

I Fórum Multidisciplinar sobre Ciência, Meio Ambiente e Câncer

DATA: 25 e 26 de junho de 2004

LOCAL: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
PRAÇA DA CRUZ VERMELHA, 23/8º andar - RIO DE JANEIRO

PRESIDENTE DO FÓRUM:

Dr. José Gomes Temporão

ORGANIZAÇÃO:

Núcleo de Desenvolvimento Tecnológico e Terapêutico. HC-I/INCA

Dr. José Antônio de Oliveira

Prof. Pedro Carvalho

Dra. Raquel C. Maia

Dra. Regina M. Ferreira

COMISSÃO CIENTÍFICA

Dra. Raquel C. Maia

Dr. José Antônio de Oliveira

Prof. Pedro Carvalho

Dra. Regina Ferreira

Dra. Gulnar Mendonça

Dr. José Luiz Martino

Dra. Silvana Rubano

Dr. Luiz Claudio Thuler

COMISSÃO EXECUTIVA

Dr. José Gomes Temporão- Diretor Geral do INCA

Dra. Rita Byington- Diretora do HC-I/INCA

Dra. Gulnar Mendonça- Coordenadora da COMPREV/INCA

Dra. Sheila P. S. Souza- Coordenadora da CEDC/INCA.

Dra. Maria Kadma Carriço- Coordenadora de Clínicas Oncológicas-HC-I/INCA

Jornalista Maria Marques- Coordenadora da Divisão de Comunicação Social/INCA

OBJETIVOS

- Estimular a discussão sobre as diversas fontes de carcinógenos no meio ambiente.
- Incentivar a criação de grupos de trabalho multi-institucionais.
- Fortalecer o intercâmbio entre diferentes grupos de trabalhos sobre meio ambiente, estilo de vida e câncer.
- Divulgar atividades sobre pesquisas em andamento e estimular o planejamento de novos estudos.
- Estimular a articulação de projetos capazes de orientar a formação de políticas públicas para prevenção e controle do câncer.

Apresentação

O câncer é uma doença multifatorial com uma importante interação entre genes, estilo de vida e meio ambiente, que podem atuar de forma combinada. Diversas exposições endógenas e exógenas podem levar direta ou indiretamente a mutações ou aumentar a probabilidade desses eventos e o desenvolvimento do câncer. Incluídos nesta lista estão as radiações ionizantes, os produtos químicos genotóxicos, os vírus, os fatores dietéticos e os campos eletromagnéticos. Em alguns casos, como no câncer de pulmão e sua relação com agentes carcinogênicos do tabaco não existem controvérsias. Entretanto, a conexão entre outros fatores causais e o câncer não está completamente esclarecida.

Uma série de variações em genes herdados pode indiretamente modificar o risco de desenvolver câncer. Estas alterações genéticas influenciam os mecanismos biológicos voltados para a detoxificação de carcinógenos ou reparo do DNA. Por outro lado, o risco do desenvolvimento do câncer também poderia ser modificado por outros fatores, particularmente mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares.

Sabendo-se que os indivíduos são muitas vezes expostos involuntariamente a diversas fontes de carcinógenos, estas exposições poderiam ser mais facilmente evitadas através da legislação, controle e medidas de esclarecimento à população.

O Instituto Nacional de Câncer tem como uma de suas missões contribuir para a difusão da informação e educação em políticas de prevenção de câncer através de ações que incentivem a pesquisa e a formação profissional.

A proposta de organização do I Fórum Multidisciplinar sobre Ciência, Meio Ambiente e Câncer visa o intercâmbio de informações entre os profissionais de diversas entidades científicas e representantes de órgãos e entidades governamentais e não governamentais de forma a fomentar uma ampla discussão em torno de temas relevantes para o melhor conhecimento sobre a relação entre o câncer e o meio ambiente.

José Gomes Temporão

Diretor Geral do Instituto Nacional de Câncer

Mensagem dos Organizadores

O Núcleo de Desenvolvimento Tecnológico e Terapêutico (NDTT) foi criado no HC-I no ano de 2000, inserindo-se portanto na estrutura do INCA, sendo que os profissionais que o compõe, além das atividades assistenciais no HC-I, realizam outras tarefas como assessoria a projetos de pesquisa e organização de cursos e eventos científicos. Dentre as principais realizações podemos destacar o I Encontro de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, realizado em 27 de setembro de 2002 e o I Encontro sobre Estatística e Epidemiologia na Análise de Dados Hospitalares de Câncer, no dia 02 de outubro de 2002, ambos com uma considerável participação de profissionais do INCA e de outras instituições.

Em nossas reuniões, sempre com o intuito de criar e elaborar eventos de vanguarda e de real interesse, numa das primeiras reuniões deste ano, surgiu por parte do Dr. José Antônio de Oliveira, a idéia de um tema associado ao câncer: o meio ambiente, que foi prontamente endossada por todos os integrantes do NDTT.

A partir de então a idéia foi amadurecida, e materializada com a organização de um evento, o I Fórum de Ciência, Meio Ambiente e Câncer, que envolve um naipe de palestrantes, profissionais especializados e de diferentes áreas que estarão apresentando assuntos de expressivo interesse para a comunidade científica, e que terá como ponto principal de destaque o desfecho: câncer.

Vale ressaltar que, embora este seja o I Fórum, no ano de 1992, a Divisão de Epidemiologia do Hospital do Câncer (hoje INCA), promoveu um evento em que foram abordados temas relevantes, associados ao meio ambiente e câncer, com palestras de excelente nível.

Creemos que este Fórum proporcionará a todos nós a possibilidade de uma ampla discussão em torno de temas relevantes e a viabilidade de desenvolvimento de projetos inter-institucionais, considerando a gama de profissionais e instituições participantes.

Nossas boas vindas a todos,

Dr. José Antônio de Oliveira

Prof. Pedro Carvalho

Dra. Regina M. Ferreira

Dra. Raquel C. Maia

Núcleo de Desenvolvimento Tecnológico e Terapêutico (NDTT)

Qual é o alcance do conceito 'estilo de vida' em Promoção de Saúde e Prevenção do Câncer?

Luis David Castiel
Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ
castiel@ensp.fiocruz.br

O termo promoção de saúde (PS) é geralmente usado para descrever atividades específicas dirigidas a metas particulares, com uma forte ênfase na gestão racional da saúde das populações. A maior ênfase da retórica promocional da saúde está em estimular a 'saúde positiva', prevenir doenças mais do que tratá-las, desenvolver indicadores de desempenho baseados em objetivos específicos, o uso da mídia para 'colocar no mercado' comportamentos e atitudes (estilos de vida) saudáveis, o foco no trabalho com comunidades para estimular a respectiva participação nas proposições com vistas a desenvolver ambientes saudáveis e, também, diminuir os crescentes gastos na assistência à saúde (Lupton, 1995). Por sua vez, o respectivo controle dos comportamentos de risco de câncer - relacionados ao dito 'estilo de vida' - tende a seguir a mesma racionalidade, sendo, muitas vezes, apresentado como algo ligado à esfera privada, da responsabilidade dos indivíduos, colocada em termos de escolhas volitivas. As respectivas propostas educacionais em saúde visam atingir mudanças nesta dimensão.

Em geral, discussões conceituais sobre PS tendem à inconclusão, pois suas atividades transitam sobre terrenos teóricos de difícil compatibilização: paternalismo X 'participacionismo'; individual X coletivo e com enfoques políticos que variam ao longo destes dois eixos: desde conservadores, passando por reformistas até propostas mais radicais (Beattie, 1991). Em outras palavras, cada tipo de PS está centrada em uma determinada perspectiva acerca do que deve ser uma 'boa' sociedade (Seedhouse, 1997) e do que seria a natureza/condição humana. Ora, 'boa sociedade' pode ser concebida de diferentes formas, conforme distintas vias filosóficas/sócio-políticas. Ser humano, da mesma forma, pode ser delimitado a partir de variadas óticas, por vezes discordantes.

Para as propostas mais conservadoras de promoção de saúde, parece haver um problema crucial. Proposições comportamentais e cognitivistas costumam definir condição/natureza humana de modo a alterar condutas não saudáveis para participarem da 'boa sociedade' que deveria ser ao mesmo tempo produtiva, competitiva e consumidora no mundo das economias globalizadas. Há muitos estímulos a condutas com traços compulsivos que afetam a saúde das pessoas, que ao mesmo tempo devem ser comedidas em seus estilos de vida. Os indivíduos modernos têm a árdua tarefa de buscar recursos para compensar a solidão e a carência do espírito de comunalidade que marcam as relações nas sociedades ocidentais contemporâneas.

Para Lupton (1995), na PS, mais especificamente na abordagem educacional dos comportamentos em saúde, empregam-se modelos instrumentais, 'operativos' que se tornam prescritivos, com vistas a intervenções. Parece haver uma falta de teoria unificada para a PS. O uso da 'teoria' em PS tende a ser empregado para explicar vínculos entre atitudes e comportamentos, adotando um modelo causal mais do que tentando construir uma epistemologia da saúde pública.

