas, registam os números mais elevados, com 61 e 36 novos casos diagnosticados. De realçar os Concelhos de Ponte de Sôr e Gavião, que por o hospital de referência ser o Hospital Dr. Manoel Constâncio, de Abrantes, pertencente ao Distrito de Santarém, apresentam reduzidos valores de novos casos, enviesando os indicadores totais para o Distrito e indo por sua vez contribuir para um aumento, das taxas, no Distrito de Santarém.

Quadro 30 - Distribuição da variável Patologia pelos concelhos do Distrito de Portalegre, anos 2000 e 2001

Count

		Patologia								Total	
		Criptorquidismo	Hipospádia	Cancro Prostata	Cancro Testicular	Cancro Mama	Endometriose	Cancro Tiróide	Cancro Ovário		Pâncreas
Concelho Residência	Alter do Chão			1	1	1			2		5
	Arronches			2		4				3	9
	Avis					4			1	3	8
	Campo Maior	2	1	7		6		1	2	1	20
	Castelo Vide	1	1	3			1			1	7
	Crato		1	3		4	1			5	14
	Elvas	2		12		18	1	1	1	1	36
	Fronteira	1	2	2		1					6
	Gavião			3						1	4
	Marvão	2				2		1	2	2	9
	Monforte			2		3				1	6
	Nisa	1		11		3			3	8	26
	Ponte de Sor					2	1		1	1	5
	Portalegre	5	2	20		22	3		2	7	61
Sousel	1		9		3		1		3	17	
Total		15	7	75	1	73	7	4	14	37	233

Para a análise da Taxa Bruta de Incidência damos como exemplo o ano de 2001, sendo os concelhos do Crato, Castelo de Vide e de Marvão onde se registam as maiores taxas. O total do distrito apresenta uma taxa de incidência de 74.01.

Quadro 31 - Taxas Brutas de Incidência do Distrito de Portalegre, 2001

Count

		Ano	Taxa
		2001	Incidência
Concelho Residência	Alter do Chão	<i>4</i>	<i>101.57</i>
	Arronches	<i>2</i>	<i>59.01</i>
	Avis	<i>5</i>	<i>96.20</i>
	Campo Maior	<i>7</i>	<i>83.46</i>
	Castelo Vide	<i>6</i>	<i>154.95</i>
	Crato	<i>7</i>	<i>160.99</i>
	Elvas	<i>11</i>	<i>47.08</i>
	Fronteira	<i>3</i>	<i>80.38</i>
	Marvão	<i>5</i>	<i>124.10</i>
	Monforte	<i>2</i>	<i>58.94</i>
	Nisa	<i>10</i>	<i>116.48</i>
	Ponte de Sor	<i>4</i>	<i>22.05</i>
	Portalegre	<i>26</i>	<i>100.07</i>
	Sousel	<i>2</i>	<i>34.73</i>
Total		<i>94</i>	<i>74.01</i>

Para o Distrito de Évora, a distribuição de frequências pelos respectivos concelhos, dá realce a um aumento significativo no diagnóstico de casos novos no concelho de Évora, entre 2000 e 2001, com uma amplitude variação de +61 novos casos

Quadro 32 - Distribuição de frequências pelos concelhos do Distrito de Évora

Count

		Ano		Total
		2000	2001	
Concelho Residência	Estremoz	20	10	30
	Arraiolos	9	4	13
	Borba	7	13	20
	Alandroal	8	5	13
	Évora	44	105	149
	Montemor Novo	13	7	20
	Mora	1	3	4
	Mourão	2	2	4
	Portel	12	12	24
	Redondo	6	4	10
	Reguengos	10	4	14
	Vendas Novas	4	8	12
	Viana Alentejo	5		5
	Vila Viçosa	5	4	9
Total		146	181	327

Fazendo a análise do Quadro seguinte, verifica-se que o Cancro da Mama, apresenta uma frequência elevada, 210 novos casos, em todos os concelhos do Distrito de Évora, seguido pelo Cancro do Pâncreas com 30 novos casos.

Quadro 33 - Distribuição da variável patologia pelos concelhos do Distrito de Évora, anos 2000 e 2001

Count

		Patologia							Total	
		Criptorquidismo	Hipospádia	Cancro Prostata	Cancro Testicular	Cancro Mama	Cancro Tiróide	Cancro Ovário		Pâncreas
Concelho Residência	Éstremoz	1	2	7		18			2	30
	Arraiolos			1		11			1	13
	Borba	1	2			14		2	1	20
	Alandroal		1	3		7			2	13
	Évora	14	12	6	2	92	2	5	16	149
	Montemor Novo	3	2	2		9		1	3	20
	Mora	1		1		2				4
	Mourão					3	1			4
	Portel		2			19	2		1	24
	Redondo	1				9				10
	Reguengos		1	1		12				14
	Vendas Novas	3	2			3			4	12
	Viana Alentejo					5				5
	Vila Viçosa	1	1			6	1			9
Total		25	25	21	2	210	6	8	30	327

Para apresentação das taxas de incidência brutas para o ano de 2001, concelhos de Évora, apresenta-se o Quadro 34, onde se chama a atenção para os valores elevados encontrados nos concelhos de Évora, Portel e Borba, com 185.77; 168.80 e 167.05 respectivamente. Viana do Alentejo não regista novos casos para o ano 2001.

Na totalidade, para o Distrito de Évora regista-se uma taxa de 104.23.

Quadro 34 - Taxas de Incidência Brutas do Distrito de Évora, 2001

Count

		Ano	Taxa de Incidência
		2001	
Concelho Residência	Estremoz	<i>10</i>	<i>63.80</i>
	Arraiolos	<i>4</i>	<i>52.52</i>
	Borba	<i>13</i>	<i>167.05</i>
	Alandroal	<i>5</i>	<i>75.93</i>
	Évora	<i>105</i>	<i>185.77</i>
	Montemor Novo	<i>7</i>	<i>37.67</i>
	Mora	<i>3</i>	<i>51.83</i>
	Mourão	<i>2</i>	<i>61.91</i>
	Portel	<i>12</i>	<i>168.80</i>
	Redondo	<i>4</i>	<i>54.88</i>
	Reguengos	<i>4</i>	<i>31.14</i>
	Vendas Novas	<i>8</i>	<i>68.85</i>
	Viana Alentejo		<i>0</i>
	Vila Viçosa	<i>4</i>	<i>45.10</i>
Total		<i>181</i>	<i>104.23</i>

Por fim, no que respeita ao Distrito de Beja, verificam-se os valores mais elevados precisamente onde estão fixados os dois únicos hospitais do distrito, Beja e Serpa. Barrancos não apresenta novos casos diagnosticados e Alvito só apresenta 3 novos casos em 2000, o que pode traduzir uma constante erosão demográfica das pequenas comunidades, além de uma fraca cobertura dos serviços de saúde nesses locais, preferindo os utentes deslocarem-se aos grandes centros urbanos e até mesmo a Espanha, como é o caso de Barrancos.

Quadro 35 - Distribuição de frequências pelos concelhos do Distrito de Beja

Count

		Ano		Total
		2000	2001	
Concelho Residência	Aljustrel	3	7	10
	Almodôvar	5	4	9
	Alvito	3		3
	Beja	65	61	126
	Castro Verde	2	7	9
	Cuba	2	2	4
	Ferreira Al.	11	3	14
	Mértola	5	5	10
	Moura	8	10	18
	Odemira	9	8	17
	Ourique	7	3	10
	Serpa	10	12	22
	Vidigueira	2	10	12
Total		132	132	264

Ainda para o distrito de Beja, podemos analisar a distribuição da variável Patologia pelos seus concelhos e, mais uma vez aparece o Cancro da Mama com os indicadores mais elevados, na maioria dos concelhos.