Nos dias de hoje, 'estilo de vida' (EV) é uma concepção consagrada em vários âmbitos da vida contemporânea. Pode-se perceber sua presença constante nos meios de comunicação de massa e na publicidade, elementos centrais da moderna cultura individualista do consumo. Nos domínios da medicina, da saúde pública e da PS, é constante a utilização desta expressão. Nestes campos, EV se institui como uma macrocategoria central em várias explicações acadêmicas sobre processos de adoecimento nas quais a conduta humana, ao assumir uma concepção racional, volitiva, atua como fator de risco.

Na literatura médico-epidemiológica, há uma visível inclinação a focar padrões comportamentais individuais como sendo responsáveis pela saúde. Estas condutas são destituídas de significados culturais ao serem recortadas de seus contextos e das relações sociais. O EV seria, via de regra, um 'estilo de risco', conceptualizado como uma

pré-patologia. Então, são medidos os fatores de risco comportamentais dos indivíduos para servir ao planejamento de ações de saúde pública.

Cabe aqui um breve comentário sobre as origens da categoria EV. Está registrada nas teorias sociológicas clássicas como componente da estratificação social ao enfatizar a importância do conceito na evolução e manutenção de status dos grupos. (Backett & Davison, 1995) Para Weber, o EV era mais do que uma função da classe social determinada economicamente. Tratava-se de uma concepção totalizante que incluía renda, ocupação, educação, status. Weber não encarava as vicissitudes na vida como resultantes apenas de acasos, e sim em função das oportunidades que o indivíduo tinha a partir de sua situação social. As oportunidades e as escolhas na vida de cada um seriam socialmente determinadas. (Cockerham et al, 1997)

Para Giddens (1991), um EV pode ser entendido como um conjunto relativamente integrado de práticas individuais que tanto estão voltadas para necessidades utilitárias como, ao mesmo tempo conformam narrativas identitárias próprias. Além do 'como agir', referem-se a 'quem ser'. Consistem em ações aparentemente automáticas relativas a hábitos de comer, vestir-se, formas de morar, modo de deslocar-se espacialmente, lugares a frequentar etc. Mas, o EV não costuma estar acessível a consumidores falhos: depende das possibilidades de acesso e de aquisição à variedade de opções disponíveis (Giddens, 1991).

Aqui, estudos epidemiológicos, ao mesmo tempo em que se preocupam em estudar riscos à saúde, tendem a reforçar dois aspectos imbricados: 1) a moralização dos 'estilos arriscados de vida' que envolvem elevações de risco - correr riscos em função de comportamentos de pessoas e grupos e dos correspondentes 'estilos de vida' desregrados pode veicular conotações ligadas aos terrenos do 'pecado' ou da 'fraqueza de caráter'. O discurso do risco enfatiza a perspectiva racional (sendo racional é aquele que se orienta por estatísticas disponíveis de probabilidade ao tomar suas decisões) como expressão do puritanismo (comedimento, auto-controle, temperança, prudência); 2) a responsabilização individual: o foco voltado para o controle comportamental individual não enfatiza a busca de transformações de aspectos macro-sociais que estimulam condutas chamadas de risco (Alcades, 2003).

Para Featherstone (1995), é preciso desenvolver uma abordagem que vá além da perspectiva de EV equivaler basicamente a padrão de consumo, manipulado pela chamada cultura de consumo de massa. Ou então que consista em uma categoria bem demarcada, com um domínio autônomo. Neste caso, o conceito de habitus de Bourdieu (1989) permitiria melhor entendimento. Descreve as disposições determinantes dos gostos que definem cada grupo social. Inclui: elementos inconscientes, padrões classificatórios, predileções (explícitas ou não) relativas à idéia que o indivíduo faz de seus gostos e escolhas estéticas - arte, comida, bebida, indumentária, entretenimento etc., e de sua validade e valorização social. Mais ainda: está encarnado na própria apresentação corporal de si mesmo - forma e relação com o próprio corpo, fisionomia, postura, linguajar, padrões discursivos, modos de gesticular, andar, sentar, comer, beber, etc. Cada grupo, classe e fração possui um habitus/EV próprio (Featherstone, 1995).

Não é objetivo deste texto desenvolver a complexa temática relativa à discussão do EV como expressão de autonomia. O tópico 'autonomia', caro aos terrenos bioéticos principialistas, mas que se estende por âmbitos políticos e sociais, tem um significado mais abrangente que diz respeito à capacidade humana de produzir as leis para a própria auto-gestão e, também, compartilhá-las com os demais humanos. Há diversas tradições filosóficas abordando o problema.

Cabe ainda mencionar a polissemia que 'autonomia' sofre. Refere-se a conceitos que expressam idéias que englobam privacidade, vontade, auto-suficiência, autocontrole, liberdade de escolha, auto-governo (com responsabilidade pela escolha). É preciso distinguir a 'autonomia' em termos de pessoa/ações, graus e condições de autonomia (intencionalidade, compreensão, ausência de controles externos). Parece impossível pensar em autonomia abstratamente em termos dicotômicos. Sentidos relacionados à autonomia dependem do entendimento vigente sobre a pessoa - em termos absolutos ou relativos. Importa enfatizar que a noção de autonomia está vinculada à idéia de ser humano/sujeito que se tem, de forma a delimitar: 'quanto' se é determinado biologicamente/geneticamente ('natureza humana'), 'quanto' se é construído nas relações sociais, em termos situados historicamente ('condição humana'). Via de regra, as concepções da PS em relação ao comportamento humano não se definem com a clareza necessária diante do dilema 'livre-arbítrio X determinismo'.

Uma crítica comum ao conceito 'EV' (e também à noção de 'autonomia') é referente a seu emprego em contextos de miséria e aplicado a grupos sociais onde as margens de escolha praticamente inexistem. Muitas pessoas não elegem 'estilos' para levar suas vidas. Não há opções disponíveis. Na verdade, nestas circunstâncias, o que há são estratégias possíveis de sobrevivência, muitas vezes sem margem de escolhas.

As propostas hegemônicas da saúde promocional se orientam por uma ciência epidemiológica que costuma reduzir a realidade da saúde ao individual e à visão ontológica da doença, ao universo dos fenômenos empiricamente observáveis e ao registro unidimensional de uma ordem mecanicamente articulada por leis determinísticas (Breilh, 2003). Para ultrapassar tais leituras, vale destacar os estudos desenvolvidos por Frohlich e associados (1999, 2001, 2002) que procuram considerar de modo ampliado as relações entre contexto e padrões de adoecimento. Neste sentido, desenvolvem o promissor conceito de "estilos de vida coletivos".

Os EV coletivos emergiriam a partir de uma concepção recursiva da relação entre estrutura social e práticas sociais dos agentes que produzem e reproduzem gostos, valores e comportamentos. Seria a expressão de um modo compartilhado de se relacionar e atuar em dado ambiente - uma forma de meta-estilo de vida. (Frohlich et al, 2001). Os EV coletivos refletiriam os contextos onde vivem as pessoas através das suas relações com elementos do local, levando em conta que as ações do indivíduo guardam semelhanças com as dos demais em termos de suas práticas sociais. Ao mesmo tempo, os EV coletivos não apenas incluiriam comportamentos de saúde, mas também tentam reconhecer que tais condutas podem ocorrer em contingências sociais que diferem entre indivíduos. A ênfase se dirige às formas complexas de interação entre comportamento individual, comportamento coletivo e conjuntos de recursos existentes nas comunidades.

Os referidos autores utilizaram este enfoque para desenvolver estudos sobre tabagismo em pré-adolescentes em quatro comunidades de Quebec, no Canadá. Os EV coletivos procuram integrar a situação socioeconômica, os recursos das comunidades em relação ao tabagismo e as práticas sociais das pessoas diante do hábito de fumar. Entre outras observações, consideram a necessidade dos programas educativos integrarem os significados locais do tabagismo às estratégias para reduzi-lo (Frohlich et al, 2002)

No campo da saúde, EV é uma categoria onipresente nos terrenos da promoção, prevenção e da pesquisa das relações entre aspectos socioculturais e a saúde. Entendimentos descontextualizados do estilo de vida em seu formato individualista são insuficientes para representar satisfatoriamente as determinações e intermediações envolvidas nas questões que se relacionam com comportamentos de risco no nível individual e medidas de promoção e prevenção em termos populacionais.

Infelizmente, a saúde promocional, em suas formulações científicas hegemônicas, não costuma dedicar a necessária atenção em relação a dimensões socioculturais cruciais e a questões relativas a seus fundamentos filosóficos. Como consequência, sofre de graves tensões teóricas que as fragilizam grandemente. O mesmo ambiente sociocultural que cria condições coletivas propícias de adesão obsedante a EV 'insalubres' atua de modo dissociativo ao exortar moralmente os indivíduos que tenham comportamentos de comedimento, temperança, prudência e adotem EV saudáveis.

Sob o prisma político, a PS falha em explicar a relação do livre arbítrio com o determinismo, nem a concepção de 'boa sociedade' nem do que possa ser a condição humana - quanto se é livre (autônomo) ou se é socialmente determinado? Mas o que é ser livre? Livre para se competir e consumir no livre mercado? Livre das injunções econômicas para recusar, sem prejuízos, encaminhamentos em relação a necessidades sociais e poder escolher trajetórias alternativas?