Quadro 36 - Distribuição da variável patologia pelos concelhos do Distrito de Beja, anos 2000 e 2001

Count

		Patologia							Total	
		Criptorquidismo	Hipospádia	Cancro Prostata	Cancro Testicular	Cancro Mama	Endometriose	Cancro Ovário		Pâncreas
Concelho Residência	Aljustrel	1		1		2			6	10
	Almodôvar	1		5		3				9
	Alvito					2			1	3
	Beja	5	2	21		86		8	4	126
	Castro Verde			5		2		2		9
	Cuba					3			1	4
	Ferreira Al.	1		4		5		1	3	14
	Mértola			3		3		2	2	10
	Moura	1		9		5		2	1	18
	Odemira		1	6		4		4	2	17
	Ourique			2	1	4		2	1	10
	Serpa	1		3		11	2	5		22
Vidigueira	2		5		5				12	
Total		12	3	64	1	135	2	26	21	264

Finalmente, respeitante às taxas de incidência brutas, para o ano de 2001, regista-se o concelho de Beja com o valor mais elevado, 170.57, seguido do concelho de Castro Verde, com uma taxa de 92.06.

O distrito apresenta uma taxa de incidência de 83.00

Quadro 37 - Taxas de Incidência Brutas do Distrito de Beja, 2001

Count

		Ano	Taxa de Incidência
		2001	
Concelho Residência	Aljustrel	7	66.24
	Almodôvar	4	49.10
	Beja	61	170.57
	Castro Verde	7	92.06
	Cuba	2	40.04
	Ferreira Al.	3	33.29
	Mértola	5	57.39
	Moura	10	60.27
	Odemira	8	30.62
	Ourique	3	48.39
	Serpa	12	71.72
	Vidigueira	10	32.32
Total		132	83

8.7 – TAXAS DE INCIDÊNCIA PADRONIZADAS PARA A IDADE

Para se encontrar a Taxa de Incidência Padronizada para a Idade/100 000 hab da, tivemos em conta os Grupos Etários, de acordo com a população residente dos “Censos 2001” e, após cálculos efectuados, tendo em conta a População Padrão Europeia, são apresentadas as taxas para as três patologias com expressão mais significativa neste estudo, verificando-se, em relação aos dados do ROR Sul 1993, aumento significativo nos indicadores para o Cancro da Mama Feminina, nos Distritos de Évora e Beja e diminuição acentuada na taxa para o Distrito de Portalegre,

possivelmente ligado à inexistência de médico oncologista no Hospital Dr. José Maria Grande, levando as utentes a serem diagnosticadas noutras unidades de saúde, noemadamente IPO FG Lisboa.

Em relação ao Cancro da Próstata, regista-se um aumento na taxa de incidência padronizada para a idade no Distrito de Beja, de 22.14 para 30.19 e, uma diminuição em Évora e Portalegre.

Por fim, em relação ao Cancro do Pâncreas registam-se valores homogéneos nos três distritos mas, com acréscimo nas taxas em relação ao ano de 1993, para os três distritos, sendo o de Beja, com uma taxa de 6.06 o que apresenta maior indicador.

Quadro 38 - Taxas de Incidência Padronizadas para a Idade, Portalegre, Évora e Beja, 1993/2001 (/100 000hab)

Cancro	Ano Distrito	ROR Sul 1993			2001		
		Portalegre	Évora	Beja	Portalegre	Évora	Beja
Mama		57.43	53.56	57.27	39.75	97.33	75.15
Pâncreas		1.45	3.66	2.27	3.46	5.68	6.06
Próstata		22.75	18.59	22.14	11.72	6.31	30.19

9 - CONCLUSÃO

A pós este estudo quantitativo e epidemiológico, podemos afirmar que o sistema endócrino é um sistema demasiado importante para a sua função ser negligenciada, já que regula as actividades internas do corpo de forma a preservar um ambiente interno equilibrado. As hormonas produzidas e libertadas na circulação sanguínea por uma série de glândulas, do sistema, tais como os testículos, os ovários, a supra-renal, o pâncreas, a hipófise, a tiróide e a paratiróide, podem ser “corrompidas” e alterar o metabolismo da célula, interferindo na saúde humana.

Nos últimos anos, têm sido reunidas provas crescentes dos efeitos, semelhantes aos das hormonas, de uma série de substâncias químicas industriais presentes no ambiente. Estas substâncias designadas ED's (desreguladores endócrinos), possuem uma denominação internacional:

“Um desregulador endócrino é uma substância ou um composto exógeno que altera uma ou várias funções do sistema endócrino e tem, conseqüentemente, efeitos adversos sobre a saúde num organismo intacto, sua descendência, ou (sub) populações”.

Ao se tentar ligar os indicadores do estudo “ROR SUL 1993” com este trabalho procurou-se observar qual a tendência evolucionar em termos de taxas de incidência referentes às patologias potencialmente associadas a ED's, tendo sido registados 828 novos casos da variável dependente, estando os dois anos de estudo, 2000 e 2001, em relativo equilíbrio no que concerne a novos diagnósticos.

Observamos que o Cancro da Mama, foi, das patologias seleccionadas para este estudo, a que atingiu maior expressão com 422 novos casos, correspondente a 50,1 % do total, seguindo-se o Cancro da Próstata com novos 160 casos, respeitante a 19,3 %

do total. Podemos também realçar, as malformações genitais, que em conjunto representaram 10,5 % de novos casos. Este valor é preocupante uma vez que os últimos estudo científicos apontam para uma tendência crescente na apresentação de malformações genitais, indo ao encontro do que se passa no mundo animal onde os ED's têm provas sólidas de interferência no mesmo tipo de malformações.

Os hospitais com maior dimensão são aqueles que, por apresentarem mais especialistas e mais meios auxiliares de diagnóstico, maior percentagem de novos casos diagnosticados apresentaram, surgindo o Hospital do Espírito Santo de Évora, com 40,1 % dos novos casos, sendo este o maior valor encontrado.

Para a variável Idade, a Média situou-se nos 59 anos de idade, a Moda nos 76 anos, a Mediana nos 65 anos sendo o Desvio Padrão de 22,07, concluindo-se que a população estudada apresentava uma pirâmide etária invertida, o que confere com a estrutura populacional da Região do Alentejo, uma das mais envelhecidas da Europa, no entanto queremos ressaltar os indicadores apresentados para a idade pediátrica, no que concerne às malformações genitais, como atrás referimos. Ainda relacionado com a Idade, observamos que o Cancro do Testículo é das neoplasias, aquela que tem maior incidência nos grupos etários mais jovens, ao invés o Cancro da Próstata é o que se apresenta no Grupo Etário mais envelhecido.

Para a área de residência, comprovamos que o Distrito de Portalegre não regista novos casos dignos de registo em dois concelhos populosos como são o Concelho de Ponte de Sor e o Concelho de Gavião, uma vez que o seu hospital de referência se situa no Distrito de Santarém, não contribuindo assim para o apuramento de uma verdadeira Taxa de Incidência no global do Distrito de Portalegre, também gostaríamos de realçar a Unidade de Oncologia do Hospital Dr. José Maria Grande, de Portalegre, esteve sem Médico Oncologista, durante os anos alvo deste estudo, pelo que a maioria dos utentes foi desviada para outros centros hospitalares, como o IPO FG de Lisboa, podendo assim enviar os dados obtidos.