Apesar de suas evidentes limitações, este exercício crítico da categoria EV visa ampliar significados do, via de regra, restrito debate teórico sobre as propostas de PS. Talvez assim seja possível cogitar em outras perspectivas capazes de superar entendimentos teóricos precários dos processos saúde/doença/cuidado/prevenção. Infelizmente, estes enfoques também participam da manutenção da iníqua situação de saúde de grandes contingentes populacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcades P. Epidemiologists need to shatter the myth of a risk-free life. 2003. Available from: www.ph.ucla.edu/epi/bioter/shattermyth.html
- Backett K, Davison C. Lifecourse and lifestyle: the social and cultural location of health behaviours. *Soc Sci Med* 1995;40:629-38.
- Beattie A. Knowledge and control in health promotion: a test case for social policy and social theory. In: Gabe J, Calnan M, Bury M, editors. *The sociology of the health service*. London: Routledge; 1991. p. 162-202.
- Bourdieu P. *O poder simbólico*. Lisboa: Difel; 1989.
- Breilh J. *Epidemiologia crítica. Ciência emancipatória e interculturalidad*. Buenos Aires: Lugar editorial; 2003.
- Cockerham WC, Rutten A, Abel T. Conceptualizing contemporary health lifestyles: moving beyond Weber. *Soc Q* 1997;38:321-42.
- Featherstone M. *Cultura de consumo e pós modernismo*. São Paulo: Studio Nobel; 1995.

- Frohlich KL, Corin E, Potvin L. A theoretical proposal for the relationship between context and disease. *Soc Health Illness* 2001;23(6):776-97.
- Frohlich KL, Potvin L. Health promotion through the lens of population health: toward a salutogenic setting. *Crit Public Health* 1999;9(3):211-22.
- Frohlich KL, Potvin L, Chabot P, Corin E. A theoretical and empirical analysis of context: neighbourhoods, smoking and youth. *Soc Sci Med* 2002;54:1401-17.
- Giddens A. *Modernity and self-identity. Self and society in the late modern age.* Cambridge: Polity Press; 1991.
- Lupton D. *The imperative of health. Public health and the regulated body.* London: Sage; 1995.
- Seedhouse D. *Health promotion. Philosophy, prejudice and practice.* New York: John Wiley and Sons; 1997.

Estresse, Imunologia e Câncer

Profa. Vivian M. Rumjanek
Laboratório de Imunologia Tumoral, Departamento de Bioquímica Médica,
Universidade Federal do Rio de Janeiro
E-mail: vivian@bioqmed.com.br

Nem todos os indivíduos expostos a agentes mutagênicos desenvolvem câncer. Para isso contribuem várias características individuais, incluindo aspectos genéticos e comportamentais. A resposta de estresse é uma resposta fisiológica, adaptativa, do organismo a alterações ou mudanças, normalmente ativada em situações de ameaça. Existem várias evidências de que a resposta ao estresse pode produzir mudanças imunológicas adversas que podem resultar em uma incidência aumentada de doenças infecciosas e doenças malignas.

Considerando-se que 15% dos cânceres são decorrentes de agentes infecciosos, a resposta imune a esses agentes desempenha um papel fundamental na vigilância anti-tumoral. No entanto, mesmo depois de instalado um tumor, independente do mecanismo carcinogênico, o sistema imunológico é capaz de modular o crescimento tumoral e o desenvolvimento de metástases. Um tipo celular presente no sistema imune, as células NK (do inglês natural killer), desempenha uma atividade primordial na inibição das metástases, e foi estudado por nós em pacientes sofrendo de câncer de mama. Foi demonstrado que mulheres deprimidas e sob o estresse da doença apresentavam uma atividade NK muito baixa, ao passo que aquelas capazes de enfrentar o estresse através de várias técnicas, inclusive relaxamento, conseguiram não só manter o nível de atividade NK, mas elevá-los acima daqueles da população normal.

Os novos avanços no conhecimento sobre as interações entre estresse, sistema imunológico e as respostas neuro-hormonais podem explicar como as tentativas conscientes de ajustar a resposta ao estresse são capazes de afetar o desenvolvimento de um tumor.

Genética e Câncer

Prof. Hector Seuanez

Divisão de Genética - Coordenação de Pesquisa-INCA

E-mail: hseuanez@inca.gov.br

O desenvolvimento da Genética, a níveis citológico e molecular, permitiu a identificação de seqüências de DNA, cromossomos, rearranjos (cromossômicos e/ou gênicos) e proteínas associadas às patologias tumorais. Estes componentes de nosso genoma (ou da expressão de nosso genoma no caso das proteínas) receberam o nome genérico de "marcadores", já que eles permitem caracterizar doenças tumorais dentro de subgrupos diferentes, aperfeiçoar os diagnósticos, monitorizar os tratamentos e realizar estimativas de valor prognóstico. O primeiro marcador encontrado foi o chamado "cromossomo de Filadélfia" em pacientes com leucemia mielóide crônica. Este pequeno cromossomo é um produto de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 que resulta na formação de um gene chamado BCR-ABL, cuja atividade de cinase ativa a proliferação celular. Técnicas de biologia molecular mostraram que este gene é quimérico, formado por um fragmento do gene BCR (do cromossomo 22) justaposto a outro fragmento do oncogene ABL (do cromossomo 9) e que as regiões de quebra/fusão ocorrem em regiões claramente definidas. A presença deste gene, demonstrada por técnicas de RT-PCR (amplificação pela reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa) permitiu um diagnóstico preciso da leucemia mielóide crônica e a quantificação dos transcritos deste gene quimérico permite avaliar a carga tumoral dos pacientes e, deste modo, monitorar os tratamentos. Por outro lado, as técnicas cito-moleculares de hibridização *in situ* com fluorescência permitem visualizar estes rearranjos gênicos a nível citológico em um simples esfregaço de medula sem necessidade de estabelecer culturas celulares. Os estudos moleculares também mostraram que o cromossomo de Filadélfia podia estar presente em outras leucemias, como a leucemia linfóide aguda e a leucemia neutrofilica. Porém, em cada uma destas entidades, as quebras dentro do gene BCR ocorriam em diferentes regiões àquelas da leucemia mielóide crônica.

O descobrimento de marcadores tumorais tem sido espetacularmente importante nas leucemias agudas, já que estas doenças podem ser caracterizadas por seu grau de maturação citológica mediante identificação de marcadores protéicos com uma bateria de anticorpos monoclonais, o que mostrou padrões imunofenotípicos próprios para cada malignidade. Assim mesmo, a presença de alguns rearranjos cromossômicos tem permitido orientar condutas terapêuticas em vista das respostas, favoráveis ou não, a determinados tratamentos. Este é o caso da translocação entre os cromossomos 15 e 17, que pode estar presente (ou não) nas leucemias mielóides agudas. Sua presença é fortemente associada a uma boa resposta ao tratamento com o ácido all-trans-retinoico. Nas leucemias agudas linfóides, as técnicas de biologia molecular têm permitido identificar a origem clonal destas malignidades, já que as leucemias linfóides T apresentam rearranjos clonais do gene do receptor de células T e as leucemias linfóide B apresentam rearranjos clonais dos genes das imunoglobulinas. Os rearranjos clonais destes genes são conseqüência da expansão tumoral de uma única célula onde ocorreu um tipo particular de rearranjo. Normalmente, nos processos de maturação das células T e B, muitos tipos diferentes de rearranjos são produzidos, de modo tal que numa pessoa normal co-existem vários tipos celulares caracterizados por uma multiplicidade de rearranjos destes genes. Nos processos tumorais, pelo contrário, onde um clone celular é dominante, a presença de um determinado rearranjo gênico será também dominante.

Nos tumores sólidos, a identificação de genes associados aos processos tumorais tem sido muito importante para implementar programas de aconselhamento genético em Câncer. No Instituto Nacional de Câncer, em 1999, foi iniciado um programamutidisciplinar assistencial de aconselhamento genético em câncer hereditário de mama/ovário, com a participação de pesquisadores da Divisão de Genética, oncologistas clínicos, cirurgiões, enfermeiras,

assistentes sociais e psicólogos. Na realidade, somente em 5% a 10% das pacientes afetadas existe um componente hereditário, que é responsável pelo aparecimento destes malignidades em vários membros de uma mesma família. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 têm sido identificadas como responsáveis pelo aparecimento de câncer familiar de mama/ovário, e a identificação destas mutações por seqüenciamento de DNA permite identificar portadoras sadias nas famílias das mulheres afetadas. Certamente a prevenção do câncer de mama/ovário nestas portadoras deverá ser muito mais rigoroso que nas mulheres não portadoras, sendo que em alguns países, até procedimentos radicais são utilizados.

De modo semelhante, outro tumor sólido de grande importância, como o retinoblastoma, pode ser estudado por técnicas cito-moleculares. No Instituto Nacional de Câncer, o grupo de Aconselhamento Genético formado por pesquisadores da Divisão de Genética, pediatras e patologistas criou um programa de Aconselhamento Genético em retinoblastoma. Esta malignidade, que pode ser de apresentação esporádica ou familiar, deve-se à presença de duas mutações que afetam ambos os alelos do gene RB1. Nos casos familiares, uma primeira mutação é constitucional e presente em todas as células do organismo, sendo transmitida de forma hereditária. A segunda mutação, afetando o outro alelo do gene RB1, quando ocorre nos retinoblastos, é responsável pelo retinoblastoma. Nos casos esporádicos, as duas mutações são geralmente somáticas, ocorrendo nos retinoblastos. Porém, é importante destacar que um caso esporádico também pode corresponder ao primeiro caso detectado de um retinoblastoma familiar. Neste caso, o afetado teria uma mutação constitucional de novo e outra somática. É importante destacar que, nos casos de retinoblastoma familiar, onde a presença de mutações constitucionais é demonstrada, o estudo dos membros da família deve ser feito. Os portadores da mutação do gene RB1 devem ser vigiados freqüentemente em vista do possível aparecimento de retinoblastoma.