Ainda para o Distrito de Portalegre, destacamos as taxas brutas de incidência, referentes ao ano de 2001, para as patologias seleccionadas, registadas nos Concelhos

do Crato, Castelo de Vide e de Marvão com 160.99; 154.95 e 124.10 respectivamente. O total do distrito apresentou uma taxa de incidência de 74.01.

O Distrito de Évora apresenta as maiores taxas nos Concelhos de Évora, Portel e Borba, com 185.77; 168.80 e 167.05 respectivamente. O total do Distrito de Évora registou uma taxa de 104.23.

Finalmente para o Distrito de Beja constatou-se que a taxa mais elevada era apresentada pelo Concelho de Beja com 170.57 e, pelo concelho de Castro Verde, com uma taxa de 92.06. O total do Distrito de Beja apresentou uma taxa de incidência de 83.00.

Por fim, e como corolário deste estudo, apresentamos as Taxas de Incidência Padronizadas para a Idade/100 000 hab, para as três patologias que apresentaram maior número de novos casos diagnosticados no período 2000 e 2001 e, comparamos com as mesmas Taxas apresentadas pelo documento ROR Sul 1993, sendo dado realce a um aumento significativo na taxa para o Cancro da Mama nos Distritos de Évora e Beja, passando de 53.56 para 97.33 e de 57.27 para 75.15, respectivamente e denotando uma diminuição no Distrito de Portalegre, passando de uma taxa de 57.43 em 1993 para uma taxa de 39.75 em 2001.

Houve uma subida gradual nos três Distritos, para o Cancro do Pâncreas, sendo Beja o distrito com maior Taxa de Incidência, com 6.06, seguido de Évora com 5.68 para o ano de 2001.

O Cancro da Próstata é o que regista valores mais heterogéneos, sendo o valor apresentado pelos novos casos diagnosticados no Distrito de Évora, uma Taxa de Incidência Padronizada para a Idade/100 000 hab de 6.31, valor que carece de alguma credibilidade, em virtude de ser muito afastado dos valores apresentados pelos outros dois Distritos, 11.72 para Portalegre e 30.19 para Beja; podendo-se questionar pela precisão dos registos encontrados nos arquivos clínicos.

Consumando-se este repertório de indicadores e taxas, gostaríamos de salvaguardar que as pessoas não são números mas que estes valores podem sustentar a tese de que os ED's poderão influenciar o aparecimento de novos caso de patologias

associadas á disfunção endócrina. Sem queremos estabelecer correlações que justifiquem alarmismos, podemos concluir que as taxas podem atenuar numas patologias e podem aumentar noutras, mas não deixam de marcar presença preocupante numa população já de si fragilizada pelo envelhecimento, pela dificuldade de acesso a cuidados de saúde de qualidade, pela escassez de meios de diagnóstico e pela ausência de uma política de actuação de cariz preventivo, ao nível essencialmente dos cuidados de saúde primários, onde a monitorização e controlo dos desreguladores endócrinos no ambiente não passa de uma miragem, deixando as populações entregues a si próprias.

Numa derradeira conclusão, também não podemos deixar de assinalar uma lacuna importante ao nível dos registos dos processos clínicos, muitas vezes incompletos e confusos, que por sua vez vão condicionar a colheita de dados para este tipo de estudos, podendo adulterar as taxas, estes factos só se resolveriam com a informatização do processo clínico dos utentes e, centralização dos dados para rápida quantificação, cenário pouco provável a curto prazo.

No Capítulo seguinte são propostas algumas recomendações que passamos a enumerar.

10 - SUGESTÕES

Uma vez que a maioria dos ED's carece de monitorização e investigação na área geográfica de abrangência deste estudo, propomos a envolvimento multidisciplinar entre profissionais do Ministério da Agricultura e Ambiente, Universidades, e Serviços de Saúde da Região do Alentejo, com o objectivo de controlar os desreguladores endócrinos no ambiente e compreender melhor as suas consequências em estudos de "follow up".

Conceber uma base de dados onde poderiam ser alocadas informações científicas, sobre ED's e estudos feitos na nossa região, uma vez que esta temática carece de referências específicas e não dispõe de estudos concentrados para esta área; estas informações deveriam estar ao dispor das entidades e especialistas interessados e poder assim ser possível replicar, aperfeiçoar e melhorar os estudos de investigação epidemiológica.

Porque as patologias cancerígenas são uma das principais causas de morbilidade e mortalidade nesta zona, deveria ser estabelecido um programa para despistagem precoce dos cancros com maior incidência na população alentejana. Estes programas de rastreio obrigam a reformulação na formação de pessoal e à cativação de meios auxiliares de diagnósticos nas principais unidades hospitalares, centralizando os dados obtidos, registando "on line" os casos de cancro e, notificando rapidamente os utentes prevenindo invasividade celular e, consequentemente diminuir a incidência e mortalidade específica em oncologia.

Ainda, em relação à despistagem, e tendo em conta as patologias envolvidas neste estudo, deve-se ter em conta a realização de mamografias em mulheres a partir dos 40 anos, para despiste do Cancro da Mama; efectuar o Teste de Papanicolaou para despiste de anomalias cervicais, a partir dos 30 anos e, uma vez que o Cancro da

Próstata surge com um nível de incidência preocupante, efectuar o Toque Rectal associado ao Teste do PSA (antigénio específico da próstata) aos 55 anos de idade.

Se como já referimos anteriormente, o problema deve ser inicialmente abordado nos Cuidados de Saúde Primários, preconizamos assim, a sensibilização da população em sessões informais de educação para a saúde, advertindo os utentes para o perigo existente na exposição/manipulação de substâncias químicas com que quotidianamente convivem.

Finalmente e, mais uma vez, referimos que a qualidade dos registos clínicos efectuados deve ser de elevada qualidade, para permitir uma eficaz recolha dos dados e rápida divulgação dos mesmos, evitando o que acontece com o Registo Oncológico Nacional.

11 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL-MENDES, J.J. – o Médico e a Saúde Ambiental. **Revista Médica Anamnesis**, 51, 1996
- AMARAL-MENDES, J.J. –Aspectos Toxicológicos e Carcinogénicos dos Pesticidas. **In Desenvolvimento e Ambiente**, Lisboa, Editora Colibri, 1998
- AMARAL-MENDES, J.J. – Uma Perspectiva Médica dos Desreguladores Endócrinos. **Mundo Médico**, 51 (3), Setembro/Outubro, 2001
- ARNAÍZ, Rosário R.- Disruptores Endócrinos e Toxinas. **La Ciencia desde México** 2.ª ed., México D.F., Fondo de Cultura Económica, 2000
- ASHFORD, Nicholas e cols. – Princípio de Precaução - uma maneira sensata de proteger a saúde pública e o meio-ambiente in **GAIA, Uma Teoria do Conhecimento**, Rio, Edições Gaia, 2002
- BOUGUERRA, Mohamed Larbi– **A Poluição Invisível**. Colecção Perspectivas Ecológicas, 1.ª edição, Lisboa, Editora Piaget, , 1999
- BRUNNER Lilian; SUDDARTH, Doris – **Nova Prática de Enfermagem**. 3.ª edição, Rio de Janeiro, Interamericana, 1990
- COLBORN, Theo; DUMANOSKI, Dianne; MYERS, John Peterson - **O Nosso Futuro Roubado**. 1.ª Edição, Lisboa, Ed. Dinalivro, 1996
- COLBORN, Theo; DUMANOSKI, Dianne; MYERS, John Peterson - **El Nuestro Futuro Robado**. 6.ª Edição, Madrid, Ed. EcoEspaña, 2001

- DEOUX, Suzane e Pierre – **Ecologia e a Saúde**. 1.^a edição, Lisboa, Editora Piaget, 1996
- DODSON, S.P. et all - **Ecology**. New York, Oxford University Press, 1998
- FABRE, Réne – **Toxicologia**. Lisboa, Edição Fundação Calouste Gulbenkian, 1971
- FERREIRA, Maria Manuela Flores – **Responsabilidade Civil Ambiental em Portugal**, Legislação e Jurisprudência, Lisboa, Centros de Estudos Judiciários, 1996
- FLORES, J. Gil – **Análises de datos qualitativos – aplicaciones a la investigación educative**. Barcelona, Edições P.P.U., 1994
- FONTELONGA, António – **Cancro da Próstata**. **Revista MNI**, Lisboa, Fevereiro, 2002
- FORTIN, Marie-Fabienne – **Processo de investigação – da concepção à realização**. 2^a Edição, Loures, Lusociência, 1999
- GHIGLIONE, J. – **Investigacion Cientifica en Ciencias de la Salud**. 3^a Edição, México, Interamericana, 1993
- GLOBOCAN 2000: **Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. Version 1.0.IARC CancerBase No. 5.Lyon, IARC Press, 2001
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA – **Recenseamento Geral da Agricultura 1999**. Évora, Direcção Regional do Alentejo, INE, 2000
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA – **Censos 2001**. XVI Recenseamento Geral da População, Resultados Definitivos,Lisboa, INE, 2002
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA – **Região Alentejo em Números**. Évora, Direcção Regional do Alentejo, INE, 2002

- LINCOLN, G. A: - Neonatal Circuncision: it is needed?, **Journal Obstretic/Ginecolocic and Neonatal Nursing**. 15 (6), NY, 1986
- KAVLOCK, Robert - Earl **Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U.S. EPA. Workshop Enviornmental Health Perspectives, Volume 104, 1996**
- KOIFMAN, Sérgio - O impacto dos desreguladores endócrinos ambientais sobre a saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**. 2, v.18 Rio de Janeiro Mar./Abr., 2002
- KNUDSON, AG. **Overview: genes that predispose to cancer**. *Mutat. Res.* 1991
- LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina – **Metodologia do Trabalho Científico**. 4ª Edição, São Paulo, Editora Atlas, 1992
- MACEDO JR., Antónia –**Tratamento Hormonal da Criptorquídia**. **Cadernos de Urologia**, 1.ª edição, Volume I , S. Paulo, 1997
- MARQUES, Marisa Gomes – **Avaliação da Qualidade de Dados do RORSul, Construção de Modelos Probabilísticos**. Lisboa. Faculdade de Ciências,1998
- MARTINEZ-CAYUELA, M. – **Toxicidad de xenobióticos mediada por radicales libres de oxigénio**. **Ars Pharmaceutica**. 39, Granada, 2001
- MEISEL, Maria Leonor – **Desenvolvimento e Ambiente, dos pesticidas à protecção integrada na Agricultura**. Colecção Actas e Colóquios, Lisboa, Editora Colibri, 1998
- MONTEIRO, Hemetério – **Reflexões sobre as novas perspectivas de saúde ambiental**. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, 3, Volume 15, Julho/Setembro 1997

- NATINAT RESEARCH COUNCIL – **Committee on Bbiological Markers**, Endiburg. Health Perspect, 1987
- NAZARETH, J. Manuel - **Introdução à Demografia**. 2.^a edição, Lisboa, Editorial Presença, 2000
- ODUM, E.P.- **Ecologia**. 4.^a Ed., Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1996
- OLEA, Nicolás – **Disruptores Endócrinos: La Perspectiva Europea**. Simposium Luso Espanhol sobre Disruptores Endócrinos, Actas, Universidade de Évora, Março, 2000
- OLEA-SERRANO, Fátima - **Disruptores Endócrinos**. Simposium Luso Espanhol sobre Disruptores Endócrinos, Actas, Universidade de Évora, Março, 2000
- PARLAMENTO EUROPEU – Comissão Meio-Ambiente, **Boletim n.º 27 PE**, 290.119/1. Bruxelas, 12 de Junho 2000
- PAULINA, Farias Serra - **Niveles maternos de exposición a organoclorados y riesgo de hipospadias: un estudio de Casos y Controles**. Cidade do México, Instituto Nacional de Salud Pública, 2001
- PERERA, FP. Environment and cancer: who are susceptible? **Science** , 125, New York, 1997
- PERERA, FP, Weinstein, IB. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. **Carcinogenesis**, New York, 2000
- PLUIM, H. J. e Cols. Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. **Environ Health Perspect** Nov;101(6), 1993
- POLIT, Denise; HUNGLER, Bernardette – **Fundamentos de Pesquisa**. 3.^a edição, Porto Alegre, Artes Médicas, 1991

- PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Elementos Estatísticos/Saúde 95**, Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde, Lisboa, 1997
- PORTUGAL, Ministério da Saúde - **A Saúde dos Portugueses**. 2.^a ed. Lisboa, Direcção Geral da Saúde, 1998
- PORTUGAL, Ministério da Saúde – **Estratégias de Saúde para o Virar do Século**. Direcção Geral da Saúde, Lisboa, 1999
- PORTUGAL, Ministério da Saúde – **Plano de Actividades da Direcção Geral da Saúde**. Direcção Geral da Saúde, Lisboa, 1999
- PORTUGAL, Ministério da Saúde – **Ganhos de Saúde em Portugal, Ponto da Situação**. Relatório do Director-Geral e Alto-Comissário da Saúde Direcção Geral da Saúde, Lisboa, 2002
- REYS, Lesseps Lourenço – **Tóxicos Ambientais Modificadores do sistema Endócrino**. Simposium Luso Espanhol sobre Disruptores Endócrinos, Universidade de Évora, Março, 2000
- REGISTO ONCOLÓGICO REGIONAL SUL – **Incidência e Mortalidade 1993**. Lisboa, IPOFG -Centro de Lisboa, 1997
- REGISTO ONCOLÓGICO NACIONAL – **Incidência 1993**. Lisboa, IPOFG, sd
- RICHARDSON, Roberto Jarry – **Pesquisa Social**. 2.^a edição, S. Paulo, Editora Atlas, 1989
- RIBEIRO, Gustavo et all- **Os Pesticidas como Disruptores Endócrinos nos Peixes**. Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2001
- RICKEFS, R.F.- **A Economia da Natureza**. 3.^a edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1996.