Várias outras entidades tumorais apresentam genes alvo cujas alterações estruturais e/ou funcionais são associadas à aparição de tumores. As modernas técnicas de biologia molecular, como a análise da expressão de genes por micro-arrays, abrem agora novas perspectivas para a caracterização destas entidades e para a implantação de novas terapias.

Mecanismos de Mutagênese e Carcinogênese Ambiental

Profa. Lucía Regina Ribeiro, Curso de Pós-Graduação em Patologia-Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP-SP

E-mail: iribeiro@mais.sul.com.br

Os mecanismos de mutagênese e carcinogênese parecem estar intrinsecamente ligados, uma vez que a mutação é uma conseqüência do dano no DNA, e este pode ser o estágio inicial no processo pelo qual a maioria dos carcinógenos químicos ambientais inicia a formação do tumor. O vínculo entre agentes químicos e a molécula de DNA se dá pela formação de ligações covalentes denominadas adutos, os quais podem ser responsáveis por mutações em genes críticos para a carcinogênese se o reparo do DNA não ocorrer antes da divisão celular. Os estudos sobre a carcinogênese ambiental mostraram que, durante os seus três estágios (iniciação, promoção e progressão), ocorre um acúmulo de mutações no DNA celular, incluindo alterações genéticas, como translocações e inversões (permitem que um proto-oncogene seja inserido próximo ou fusionado a um gene freqüentemente transcrito, levando a sua expressão aumentada e/ou produção de proteínas aberrantes), deleções (têm importância oncogênica quando envolvem genes supressores do crescimento celular), ampliações (levam à expressão exacerbada de proteínas estruturalmente preservadas), mutações puntiformes como substituição e inserção de pares de base (causam produção de proteínas estrutural e funcionalmente aberrantes), inserção de DNA viral (inserem oncogenes virais no genoma humano). O produto de tais oncogenes pode estimular ou inibir proto-oncogenes e genes supressores de tumor que garantem a ordem dos eventos do ciclo de divisão celular, nos que consertam eventuais erros na replicação do material genético ou nos que promovem e mantêm o estado de diferenciação celular. A proliferação das células normais é regulada de modo inibitório pelas proteínas codificadas pela expressão dos genes supressores de tumores e de modo estimulatório pelas proteínas codificadas pela expressão dos proto-oncogenes. Além dos proto-oncogenes e dos genes supressores de tumores (anti-oncogenes), os genes que condicionam a morte celular programada (apoptose), a mobilidade celular e a produção de fatores do crescimento estão também envolvidas no processo de oncogênese. As neoplasias decorrem da perda ou inativação (por mutação ou por herança de uma cópia defeituosa) de ambas as cópias dos genes supressores de tumores (mutação recessiva), freqüentemente associados à hiperativação de uma das duas cópias dos proto-oncogenes (mutação dominante). Serão discutidos os papéis dos produtos das alterações gênicas que interferem na regulação do ciclo celular pelas ciclinas e suas quinases associadas (CDKs), tais como as proteínas: p21, p27, p57, p53, MDM2, E2F e Rb. Serão também discutidos os papéis de alguns dos principais oncogenes tais como c-Sis (fator de crescimento derivado de plaquetas - PDGF), Hst1 (fator de crescimento fibroblástico - TGF), er-B1, er-B2 e er-B3 (receptores para fatores de crescimento epidérmicos), Fms (receptor para fator de estimulação de colônias (CSF), Ras e c-Abl (transdutores de sinal) c-Myc, N-myc e L-myc (ativação de transcrição) e dos genes supressores de tumor tais como BRCA1, BRCA2, Rb, APC, WT-1 e p53) no processo de carcinogênese.

Apoio CNPq

Modulação da Suscetibilidade ao Câncer: Interação Entre Polimorfismos Genéticos e Fatores Ambientais

Profa. Dra. Andréa Regina Baptista Rossit

FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP / SÃO JOSÉ DO RIO PRETO, SP. andrea@famerp.br (palestrante)

Profa. Dra. Nívea Dulce Tedeschi Conforti Froes

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, LETRAS E CIÊNCIAS EXATAS DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - UNESP.

Estima-se que grande parte das neoplasias resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais, sendo a contribuição exclusivamente genética responsável por apenas 5% de todos os tumores. A fração restante pode ser atribuída a fatores ambientais que atuam em conjunto com a suscetibilidade genética. Alguns indivíduos ou subgrupos podem apresentar risco aumentado de desenvolver o câncer devido às diferenças no biometabolismo e ainda à capacidade diferencial de reparo do DNA. O estudo das variações na capacidade de metabolização de xenobióticos já identificou inúmeros polimorfismos genéticos, sendo a maioria desses de relevância clínica, como aqueles dos genes GSTM1, GSTT1, CYP1A1 e CYP2E1. Por outro lado, a avaliação das variantes polimórficas relacionadas à eficiência de reparo do DNA é mais recente, merecendo destaque os polimorfismos dos genes XRCC1 e XRCC3, entre outros. Nesse contexto, apesar de alguns modelos de interação gene-ambiente apresentarem-se claros, outros guardam controvérsia entre as diferentes populações já pesquisadas. Estudos subsequentes deverão fornecer subsídios adicionais para o melhor entendimento do papel dos genes "biometabolizadores" e daqueles cujos produtos estão envolvidos nas diferentes vias de reparo do DNA na carcinogênese humana.

O papel da Epidemiologia na Quantificação do Risco de Desenvolver Câncer

Luiz Claudio Thuler (Instituto Nacional de Câncer / Ministério da Saúde)

E-mail: lthuler@inca.gov.br

A existência de inúmeras e diversificadas definições de Epidemiologia nos conduzem ao raciocínio de que nenhuma delas é, per se, satisfatória. Etimologicamente, o termo epidemiologia deriva de *epidemeion* (visitar), palavra utilizada por Hipócrates, na Escola de Cós, há 2.400 anos, para vincular a perspectiva comunitária à compreensão das enfermidades. Outros consideram a origem da palavra a partir dos radicais *epi* = sobre, *demo* = povo e *logos* = estudo, significando o estudo de todas as ocorrências que podem afetar a população como um todo.

Alheia à multiplicidade de definições, a Epidemiologia vem, nos últimos anos, assumindo um papel cada vez mais expressivo na área da saúde, deixando de ser a ciência das grandes epidemias para também se ocupar dos agravos à saúde que possam acometer a coletividade humana, procurando disponibilizar ferramentas que permitam descrevê-los, interpretá-los e monitorá-los, além de contribuir para a avaliação das ações porventura desencadeadas a partir das informações geradas. É por meio da Epidemiologia que se pode dispor de informações sobre as formas de adoecimento e morte das populações humanas e suas variações, além de se estabelecer a eficácia dos tratamentos efetuados. Ao utilizar conceitos e informações epidemiológicas, o profissional da área da saúde pode, por exemplo, estabelecer a associação entre fatores de risco ou de proteção e determinados agravos à saúde, identificar populações expostas a esses fatores e definir ações dirigidas à prevenção ou detecção precoce de doenças.

Especificamente na área de oncologia, estudos epidemiológicos indicam que fatores ambientais possam estar associados ao desenvolvimento de até 70% a 90% dos casos desse câncer. Entretanto, somente alguns desses fatores são bem conhecidos na atualidade. Por exemplo, não se discute a associação entre o desenvolvimento de câncer e a exposição a cigarros, álcool, radiação ionizante, algumas drogas, carcinógenos ocupacionais (como asbestos) e alguns vírus (como o da hepatite B, da leucemia de células T e o papiloma). Mas no dia a dia um grande número de estudos apresenta novos fatores de risco, muitas vezes com resultados conflitantes com aqueles descritos em estudos prévios, trazendo à tona uma questão medular: em que acreditar?

Muitos fatores são conhecidos na atualidade. Por exemplo, há estudos que apontam para uma associação estatisticamente significativa entre a exposição residencial ao radônio e o desenvolvimento do câncer de pulmão enquanto outros rejeitam essa associação. A presença de metabólitos do DDT no sangue, tida inicialmente como associada a um risco aumentado de desenvolver câncer de mama, não se confirmou em estudos subseqüentes. Outros exemplos de associações que foram encontradas inicialmente, mas não confirmadas posteriormente, incluem a associação entre reserpina e câncer de mama e aquela entre irradiação eletromagnética e câncer de cérebro. Uma espécie de "pêndulo da verdade" vai e volta, gerando incertezas. E porque isso acontece?