- ROSSIT, Andrea – Susceptabilidade genética e câncer. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, 10, Rio de Janeiro, 2001
- RYLANDER, Ragnar; MÉGEVAN, Isabelle – **Introdução à Medicina do Ambiente**. Coleção Medicina e Saúde, 1.^a edição, Viseu, Editora Piaget , 1995
- SADLER, B. – Desenvolvimento Sustentável e Gestão ambiental in PORTUGAL, Ministério da Saúde - **A Saúde dos Portugueses**. 2.^a ed. Lisboa, Direcção Geral da Saúde, 1998
- SANTAMARTA, José – La Amenaza de los Disruptores Endocrinos. **World Watch**. Madrid, Julho 2001
- SOROMENHO-MARQUES, Viriato - **O Futuro Frágil**. Os desafios da crise global do Ambiente, Mem Martins, Publicações Europa-América, 1998
- SOROMENHO-MARQUES, Viriato – A Casa Que Arde. **Jornal de Letras**. 851 (XXII), Setembro, 2002
- SOSA, Nicolás - **Ética ecológica. Necesidad, posibilidad, justificación y debate**. Madrid, Universidad Libertarias, 2001
- SOTO, A.M.; e Cols - The E-SCREEN assay as tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. **Environ Health Perspect**, 103:113-122, 1995.
- TIMBRELL, J. A. – **Introduction to Toxicology**, 2.ed. London , Taylor & Francis, 1995
- TOPPARI, Joama et all – Cancer Testicular. **Cadernos de Saúde Pública**, 2, Volume 18, Rio de Janeiro, Março/Abril, 2002
- VALA, Jorge – Analise do conteúdo; in SILVA; A. – **Metodologias das Ciências Sociais**, Porto, Ed. Afrontamento, 1986

- VASCONCELOS, Amilton César – **Patologia Geral**. UFMG, Instituto Ciências Biológicas, Belo Horizonte, 2003
- VISCOMI, Francesco – **A Endometriose**. S. Paulo, UNESP, 2003
- WOLFF, M. S. Wolff, M.S., e LANDRIGAN, P.J., **National Cancer Institute Journal**, 85, NY, 1993,
- WORLD HEALTH ORGANIZATION — Regional Office for Europe (2000) — **Continuity Of Care In Changing Health Systems**; Copenhagen, WHO; 2000
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Linkage methods for environment and health analysis- general guidelines**, Geneve, UNEP, USEPA, 2000
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Cancer Mondial, Worldwide Cancer Mortality Statistics**. WHO, IARC, Geneve, 2002

ANEXOS

ANEXO I – Registo de Tema de Dissertação



MESTRADO EM ECOLOGIA HUMANA

Registo do Tema de Dissertação

Nome do Mestrando ... ANTONIO JOSE DA MOTA CASA NOVA

Aluno N.º 1439

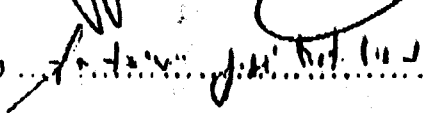
Tema de Dissertação (anexar Plano de Trabalho) ... UNIVERSO DAS
PATOLOGIAS DOS DESREGULADORES ENDOCRINOS NOS
"HOSPÍTIOS DE ACENEGÓ"

Nome do Orientador proposto ... PROF. DOUTOR JOSÉ JERÓNIMO AMARAL MENDAS

Categoria e Instituição ... PROF. DOUTOR ... UNIVERSIDADE DE ÉVORA

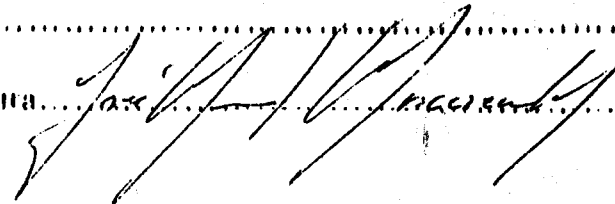
Declaração de aceitação do Orientador proposto (ou anexar declaração)...

Assinatura do Orientador ...  ... Data 17/01/02

Assinatura do Mestrando ...  ... Data 31/12/01

Parecer da Comissão de Curso

Concordamos com a escolha do Orientador proposto...

Assinatura ...  ... Data 24/11/2002

ANEXO II – Pedido de Autorização para Consulta dos Arquivos Clínicos

António José da Mota Casa Nova
Bairro do Areeiro, Lote 7
7300- 421 Ribeira de Nisa
Portalegre

ASSUNTO: Pedido autorização para consulta de arquivo

DATA: 2002-05-17

Ex.mo Sr.
Presidente do Conselho de Administração
Hospital do Espírito Santo
7000-811 ÉVORA

António José da Mota Casa Nova, docente na Escola Superior de Enfermagem de Portalegre e a frequentar o Curso de Mestrado em Ecologia Humana, na Universidade de Évora, vem solicitar autorização para proceder à consulta no arquivo de doentes, com o objectivo de recolher dados para a consolidação do trabalho final de dissertação que tem como título: "*Universo das Patologias dos Desreguladores Endócrinos nos Hospitais do Alentejo*", tese orientada pelo Prof. Dr. J.J. Amaral-Mendes.

Este estudo tem como objectivo principal identificar os principais desreguladores endócrinos que influenciam a incidência de neoplasmas no Alentejo

Os dados recolhidos serão apenas utilizados neste estudo e serão respeitados os princípios éticos e deontológicos do Tratado de Nuremberga.

No final do trabalho, terei todo o gosto em fornecer os resultados do mesmo.

Com os melhores cumprimentos

Casa Nova



HOSPITAL DO ESPÍRITO SANTO-ÉVORA



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Exm^o. Senhor
António José da Mota Casa Nova
Bairro do Areeiro, lote 7
7300-421 RIBEIRA DE NISA
PORTALEGRE

Sua Referência

Sua Comunicação de

Nossa Referência

Data

Ofício n.º

09/07/02 - 8/07

ASSUNTO: *Pedido de autorização para consulta de arquivo.*

Na sequência do nosso ofício n^o 6366 de 02/06/03, sobre o assunto em título, informamos que poderá dirigir-se ao Serviço de Arquivo Clínico de 2^a a 6^a Feira, entre as 12 e as 14 horas, com o apoio administrativo que entender necessário.

Com os melhores cumprimentos,

O DIRECTOR

(Manuel Caldas de Almeida)

António José da Mota Casa Nova
Bairro do Areeiro, Lote 7
7300- 421 Ribeira de Nisa
Portalegre

ASSUNTO: Pedido autorização para consulta de arquivo

DATA: 2002-05-17

Ex.mo Sr.
Presidente do Conselho de Administração
Hospital José Joaquim Fernandes
7800-309 BEJA

António José da Mota Casa Nova, docente na Escola Superior de Enfermagem de Portalegre e a frequentar o Curso de Mestrado em Ecologia Humana, na Universidade de Évora, vem solicitar autorização para proceder à consulta no arquivo de doentes, com o objectivo de recolher dados para a consolidação do trabalho final de dissertação que tem como título: "*Universo das Patologias dos Desreguladores Endócrinos nos Hospitais do Alentejo*", tese orientada pelo Prof. Dr. J.J. Amaral-Mendes.

Este estudo tem como objectivo principal identificar os principais desreguladores endócrinos que influenciam a incidência de neoplasmas no Alentejo

Os dados recolhidos serão apenas utilizados neste estudo e serão respeitados os princípios éticos e deontológicos do Tratado de Nuremberga.

No final do trabalho, terei todo o gosto em fornecer os resultados do mesmo.

Com os melhores cumprimentos

Casa Nova



MINISTÉRIO DA SAÚDE



HOSPITAL
JOSÉ JOAQUIM FERNANDES
- BEJA -

Exmo . Senhor:
António José da Mota Casa Nova
Bairro do Areeiro, Lote 7
7300 RIBEIRA DE NISA
PORTALEGRE

Sua referência

Sua comunicação de

Nossa referência

Data

ASSUNTO:

Pedido de autorização para consulta de arquivo

Em resposta ao solicitado por V.Exa. em requerimento datado de 2002-05-17, vimos informar que, ouvida a Comissão de Ética, o Conselho de Administração deliberou autorizar a recolha de dados para a consolidação do trabalho final de dissertação.