A questão fundamental gira em torno da real natureza dos estudos epidemiológicos. Não há dúvidas de que o instrumento epidemiológico mais poderoso para o estabelecimento de associações causais é o ensaio clínico aleatorizado. Padrão para a pesquisa com novas drogas, sua realização é, geralmente, proibitiva para a avaliação dos riscos, devido, principalmente, aos elevados custos associados ao tempo para sua realização e ao grande número de pessoas necessário para a detecção de resultados significativos, além de problemas éticos que impedem que seja usado para testar hipóteses etiológicas. Tudo isso tem levado os pesquisadores a optarem por estratégias observacionais, que incluem os estudos de coorte e caso-controle. Apesar de mais factíveis, esses estudos são mais susceptíveis a problemas metodológicos, vieses e confundimento.

Nesse contexto, para que uma associação causal seja aceita como verdadeira é importante que, além de cumprir os

critérios clássicos de causalidade como plausibilidade biológica, temporalidade (a causa deve preceder o efeito), força da associação (medida pelo risco relativo ou odds ratio), gradiente biológico (relação dose-resposta) e consistência entre os achados de diferentes estudos independentes (reprodutibilidade), devem ter seus aspectos metodológicos cuidadosamente analisados, o que inclui os cuidados para a prevenção dos erros aleatórios e sistemáticos (viés e confundimento).

Radioatividade Ambiental e Efeitos na Saúde

Profa. Ana Cristina de Melo Ferreira- Instituto de Radiação e Dosimetria-CNEN
E-mail: anacris@ird.gov.br

Toda a população do mundo está exposta à radioatividade natural. As principais fontes de radiação natural que contribuem para a exposição do homem são as radiações cósmicas e as fontes terrestres de radiação. Os raios cósmicos, constituídos principalmente por prótons de alta energia, incidem no topo da atmosfera e, à medida que penetram na atmosfera, interagem com núcleos dos constituintes da atmosfera terrestre, produzindo radiações de menor energia e radionuclídeos cosmogênicos, sendo que aqueles que mais contribuem para a exposição do homem são ^3H , ^7Be , ^{14}C e ^{22}Na .

As fontes terrestres de radiação são os radionuclídeos de vida longa, que existem na terra desde a sua formação, há bilhões de anos, e que ainda não decaíram substancialmente. Os radionuclídeos de ocorrência natural de origem terrestre estão presentes em todos os meios ambientais, inclusive no corpo humano. Apenas radionuclídeos com meias-vidas comparáveis à idade da terra e seus produtos de decaimento existem em quantidades significativas nestes materiais. Os mais importantes, sob o ponto de vista de exposição humana, são ^{40}K , ^{87}Rb , ^{238}U e ^{232}Th , sendo que os dois últimos, por decaimento, dão origem a uma série de outros radionuclídeos. O radionuclídeo responsável pela maior dose para a população é o ^{222}Rn , da série do ^{238}U , que, sendo um gás, pode ser exalado do solo ou de materiais de construção e ser então inalado pelas pessoas.

A dose média efetiva anual da exposição da população mundial à radiação de fontes naturais varia de 1 a 15 mSv, com média estimada em 2,4 mSv. Estas doses são muito baixas para produzirem efeitos observáveis nos seres humanos. Os efeitos da radiação só são observados em altas doses e podem ser de dois tipos, estocásticos e não-estocásticos. Efeitos não-estocásticos são aqueles para os quais existe um limiar de nível de dose acima do qual a severidade do efeito aumenta com a dose, por exemplo, a ocorrência de catarata, com limiar em torno de 2 Gy no cristalino, teratogênese em fetos, com limiar em torno de 0,1 Gy em dose aguda em fetos, eritema, esterilidade temporária ou permanente, etc. Efeitos estocásticos são aqueles que, em geral, ocorrem sem um limiar de nível de dose, mas cuja probabilidade de ocorrência, e não sua severidade, é proporcional à dose. O principal efeito estocástico associado à exposição à radiação é o câncer. A ocorrência de câncer foi associada a pessoas expostas ao fallout das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, em crianças expostas ao I-131 após o acidente de Chernobyl, além de diversos grupos de trabalhadores expostos, por exemplo, ao rádio, utilizado na fabricação de relógios.

A radioatividade natural é normalmente muito inferior aos limiares de efeitos não estocásticos e sua contribuição para o risco de efeitos estocásticos é muito pequena para ser observada. Uma exceção é a exposição ao radônio em minas, onde foram encontradas correlações significativas entre a concentração de radônio e a ocorrência de câncer em trabalhadores. Apesar da grande incerteza associada às estimativas e ao grande número de variáveis que afetam a avaliação epidemiológica, tais como tempo de exposição, idade, presença de outros agentes carcinogênicos no ar dos ambientes de trabalho, variação da concentração em diferentes ambientes e ao longo do tempo, e hábitos individuais, principalmente o fumo, estudos epidemiológicos indicam uma associação significativa do aumento do risco de câncer em função dos níveis de exposição a radônio em ambientes de mineração, tais como mineração subterrânea de carvão e de metais pesados (ouro, vanádio, nióbio, etc.), onde é comum a ocorrência de urânio associado ao bem mineral principal.

Alguns estudos recentes indicam ser possível haver um mecanismo natural de adaptação, observado em áreas de radioatividade natural elevada, no Irã, na Índia e na China. Estes estudos indicam uma maior resistência de células de sangue a uma exposição aguda, na formação de danos a cromossomos.

Conforme levantamento efetuado pelo Comitê Científico das Nações Unidas sobre os Efeitos da Radiação Atômica - UNSCEAR (1988), que descreve a radiosensibilidade das diversas espécies através da dose letal (LD_{50}), os mamíferos são apontados como a espécie de maior radiosensibilidade, seguidos das aves. Plantas superiores, répteis, anfíbios e peixes apresentam dose letal de cerca de uma ordem de grandeza superior, seguidos por crustáceos, insetos, algas e fungos. As espécies que apresentam uma maior radiorresistência são as bactérias, protozoários, moluscos e os vírus.

Efeitos Biológicos dos Campos Eletromagnéticos (CEM)

Profa. Inês E. Mattos

Departamento de Epidemiologia / Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz

E-mail: imattos@ensp.fiocruz.br

Este trabalho pretende delimitar os principais rumos que tem assumido a produção científica sobre efeitos biológicos dos CEM e as conclusões possíveis, no campo da Epidemiologia, à luz dos conhecimentos atuais sobre o tema. Em 1979, foi publicado o primeiro estudo que mencionava a possibilidade de uma associação entre exposição aos CEM de baixa frequência e ocorrência de câncer. Decorridas mais de duas décadas de intensa investigação sobre o tema, ainda não foi possível chegar a conclusões definitivas sobre essa associação. Os resultados dos estudos epidemiológicos mais recentes, desenhados com maior rigor metodológico, possibilitam, entretanto, algumas conclusões. Uma delas é a de que não pode ser afastada a hipótese da existência de associação causal entre a exposição aos CEM e a ocorrência de câncer. Os estudos epidemiológicos sobre leucemias na infância reforçam as evidências obtidas em investigações anteriores, apontando para um possível efeito da exposição prolongada a níveis elevados de CEM sobre o risco de leucemia nesse grupo etário. Mesmo considerando a heterogeneidade dos resultados desses estudos, não é provável que novas investigações venham a produzir resultados que revelem ausência de associação. Por outro lado, esses mesmos resultados indicam que, caso comprovada, a associação entre CEM e câncer talvez não seja muito elevada. É importante lembrar, entretanto, tendo em vista a diversidade de fontes de exposição existentes nas sociedades contemporâneas, que o risco atribuível dessa associação pode ser elevado.

As evidências provenientes de estudos experimentais indicavam, inicialmente, que os CEM atuariam no processo de carcinogênese através de mecanismos envolvendo a promoção tumoral ou a co-carcinogênese. A evidência experimental acumulada em um grande número de estudos que se voltaram para essa questão indica que os CEM poderiam modular uma série de processos biológicos e bioquímicos envolvidos na produção de tumores, mas a base biológica da associação ainda não está claramente definida. Recentemente, alguns estudos experimentais demonstraram um efeito genotóxico dos CEM. Esses resultados abrem novas possibilidades e perspectivas na investigação dos efeitos biológicos desses campos, para os próximos anos.

Entre os diversos fatores que contribuem para dificultar o trabalho de investigação da associação entre CEM e câncer, é importante mencionar a determinação dos parâmetros de exposição relevantes, questão de extrema complexidade e que tem sido responsabilizada por grande parte dos resultados controversos observados tanto nos estudos epidemiológicos, quanto nos experimentais.

Benzeno e Câncer

Prof. Paulo Antonio de Paiva Rebelo
Petrobrás / INCA
E-mail: prebelo@cenpes.petrobras.com.br

Estima-se que a utilização global média de benzeno é de 32 milhões de toneladas/ano, seja na síntese química de vários compostos, na indústria petroquímica e na siderurgia. Ao penetrar no organismo, 50% a 90% do benzeno inalado poderá ser absorvido. Sua concentração sanguínea atinge o máximo em alguns minutos, mas decai com a saída rápida do composto para os tecidos. Uma fração importante é expelida pelo ar e da fração retida, a maior parte se oxida diretamente e é eliminada pela urina. A fração não oxidada se fixa nas vísceras e tecidos ricos em lipídios de onde é lentamente liberado.