Mais solicitamos a V.Exa. que formalize compromisso escrito sobre a manutenção do anonimato dos processos consultados em todas as fases do trabalho.

Com os melhores cumprimentos.

O Director



(Apolino Salveano)

Agradece-se que na resposta sejam indicados números, data e referência deste officio

Modelo - 37

/DM

António José da Mota Casa Nova
Bairro do Areiro, Lote 7
7300- 421 Ribeira de Nisa
Portalegre

MC 133
17/05/02

*À Comissão de Ética
para emissão de parecer*
12-5-2002
João Carmo Dias
DIRECTOR

*Foste
em Portalegre*

*Autorizado, conforme
parecer emitido de
Comissão de Ética.
28-6-2002*

ASSUNTO: Pedido autorização para consulta de arquivo do Conselho de Administração

DATA: 2002-05-17

[Signature]
João Carmo Dias
(Director do Hospital)

[Signature]
José Hermínio Cossinha
(Administrador Delegado)

Ex.mo Sr.
Presidente do Conselho de Administração
Hospital Dr. José Maria Grande
7300-074 PORTALEGRE

[Signature]
Maria Alice Cardoso
(Directora Clínica)

[Signature]
Sérgio Carvalho
(Enfermeiro Director)

António José da Mota Casa Nova, docente na Escola Superior de Enfermagem de Portalegre e a frequentar o Curso de Mestrado em Ecologia Humana, na Universidade de Évora, vem solicitar autorização para proceder à consulta no arquivo de doentes, com o objectivo de recolher dados para a consolidação do trabalho final de dissertação que tem como título: "Universo das Patologias dos Desreguladores Endócrinos nos Hospitais do Alentejo", tese orientada pelo Prof. Dr. J.J. Amaral-Mendes.

Este estudo tem como objectivo principal identificar os principais desreguladores endócrinos que influenciam a incidência de neoplasmas no Alentejo

Os dados recolhidos serão apenas utilizados neste estudo e serão respeitados os princípios éticos e deontológicos do Tratado de Nurenberga.

No final do trabalho, terei todo o gosto em fornecer os resultados do mesmo.

Com os melhores cumprimentos

Casa Nova

HOSPITAL DR. JOSÉ MARIA GRANDE
SECRETARIADO
Entrada N.º 4814
Data 17/05/02

Ex.mo Senhor

Presidente do Conselho de Administração do
Hospital Doutor José Maria Grande de
Portalegre.

Assunto : Parecer acerca de pedido de autorização para recolha de dados.

V. Ref. 4814 de 17 - 05 - 2002.

Na qualidade de Presidente da Comissão de Ética para a Saúde, desta organização, dou a conhecer a V. Ex.a, que, a Comissão a que presido, após consulta efectuada a todos os seus membros, deliberou nada ter a opor à realização da colheita de dados para o estudo intitulado "Universo das patologias dos desreguladores endócrinos nos hospitais do Alentejo", solicitada pelo Ex.mo Senhor Enfermeiro António José da Mota Casa Nova, desde que a identidade dos utentes seja salvaguardada.

Com os melhores cumprimentos,

H.D.J.M.G., 27 de Junho de 2002.

O Presidente da Comissão de Ética para a Saúde

José Luís Afonso Rocha

José Luís Afonso Rocha.

HOSPITAL DR. JOSÉ MARIA GRANDE DE SECRETARIADO
Entrada N.º <u>6240</u>
Data <u>28/06/02</u>

António José da Mota Casa Nova
Bairro do Areeiro, Lote 7
7300- 421 Ribeira de Nisa
Portalegre

ASSUNTO: Pedido autorização para consulta de arquivo

DATA: 2002-05-17

Ex.mo Sr.
Presidente do Conselho de Administração
Hospital de Santa Luzia
7350 ELVAS

António José da Mota Casa Nova, docente na Escola Superior de Enfermagem de Portalegre e a frequentar o Curso de Mestrado em Ecologia Humana, na Universidade de Évora, vem solicitar autorização para proceder à consulta no arquivo de doentes, com o objectivo de recolher dados para a consolidação do trabalho final de dissertação que tem como título: "*Universo das Patologias dos Desreguladores Endócrinos nos Hospitais do Alentejo*", tese orientada pelo Prof. Dr. J.J. Amaral-Mendes.

Este estudo tem como objectivo principal identificar os principais desreguladores endócrinos que influenciam a incidência de neoplasmas no Alentejo

Os dados recolhidos serão apenas utilizados neste estudo e serão respeitados os princípios éticos e deontológicos do Tratado de Nuremberga.

No final do trabalho, terei todo o gosto em fornecer os resultados do mesmo.

Com os melhores cumprimentos

Casa Nova

FICH N.º 412 17.05.'02 10:56 ID:

FAX:

AO GABINETE *serviço*

08-1055/17

António José da Mota Casa Nova
Bairro do Azeiro, Lote 7
7300- 421 Ribeira de Nisa
Portalegre

*Autorização de
Acordo com PMA
do GABINETE *serviço*
2002/10/02*

Alvaro Pacheco
Director

Rosa Salgueira
Administradora Delegada

ASSUNTO: Pedido autorização para consulta de arquivo

DATA: 2002-05-17

Ex.mo Sr.
Presidente do Conselho de Administração
Hospital de Santa Luzia
7350 ELVAS

03/10/02

António José da Mota Casa Nova, docente na Escola Superior de Enfermagem de Portalegre e a frequentar o Curso de Mestrado em Ecologia Humana, na Universidade de Évora, vem solicitar autorização para proceder à consulta no arquivo de doentes, com o objectivo de recolher dados para a consolidação do trabalho final de dissertação que tem como título: "Universo das Patologias dos Desreguladores Endócrinos nos Hospitais do Alentejo", tese orientada pelo Prof. Dr. J.J. Amaral-Mendes.

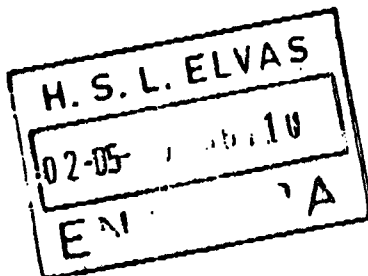
Este estudo tem como objectivo principal identificar os principais desreguladores endócrinos que influenciam a incidência de neoplasmas no Alentejo

Os dados recolhidos serão apenas utilizados neste estudo e serão respeitados os princípios éticos e deontológicos do Tratado de Nuremberga.

No final do trabalho, terei todo o gosto em fornecer os resultados do mesmo.

Com os melhores cumprimentos

Casa Nova



INFORMAÇÃO NO VERSO →

A Sr. a Enfermeira Directora
Do Gabinete Jurídico

Assunto: Pedido de parecer sobre consulta de processos clínicos por um enfermeiro com a finalidade de efectuar estudo para a sua tese de mestrado.

Tendo sido enviado a este gabinete para parecer um requerimento subscrito por um enfermeiro com a finalidade referida em epigrafe, cumpre tecer as seguintes considerações:

Generalidades:

- 1- A Constituição da Republica Portuguesa consagra o principio da liberdade de informação, principio este que encerra em si tanto o direito de informar, como o direito de se informar e de ser informado, art.º 37º, n.º 1 e 2.
- 2- Na senda do preconizado no referido preceito encontra-se o art.º 48º, n.º 2, prevendo-se o principio da transparência administrativa, segundo o qual todos os cidadãos têm o direito de ser esclarecidos sobre os actos das entidades publicas.
- 3- A Lei n.º 65/93, de 26 de Agosto, alterada pelas Leis n.º 8/95, de 29 de Março, e n.º 94/99, de 16 de Julho, conhecida por Lei de Acesso aos Documentos Administrativos, veio concretizar entre nós o principio da transparência da actuação administrativa, também materializada no Código do Procedimento Administrativo.
- 4- A adopção de tal principio traduziu-se numa profunda mudança de atitude nas práticas de trabalho e no modo de funcionamento em geral das entidades publicas, dado que, os administrados passaram a poder não só acompanhar como também, participar em toda a actividade da administração independentemente de terem interesse directo ou não num determinado procedimento.
- 5- Porém, não se pense que este acesso é ilimitado, pois tanto a previsão como a letra da lei salvaguardaram a informação que pela sua natureza e finalidade é secreta.
- 6- Encontram-se nos parâmetros supra referidos os documentos cujo acesso livre poderia por em causa a segurança interna e externa, os que contenham informação que se encontre no âmbito do segredo de justiça, bem como, os documentos classificados como nominativos pela Lei de Acesso aos Documentos Administrativos.

Do caso em concreto- O direito

Atentando-nos no caso em concreto, importa então saber o que são documentos nominativos.

- De acordo com a Lei de Acesso aos Documentos Administrativos, designadamente o art.º 4º, n.º 1, alínea c), *documentos nominativos são quaisquer suportes de informação que contenham dados pessoais.*
- Refere-se também na alínea seguinte que *dados pessoais são informações sobre pessoa singular, identificada ou identificável, que contenham apreciações, juízos de valor ou que sejam abrangidas pela reserva da intimidade da vida privada.*
- Acontece que os dados constantes de processos clínicos são dados eminentemente pessoais, que não podem deixar de ser considerados abrangidos pela reserva da intimidade da vida privada, como se depreende das alíneas a) e b), do n.º 1, da Lei n.º 65/93, pelo que, consequentemente se encontram sujeitos à respectiva reserva de acesso, tal como decorre dos artigos 7º e 8º da mesma lei.
- Ainda que se reconheça o interesse da investigação científica e a seriedade do propósito do interessado, os valores protegidos por aquela reserva de acesso não podem ser postergados, referindo-se no n.º 1, do art.º 8º, que o acesso a dados pessoais só pode ser autorizado às pessoas a que os mesmos digam respeito.
- Sucede porém, que o n.º 6, do art.º 7º, prevê a possibilidade de expurgação dos elementos que possam directa ou indirectamente conduzir à identificação da pessoa a quem respeitem.

Conclusão

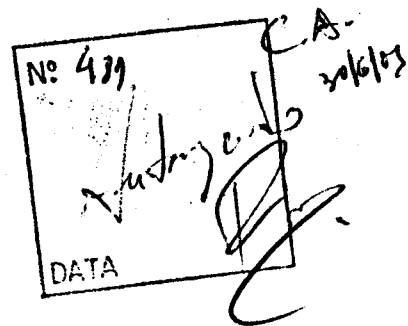
Pelo exposto, concluímos que o Ex.mo Conselho de Administração poderá permitir o acesso aos processos clínicos cuja consulta é requerida pelo Sr. Enf. António José da Mota Casa Nova, para a finalidade expressa, desde que, o faça ocultando previamente todos os dados que pusem directa ou indirectamente conduzir à identificação da pessoa ou pessoas a quem se referam.

É tudo quanto cumpre informar, V.Ex.as no entanto, melhor decidirão.

H.S.L.Elvas, 30 de Setembro de 02- A Técnica Superior- *Maria Luisa Sardinha*



António José da Mota Casa Nova
Bairro do Areeiro, Lote 7
7300- 421 Ribeira de Nisa
Portalegre



ASSUNTO: Pedido autorização para consulta de arquivo

DATA: 2002-05-17

Ex.mo Sr.
Presidente do Conselho de Administração
Hospital de São Paulo
7830-386 SERPA

António José da Mota Casa Nova, docente na Escola Superior de Enfermagem de Portalegre e a frequentar o Curso de Mestrado em Ecologia Humana, na Universidade de Évora, vem solicitar autorização para proceder à consulta no arquivo de doentes, com o objectivo de recolher dados para a consolidação do trabalho final de dissertação que tem como título: "*Universo das Patologias dos Desreguladores Endócrinos nos Hospitais do Alentejo*", tese orientada pelo Prof. Dr. J.J. Amaral-Mendes.

Este estudo tem como objectivo principal identificar os principais desreguladores endócrinos que influenciam a incidência de neoplasmas no Alentejo

Os dados recolhidos serão apenas utilizados neste estudo e serão respeitados os princípios éticos e deontológicos do Tratado de Nuremberga.

No final do trabalho, terei todo o gosto em fornecer os resultados do mesmo.

Com os melhores cumprimentos

Casa Nova

ANEXO III – Instrumento de Colheita de Dados

VARIÁVEIS SPSS

DISTRITO	HOSPITAL	ANO	PATOLOGIA	DIAG. SECUNDÁRIO	PROCEDIMENTOS
1-ÉVORA	1 - HES ÉVORA	1 -2000	1 - CRIPTORQUIDIA	1- NEOPLASIA SEC.	1-ORQUIDOPEXIA
2- BEJA	2 - H SERPA	2 - 2001	2 - HIPOSPADIA	2-D.ÇA CARDIACA	2-REC. URETRA
3 - PORTALEGRE	3 - H BEJA		3 - PROSTATA	3-IRA	3-PROSTATECTOMI
	4 - H ELVAS		4 - TESTICULO	4-ANEMIA	4-MASTECTOMIA
	5 - PORTALEGRE		5 - MAMA	5-DIABETES II	5-RESSECÇÃO MAM
			6 - ENDOMÉTRIO	6-HTA	6-HISTERECTOMIA
			7 - TIROIDE	7-ALT. F. RESP	7-TIROIDECTOMIA
			8 - OVÁRIO	8-OUTROS	8-OUTR PROC. CIRU
			9 - PÂNCREAS		9-TAC
					10-RM
					11-ECO
					12-OUTROS EXS

SEXO	CONCELHO	IDADE	FALECIDO
1 MAS	n	n	1 - S
2 FEM			2 - N

ANEXO IV – População Residente em Portalegre, Évora e Beja (Censos 2001)

POPULAÇÃO RESIDENTE, SEGUNDO AS MIGRAÇÕES (RELATIVAMENTE A 1999/12/31),
POR CONCELHO DE RESIDÊNCIA HABITUAL EM 2001/03/12

(continuação)