No benzolismo agudo, o tóxico se fixa principalmente no cérebro, levando à depressão, enquanto nos casos crônicos se encontra principalmente na medula óssea. A acumulação na medula óssea se traduz por sinais de anemia, leucopenia com neutropenia e tendência a hemorragias. No início, existe apenas diminuição da hematopoese (benzolismo latente), sem nenhuma manifestação significativa. Depois, o poder regenerativo da medula fica comprometido, a anemia e a leucopenia se agravam rapidamente e o quadro pode evoluir para degeneração e aplasia da medula óssea.

A Agencia Internacional de Pesquisa em Câncer classifica o benzeno no grupo I (suficiente evidência de carcinogênese em animais e na espécie humana).

A exposição crônica a altas concentrações pode resultar no desenvolvimento de leucemia mielóide aguda, caracterizada pelo aparecimento de células morfológicamente semelhantes aos mieloblastos. Também se suspeita da associação com mieloma múltiplo e linfoma não-Hodgkin. Têm-se encontrado aberrações cromossômicas, mesmo em indivíduos expostos a baixas concentrações.

Sugere-se a ação de múltiplos eventos citotóxicos, genéticos e epigenéticos independentes. Os metabólitos do tipo quinônicos seriam responsáveis pela ação mielotóxica. O aldeído mucônico possui ação genotóxica podendo desenvolver papel significativo no efeito carcinogênico e mielotóxico.

São mais predispostos aos efeitos tóxicos: os alcoólicos, aqueles com enfermidades hepáticas e renais, as crianças, os desnutridos, os carentes de ácido ascórbico e mulheres, em especial durante a gestação. Após uma forte acumulação, o benzeno permanece por longo período na medula, favorecendo a novas intoxicações.

O limite de exposição recomendado pela American Conference of Governmental Industrial Hygienists - ACGIH, para 2003 é de 0,5 ppm. No Brasil, foi estabelecido um Valor de Referência Tecnológico - VRT, em 1995, de 1,0ppm para a indústria química e petroquímica e de 2,5 ppm para a indústria siderúrgica. A monitoração biológica é feita através da dosagem do ácido trans-trans-mucônico na urina. A Portaria Nº 3 do Ministério do Trabalho, de março de 1982, proibiu o uso do benzeno como solvente industrial.

Embora as intoxicações graves com o benzeno tenham se reduzido bastante nos últimos anos, quando ocorrem, a letalidade é de 10% a 50%.

Exposição Ambiental e Risco de Leucemias Agudas em Lactentes: Resultados do Grupo Brasileiro para Estudo das Leucemias Infantis

Maria S. Pombo-de-Oliveira¹, Sergio Koifman² e colaboradores do Grupo Brasileiro para Estudo das Leucemias Infantis 3 1.Instituto Nacional de Câncer (Divisão de Medicina Experimental) e 2.ENSP/FIOCRUZ; mpombo@inca.gov.br; koifman@ensp.fiocruz.br

As leucemias agudas que afetam os lactentes (LAL) são biologicamente heterogêneas, mas têm uma característica comum: a quebra cromossômica e recombinação do gene MLL com vários outros genes. Investigações minuciosas em gêmeos idênticos acometidos de leucemias agudas (LAs) demonstraram que estas lesões moleculares foram adquiridas durante a embriogênese. Provavelmente, o gêmeo acometido transferiu a lesão molecular ao outro através da circulação placentária comum. Esta origem in utero também foi confirmada pelas análises retrospectivas de sangue neonatal (Gathrie cards). A taxa elevada de LAs concordantes em gêmeos monozigotos e a latência extremamente curta sugerem que recombinação do gene MLL em células progenitoras é o suficiente para dar início à leucemogênese. Estas fusões do MLL se assemelham àquelas encontrados nas leucemias mieloblásticas secundárias (s-LMA) decorrentes do uso de quimioterápicos com inibidores de topoisomerase II (topo-II). Esta semelhança induziu alguns pesquisadores a elaborarem hipóteses de que a exposição a elementos químicos in utero, pode provocar LAL através de um efeito semelhante à exposição da topo II. Atualmente, nos grupos das substâncias reconhecidas como inibidores de topo-II se incluem: os etoposídeos, metabólitos de benzeno como a benzoquinona, isoflavonas, flavonóides, ligninas, determinados medicamentos à base de vegetais, laxantes antraquinonas como sena, podofilinas, quinolonas, alguns pesticidas, fungicidas e mosquitocidas, e substâncias fenólicas ou seus metabólitos. Com base neste racional, alguns estudos moleculares do tipo caso-controle foram realizados correlacionando o perfil imunomolecular das LALs com possíveis exposições a fatores de risco ambiental. Recentemente analisamos 170 casos de LAL e 526 controles quanto aos hábitos sociais e ocorrências de doenças maternas durante a gestação destas crianças. Os dados de exposição materna foram obtidos através de entrevistas usando um questionário estruturado com questões agrupadas de acordo com a categoria supostamente classificada como de risco. A colaboração nacional permitiu que este estudo de LAL fosse realizado, pois esta leucemia é rara e estimada em 3% dos casos de LAs incidentes na infância. A busca ativa de casos baseou-se em referências a hospitais de tratamento nos diversos estados brasileiros e não em registros de base populacional. Mesmo assim, acreditamos que neste estudo estejam incluídos todos ou quase todos os casos de leucemia aguda em crianças com idade inferior a 12 meses de idade, diagnosticadas em períodos de tempo e áreas geográficas definidas. Um formulário de consentimento foi solicitado às mães, e 696 foram recrutadas. Os controles (n=526) foram selecionados de pacientes internados e não-internados nas mesmas regiões (no mesmo hospital ou em hospitais similares), servindo a mesma população. Critérios apropriados de inclusão e/ou exclusão de diagnóstico foram aplicados aos controles. O status do gene MLL foi caracterizado nas crianças com LAL através de análises moleculares com técnicas bem estabelecidas como, Southern blot, RT-PCR e FISH. Alta frequência de rearranjos do MLL (85%) e outras anormalidades cromossômicas foram detectadas nesta série de casos de LAL. Além do uso de cigarro e do álcool, poucas mães relataram exposição a inibidores topo-II conhecidos. As respostas de "sempre" comparados com "nunca" eram ligeiramente elevadas nos casos MLL+vc. Nossas análises preliminares demonstram diferenças significativas entre controles e casos, observadas para ingestão de medicamentos abortivos e hormonais (substâncias classificadas como "danosas ao DNA") nas seguintes magnitudes: dipirona [OR 1.32, IC 95%, (0.91-1.91)], metronidazol [OR 1.07, IC 95% (0.44-2.44)], amoxicilinas [OR 0.82, IC 95%, (0.32-2.11)], ciprofloxacina [OR 2.37, IC 95% (0.38-14.84)], hormônios [OR 1.89, IC 95%, (0.50-7.12)]. A associação entre exposição hormonal no primeiro trimestre (12 casos vs 4 controles) e LLA foi muito elevada e estatisticamente significante principalmente quando estratificada de acordo com o padrão do MLL. Da mesma forma, a associação com ciprofloxacina (quinolona)

foi elevada nos casos MLL^{+ve}, porém sem significância estatística (3 casos e 1 controle). Observamos também que os casos de LAL com MLL^{+ve} estão associados à exposição a pesticidas domésticos [OR 1.33, 95% CI, (0.70-2.52)]. Embora no momento não esteja claro se estas exposições específicas agem através de um efeito sobre a topo-II, os dados sugerem que exposições químicas específicas ao feto durante a gestação podem provocar fusões do gene MLL. Portanto, evidências mais convincentes, incluindo associações significativas tanto para as séries totais como os casos MLL^{+vc}, comparados com os controles, foram encontradas para as drogas que causavam danos ao DNA e para exposição a pesticidas. Os pesticidas domésticos, classificados como piritróides na sua composição química, foram usados por 28 mães dos casos. A análise destes subgrupos de exposição mostra associações altamente significativas e seletivas com a leucemia MLL^{+vc}. Esta associação é mais intensa para AML do que para ALL (OR, 4.66; 95% CI, 0.89-24.28; p0.07). Os percentuais mais elevados expostos são para MLL^{+vc} e AML.

Toxicologia e Biossegurança: Princípio e Prática

Luiz Querino de Araujo Caldas - Professor de Toxicologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ
cpuff@hospital.huap.uff.br

A Biossegurança constitui uma área de conhecimento relativamente nova, regulada em vários países no mundo por um conjunto de leis, procedimentos, ou diretrizes específicas, e voltadas ao controle e minimização de riscos advindos da prática de diferentes tecnologias, seja em laboratório ou quando aplicadas ao meio ambiente. No Brasil, a legislação de Biossegurança, criada em 1995, apesar da grande incidência de doenças ocupacionais em profissionais de saúde, engloba apenas a tecnologia de engenharia genética, estabelecendo os requisitos para o manejo de organismos geneticamente modificados. Em geral, áreas restritas de contenção de material perigoso para a saúde humana, de natureza química, física ou biológica, são destinadas à proteção daqueles que a estes se expõem. O risco inerente ao trabalho executado pressupõe a existência de substâncias ou agentes que, no ambiente de trabalho, por exposição num período determinado, poderá implicar em efeitos danosos a saúde e deve ser estimado ou calculado. Em termos de toxicidade, o risco de carcinogênicos consiste em uma avaliação qualitativa contendo a revisão de todas as informações pertinentes à resposta carcinogênica e à plausibilidade biológica de agentes potencialmente capazes de provocá-la. No ambiente ocupacional, para a identificação, caracterização e estimativa da exposição a prováveis ou reconhecidos carcinógenos, necessita-se da colaboração estreita dos setores de medicina, higiene e segurança do trabalho com vistas à antecipação, reconhecimento, avaliação e controle dos riscos ambientais para aplicação de programas de controle e prevenção desses agravos. No sentido de minimizar e/ou eliminar tais riscos, equipes multidisciplinares são formadas para elaborar "Normas e Procedimentos" que devem englobar sua atuação em caso de derrame, quebra, salpicos, preparação e reconstituição de agentes nocivos (p. ex. citostáticos); recepção, transporte e armazenamento de agentes e amostras contaminadas por produtos; adequação de instalações, tipo de material e vestuário para realização e desenvolvimentos destas tarefas. Em suma, o ambiente de trabalho deve se adaptar ao trabalhador e não o inverso.

Obesidade e Câncer

Profa. Rosely Sichieri
Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro
E-mail: sichieri@uerj.br

O crescimento da incidência do câncer tem sido relacionado a alterações nos hábitos de vida adquiridos pós-industrialização. Destaca-se nessas alterações o ganho de peso. Aceita-se que um índice de massa corporal (IMC) entre 18,5-25 kg/m² e a manutenção de peso na vida adulta sejam protetores para câncer. Os cânceres que têm consistentemente sido associados com sobrepeso são o de esôfago (adenocarcinoma), de intestino, de mama em mulheres pós-menopausa, de endométrio e de rim.

Na relação entre obesidade e câncer de mama, a maioria dos estudos tem mostrado associação negativa em mulheres pré-menopausa e consistente associação positiva nas pós-menopausa. Nas mulheres pós-menopausa o excesso de risco associado à obesidade praticamente desaparece após ajuste para os estrógenos.

Também tem sido explorada a localização de gordura. Em uma meta-análise publicada em 2002, a relação cintura:quadril (RCQ) foi fator de risco. Nas mulheres pré-menopausa, o risco sumário foi de 1,79 (95% CI = 1,22-2,62) e de 1,50 (95% CI = 1,10-2,04) para as mulheres em pós-menopausa. Contudo, nesse estudo não houve ajuste para adiposidade total. Em 2003 Harvie et al. fizeram uma análise de cinco estudos de coorte (juntas= 721705 pessoas-ano de observação) e três estudos caso-controle, que mostrou uma associação positiva entre RCQ e risco de câncer, tanto nas mulheres pré- como pós-menopausa. Após ajustamento para o IMC essa associação desapareceu para as mulheres pós-menopausa, e uma associação se fez presente nas mulheres pré-menopausa, ou seja, entre mulheres pós-menopausa a adiposidade total seria o fator de risco, mas entre mulheres pré-menopausa a localização, e não a adiposidade total, constituiria em fator de risco para câncer de mama.

Estudo realizado por Vasconcelos et al. em 2001, com 177 casos e 377 controles visitantes do Hospital do Câncer / INCA (27 eram visitantes em primeiro e segundo grau de mulheres com câncer de mama), encontrou associação negativa com o sobrepeso em mulheres pré-menopausa e ausência de associação nas pós-menopausa. Um menor variabilidade do IMC nas mulheres brasileiras poderia explicar esta ausência de associação. Nesse estudo não foram avaliadas medidas de localização de gordura, e vale salientar que tem sido evidenciado no Brasil que os indicadores de localização: circunferência de cintura isolada e a RCQ apresentam distribuições diferentes das da população americana, sendo que os pontos de corte preconizados não têm se mostrado adequados. A obesidade tem também sido relacionada com disparidades na realização de rastreamentos, sendo menos avaliados os obesos tanto para câncer de mama, quanto para câncer de intestino. Ainda, em mulheres com sobrepeso e câncer de mama o prognóstico de diferentes tratamentos tem sido pior.

Micotoxinas: Importância na alimentação (Uma revisão)

Alfredo Navarro de Andrade, Engenheiro Agrônomo
Colégio Latino-Americano de Nutrição Animal
E-mail: anavarro@redetaho.com.br

Introdução

As micotoxinas são metabólitos produzidos por fungos, especialmente por aqueles saprófitos que crescem em alimentos ou rações animais. Eles devem ter sido sempre prejudiciais ao homem e aos animais domésticos, mas até 30 anos atrás seus efeitos não tiveram a atenção necessária. Embora cogumelos venenosos sejam cuidadosamente evitados, os alimentos embolorados têm sido descartados mais por questões estéticas do que por serem nocivos à saúde. Entre 1960 e 1970 foi estabelecido que alguns metabólitos fúngicos, agora denominados MICOTOXINAS, eram responsáveis por doenças e morte em animais. Depois dos anos 70 tornou-se evidente que as micotoxinas tinham sido responsáveis por doenças e mortes em humanos e que ainda continuavam a causá-las.

Hoje, está bem reconhecido que as micotoxicoses (as doenças causadas por micotoxinas) foram responsáveis por importantes epidemias em homens e animais, ao menos durante os tempos históricos recentes. As mais importantes foram o "Ergotismo", que matou dezenas de milhares de pessoas na Europa nos últimos 1.000 anos; a Aleucia Tóxica Alimentar (ATA), que foi responsável pela morte de milhares de pessoas na antiga União Soviética entre 1942 e 1948; a Estaquiobotriotoxicose, que dizimou milhares de cavalos e vacas na mesma União Soviética, na década de 30 e a Aflatoxicose, que matou 100.000 perus jovens na Inglaterra em 1960 e tem causado morte e doenças em muitos outros animais e, provavelmente, também no homem. Sabe-se, agora, que cada uma destas doenças é causada pelo crescimento de fungos específicos, que produziram uma ou mais potentes toxinas, habitualmente encontrados em um tipo específico de alimento ou ração.

Torna-se importante distinguir os efeitos das toxinas bacterianas das das micotoxinas. As toxinas bacterianas clássicas são proteínas que produzem sintomas característicos em algumas poucas horas, à medida que o corpo humano as reconhece e produz reações mediadas por anticorpos contra elas. As toxinas fúngicas, por outro lado, são quase todas proteínas de baixo peso molecular, que não são detectadas por antígenos e, por isso, não produzem sintomas óbvios. As micotoxinas são venenos insidiosos.

Principais Micotoxinas

AFLATOXINA é a denominação dada a um grupo de substâncias (atualmente são conhecidas 17) muito semelhantes e que são tóxicas para o homem e para os animais. Elas são produzidas, principalmente, por dois fungos denominados *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*, que se desenvolvem sobre muitos produtos agrícolas e alimentos quando as condições de umidade do produto, umidade relativa do ar e temperatura ambiente são favoráveis. Os quatro principais metabólitos são identificados como B1 e B2 (por apresentarem fluorescência violeta quando observadas sob luz ultravioleta em 365 nm) e G1 e G2 (por apresentarem fluorescência esverdeada). Duas outras substâncias, denominadas M1 e M2, foram detectadas no leite, urina e fezes de mamíferos, resultantes do metabolismo das B1 e B2. A ocorrência das aflatoxinas é maior no amendoim porque este é o produto preferido pelo fungo e, muitas vezes, há demora e chuvas no período de secagem após o arranquio.

Além do amendoim, a aflatoxina pode ser encontrada em muitos outros produtos, tais como, milho e outros cereais, sementes oleaginosas, nozes, produtos curados etc.

TRICOTECENOS são toxinas produzidas por fungos do gênero *Fusarium* e podem causar inúmeros problemas ao homem e a outros animais. Os mais comuns entre nós são: Fumonisin Desoxinivalenol (DON), também conhecida como Vomitoxina, Toxina T-2, Nivalenol, Diacetoxiscirpenol e outros de menor ocorrência. Elas podem provocar vômitos, hemorragias, recusa do alimento, necrose da epiderme, aleucia tóxica alimentar (ATA), diminuição

do ganho de peso, da produção de ovos, de leite, interferência com o sistema imunológico, morte, etc. Ocorrem em cereais como o milho, trigo, cevada e outros.

ZEARALENONA é uma micotoxina produzida por *Fusarium graminearum*, principalmente em milho, e causa hiperestrogenismo, aborto, natimortos, falso cio, prolapso retal e da vagina, infertilidade, efeminação dos machos com desenvolvimento de mamas (ela atua como hormônio feminino), etc.

ESPORIDESMINA é produzida pelo fungo *Pithomyces chartarum* em folhas de braquiária em decrepitude. Causa inflamação aguda dos dutos biliares, o que impede a excreção da filioeritrina (metabólito da clorofila) pela biliar, sendo, por conta disso, responsável pelo eczema facial e fotossensibilidade de bovinos e ovinos.

OCRATOXINAS são produzidas por *Aspergillus alutaceus*, *A.alliaceus* e outros, em cereais e leguminosas. Promove acumulação de gordura no fígado e sérios danos renais, principalmente em suínos e cachorros, sendo também a provável causa da Nefropatia Endêmica dos Bálcãs em humanos. Retarda a maturação sexual em galinhas e diminui a produção de ovos.