ZONA GEOGRÁFICA Concelhos de residência habitual em 2001/03/12	População residente em 2001		População que não mudou de concelho		Imigrantes no Concelho				Emigrantes do Concelho para outro concelho		Saldo das Migrações Internas A-B	
					Provenientes de outro concelho		Provenientes do Estrangeiro		B			
	A		A		B		B		B			
	HM	H	HM	H	HM	H	HM	H	HM	H	HM	H
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	279 310	149 502	18 198	18 198	18 198	18 198	18 198	18 198	18 198	18 198	18 198	18 198
	99 976	50 037	96 394	48 205	1 964	985	659	401	2 110	1 022	- 148	- 57
Alentejo Litoral	26 106	13 299	25 106	12 787	532	256	225	122	441	195	91	61
Odemira	14 287	7 013	13 899	6 796	200	106	47	33	301	149	- 101	- 43
Aicócer do Sal	14 901	7 502	14 478	7 281	259	146	31	16	361	192	- 102	- 46
Grândola	31 105	15 389	29 924	14 812	668	314	218	135	708	336	- 40	- 22
Santiago do Cacém	13 577	6 834	12 987	6 529	305	143	138	95	299	150	6	- 7
Sines	127 026	61 462	122 969	59 420	2 202	1 072	578	337	2 494	1 158	- 282	- 86
Alto Alentejo	5 788	2 807	5 604	2 717	123	57	14	5	111	47	12	10
Mora	3 938	1 867	3 783	1 784	103	56	13	8	113	57	- 10	- 1
Alter do Chão	3 389	1 686	3 288	1 626	82	38	7	3	30	16	52	22
Aronches	5 197	2 513	4 961	2 384	120	59	67	47	90	44	30	15
Avis	8 387	4 099	8 082	3 942	153	75	61	33	123	53	30	22
Campo Maior	3 872	1 876	3 688	1 778	125	63	23	10	73	34	52	29
Castelo de Vide	4 348	2 077	4 229	2 016	80	37	12	8	98	47	- 18	- 10
Crato	23 361	11 398	22 640	11 027	315	155	113	80	390	178	- 75	- 23
Eivas	3 732	1 790	3 594	1 722	81	41	15	8	142	80	- 61	- 39
Fronteira	4 887	2 339	4 751	2 273	83	42	23	13	104	49	- 21	- 7
Gavião	4 029	1 954	3 929	1 903	60	31	9	4	83	38	- 23	- 7
Marvão	3 393	1 559	3 315	1 528	46	14	6	4	63	33	- 17	- 19
Monforte	8 585	4 104	8 326	3 979	145	67	48	27	143	61	2	6
Nisa	18 140	8 789	17 553	8 486	291	149	95	57	320	143	- 29	6
Ponte de Sor	25 980	12 604	25 246	12 257	395	188	72	30	611	278	- 216	- 90
Portalegre	173 646	84 246	167 203	80 865	3 565	1 885	1 043	710	3 396	1 577	169	108
Alentejo Central	6 585	3 207	6 345	3 074	128	66	50	33	122	65	6	1
Alandroal	7 616	3 679	7 371	3 557	145	69	28	20	152	74	- 7	- 5
Arraiolos	7 782	3 869	7 514	3 729	133	71	42	25	141	68	- 8	3
Borba	15 672	7 535	15 231	7 304	259	117	43	31	300	132	- 41	- 15
Estremoz	56 519	27 012	54 658	26 054	974	458	227	140	1 294	581	- 320	- 123
Évora	18 578	9 115	17 746	8 658	456	213	216	149	338	168	118	45
Montemor-o-Novo	3 230	1 724	3 068	1 615	93	57	37	31	65	34	28	23
Mourão	7 109	3 475	6 759	3 293	214	106	37	24	129	65	85	41
Portel	7 268	3 581	7 082	3 478	106	52	30	18	126	63	- 20	- 11
Redondo	11 382	5 537	10 858	5 257	273	121	134	102	151	71	122	50
Reguengos de Monsaraz	11 619	5 712	11 084	5 433	320	145	84	65	203	94	117	51
Vendas Novas	5 615	2 727	5 328	2 587	173	82	43	25	102	32	71	50
Viana do Alentejo	8 871	4 359	8 553	4 194	179	88	49	29	150	69	29	19
Vila Viçosa	5 780	2 714	5 586	2 624	112	40	23	18	123	61	- 11	- 21
Sousel	135 105	66 651	130 220	64 089	2 582	1 267	944	564	2 953	1 388	- 391	- 131
Baixo Alentejo	10 567	5 277	10 219	5 103	197	99	51	29	224	114	- 27	- 15
Aljustrel	8 145	4 160	7 945	4 070	103	44	49	23	169	83	- 66	- 39
Almodôvar	2 688	1 321	2 502	1 223	118	58	32	21	54	22	64	36
Alvito	1 924	942	1 866	906	22	16	14	8	42	20	- 20	- 4
Barrancos	35 762	17 194	34 392	16 498	758	367	186	103	888	415	- 130	- 48
Beja	7 603	3 813	7 173	3 551	208	120	144	100	170	82	38	38
Castro Verde	4 994	2 425	4 794	2 336	136	58	13	5	101	52	35	6
Cuba	9 010	4 403	8 711	4 252	184	93	33	17	199	88	- 15	5
Ferreira do Alentejo	8 712	4 334	8 505	4 223	113	57	30	14	200	82	- 87	- 25
Mértola	16 590	8 345	15 991	8 004	242	122	169	120	303	158	- 61	- 36
Moura	6 199	3 133	5 985	3 029	130	58	48	27	149	75	- 19	- 17
Ourique	16 723	8 272	16 191	7 987	218	112	142	78	316	136	- 98	- 24
Serpa	6 188	3 032	5 946	2 907	133	63	33	19	138	71	- 5	- 8
Vidigueira	240 832	116 914	229 818	111 188	5 905	2 839	2 138	1 387	4 539	2 107	1 366	732
Lezíria do Tejo	20 837	10 535	19 724	9 919	546	300	311	198	483	246	63	54
Azambuja	21 957	10 490	21 026	10 024	455	208	176	110	322	142	133	66
Almeirim	8 024	3 873	7 677	3 690	180	78	70	52	122	55	58	23
Alparça	23 257	11 497	21 597	10 606	1 004	596	282	187	434	208	570	298
Benavente	23 389	11 414	22 138	10 765	696	333	278	191	433	199	283	134
Cartaxo												

(continua)

ANEXO V – População Padrão Europeia 2001

POPULAÇÃO PADRÃO EUROPEIA 2001

Distribuição por grupos etários e sexos			
Grupo etário	HM	M	H
<1	1600	1600	1600
01-04	6400	6400	6400
05-09	7000	7000	7000
10-14	7000	7000	7000
15-19	7000	7000	7000
20-24	7000	7000	7000
25-29	7000	7000	7000
30-34	7000	7000	7000
35-39	7000	7000	7000
40-44	7000	7000	7000
45-49	7000	7000	7000
50-54	7000	7000	7000
55-59	6000	6000	6000
60-64	5000	5000	5000
65-69	4000	4000	4000
70-74	3000	3000	3000
75-79	2000	2000	2000
80-84	1000	1000	1000
85 +	1000	1000	1000
Total	100 000	100 000	100 000

ANEXO VI – Distribuição da População Pelos Grupos Etários

Distribuição de frequências pelos grupos etários

Count	Patologia											Total	
	Criptorquidismo	Hipospádia	Cancro Prostata	Cancro Testicular	Cancro Mama	Endometriose	Cancro Tiróide	Cancro Ovário	C. Páncreas				
00-01	8	2											10
01-04	15	16											31
05-09	6	10											16
10-14	13	6											19
15-19	2			1									3
20-24	4			1							1		6
25-29						2					3		5
30-34	1			1	7	1					2		13
35-39					15	1					1		21
40-44	1			1	25	2					1		33
45-49	1				36	1					6		50
50-54					40	1							43
55-59					37						4		57
60-64					74	1					10		101
65-69					43						4		88
70-74	1				50						6		111
75-79		1			54						5		124
80-84					25						5		58
85+					16							4	39
Total	52	35	160	4	422	9	10	48	88				828

NOTAS