FUMONISINAS são produzidas por fungos do gênero *Fusarium*, tais como *F. moniliforme*, *F. proliferatum* e outros. Têm sido responsabilizadas pela incidência de leucoencefalomalácia em equínos (LEME), edema pulmonar em suínos e relacionadas com casos de câncer do esôfago em humanos.

O efeito que a aflatoxina pode causar

Depende da dose e da frequência com que é ingerida e pode ser agudo (letal ou não) ou subagudo. O efeito agudo é de manifestação e percepção rápidas, podendo levar o animal à morte porque causa alterações irreversíveis e é resultante da ingestão de doses geralmente elevadas. O efeito subagudo é o resultado da ingestão de doses não elevadas, provocando distúrbios e alterações nos órgãos do homem e dos animais, especialmente no fígado. Ambos os casos dependem da espécie animal (umas são mais susceptíveis que outras), da idade (os mais jovens são mais afetados), do estado nutricional, da frequência da ingestão e também do sexo. Sabe-se, também, que ela pode provocar cirrose, necrose do fígado, proliferação dos canais biliares, síndrome de Reye (encefalopatia com degeneração gordurosa do cérebro), hemorragia nos rins e lesões sérias na pele pelo contato direto. Além disso, os produtos do seu metabolismo no organismo (principalmente o 2,3 epóxi-aflatoxina) reagem com DNA e RNA em nível celular, interferindo com o sistema imunológico da pessoa ou do animal. Isto faz com que diminua a resistência às doenças em geral.. Além dos problemas citados, já está comprovada a sua relação com a incidência da hepatite B e do "kwashiorkor". Todos estes problemas, obviamente, dependem da quantidade e frequência da ingestão de produtos com aflatoxina e da idade da pessoa. Há, também, o risco do desenvolvimento de câncer primário do fígado. A Organização Mundial da Saúde já concluiu que a aflatoxina pode desenvolver câncer primário no fígado do homem. Isto, evidentemente, não significa que, ingerindo aflatoxina, a pessoa fatalmente contrairá câncer, mas sim, um risco. Em países da África e da Ásia, onde se consome regularmente alimentos contaminados com aflatoxina, a incidência de câncer no fígado é de aproximadamente 13 casos por 100.000 habitantes, por ano. O limite máximo permitido, em alimentos destinados ao consumo humano é de 20 µg/kg (ppb), somadas as aflatoxinas B1, B2, G1 e G2, conforme estabelecido pelo Ministério da Agricultura em 1996 e pelo Ministério da Saúde em 2002. O consumo de rações contendo farelo de amendoim, milho, ou qualquer outro alimento contaminado com a aflatoxina pode causar a morte de animais ou diminuir o seu desempenho, desenvolvimento e produção de maneira que só será percebida quando o prejuízo já ocorreu, além de provocar câncer no fígado em várias espécies. A ingestão da aflatoxina diminui a produção do leite, a produção e eclodibilidade dos ovos, passa para o leite (1 a 3% da toxina ingerida) e, por conseguinte, passa para o queijo, iogurte etc., sem falar nos riscos que as crianças correrão consumindo leite. A susceptibilidade dos animais à aflatoxina pode ser classificada em três níveis, a saber : a) Muito susceptíveis (DL50 até 1 mg/kg peso vivo): trutas, marrequinhos, cobaias, coelhos, cães, gatos e peruzinhos. b) Susceptíveis (DL50 até 10 mg/kg): porcos, bezerros, pintinhos, frangos, codornas, faisões, vacas, martas, ratos e macacos. c) Muito pouco susceptíveis: ovinos e camundongos.

Conclusões

O papel potencial da Aflatoxina e outras micotoxinas no desenvolvimento de algumas formas de câncer deveria se constituir em incentivo suficiente para mais investigações, especialmente em áreas tropicais, onde a ocorrência e significância das micotoxinas ainda não recebem a atenção devida. Embora não seja possível produzir um suprimento de alimentos totalmente livre de micotoxinas, melhorias nas práticas de cultivo e colheita, na estocagem e manuseio dos grãos, nozes e outros alimentos poderiam minimizar o crescimento de fungos e desta forma reduzir o risco de contaminação por micotoxinas dos estoques de alimentos.

Neste momento, muitas agências governamentais que têm por dever zelar pela excelência de nossos alimentos dão uma importância descabida aos improváveis riscos dos transgênicos, esquecendo, por exemplo, os grandes benefícios que o Milho Bt traz com relação à diminuição da contaminação por aflatoxina.

Faz-se importante cuidar da saúde pública no que se refere à segurança alimentar, mas é preciso ter a maturidade científica para saber distinguir entre ciência e ficção.

BIBLIOGRAFIA

Campbell TC. Mycotoxins. In: Wynder EL, editor. Environmental aspects of cancer: the role of macro and micro components of foods. Westport (CN): Food and Nutrition Press; 1983. p. 187-97.

Frisvad JC, Viuf BT. Comparison of direct and dilution plating for detecting *Penicillium viridicatum* in barley containing ochratoxin. In: King AD, Pitt JL, Beuchat LR, Corry JEL, editors. Methods for the mycological examination of food. New York: Plenum Press; 1986. p. 45-7.

Hendrickse RG, Coulter JBS, Lamplugh SM, MacFarlane SBJ, Williams TE, Omer MLA, et al. Aflatoxins and kwashiorkor: a study in Sudanese children. *Br Med J* 1982;285:843-6.

King B. Outbreak of ergotism in Wollo, Ethiopia. *Lancet* 1979;(1):1411.

Klich MA, Pitt JL. Differentiation of *Aspergillus flavus* from *A. parasiticus* and other closely related species. *Trans Br Mycol Soc* 1988;91:99-108.

Marasas WFO, van Renburg SJ, Mirocha CJ. Incidence of *Fusarium* species and the mycotoxins, deoxynivalenol and zearalenone, in corn produced in esophageal cancer areas in Transkei, Southern Africa. *J Agric Food Chem* 1979;27:1108-12.

Newell J. Treatment for starvation may kill. *New Scientist* 1983;99:471.

Pitt JL. *Penicillium viridicatum*, *Penicillium verrucosum*, and production of ochratoxin A. *Appl Environ Microbiol* 1987;53:266-9.

Rabie CJ, van Rensburg SJ, van der Watt, JJ, Lubben A. Onyalai: the possible involvement of a mycotoxin produced by *Phoma sorghina* in the aetiology. *S Afr Med J* 1975;57:1647-50.

Sargent K, Carnahan RBA, Allcroft R. Toxic products in groundnuts: chemistry and origin. *Chem Ind* 1963:55-61.

Shank RC. Mycotoxicoses of man: dietary and epidemiological considerations. In: Wiley TD, Morehouse LG, editors. Mycotoxic fungi, mycotoxins, mycotoxicoses, and encyclopedic handbook. New York: Marcel Dekker; 1978. p. 1-12.

Shank RC, Bourgeois CH, Keschamras N, Chandavimol P. Aflatoxin and autopsy specimens from Thai children with an acute disease of unknown aetiology. *Food Cosmet Toxicol* 1971;9:501-7.

Stoloff L, Friedman L. Information bearing on the hazard to man from aflatoxin ingestion. *PAG Bull* 1976;6:21-32.

Ueno Y. Trichothecenes: chemical, biological and toxicological aspects. 1980.

Uragochi K. Citreoviridin. In: Ciegler A, Kadis S, Ajl SJ. Microbial toxins, a comprehensive treatise, 6: fungal toxins. New York: Academic Press; 1971. p. 367-80.

Van Rensburg SJ. Role of epidemiology in the elucidation of mycotoxin health risks. In: Rodricks JV, Hesseltine CW, Mehlman MA, editors. Mycotoxins in human and animal health. Park Forest South (IL): Pathotox Publishers; 1977. p. 699-711.

Watson SA. *Fundam Appl Toxicol* 1984;4:700-17.

Avaliação de Segurança de Alimentos Geneticamente Modificados

Profa. Marília Regini Nutti¹ & Prof. Edson Watanabe¹

¹Pesquisadores da Embrapa Agroindústria de alimentos. Av. das Américas, 29.501 - Guaratiba CEP 23020-470 Rio de Janeiro, RJ. E-mail: marilia@ctaa.embrapa.br; edswat@ctaa.embrapa.br

Antes de serem aprovados para comercialização, os alimentos geneticamente modificados têm que ser submetidos a uma avaliação de segurança que é bastante complexa, demorada e, conseqüentemente, dispendiosa. Tal avaliação foi desenvolvida devido às dificuldades encontradas na aplicação de testes toxicológicos com animais, normalmente utilizados na avaliação de segurança de compostos como pesticidas e aditivos alimentares, e alimentos. Assim, uma abordagem alternativa foi requerida para a avaliação de alimentos geneticamente modificados, o que levou ao estabelecimento do conceito de equivalência substancial. Nos países onde a comercialização de alimentos geneticamente modificados é permitida, antes de serem aprovados para consumo, os mesmos são submetidos a um processo de avaliação de segurança que é constituído por diversos tipos de estudos: moleculares, agrônômicos, de composição, toxicológicos, de alergenicidade, de nutrição animal e de impacto ambiental. A aplicação do conceito de equivalência substancial é definida caso a caso; entretanto, ainda são necessárias elaboração adicional e harmonização internacional no que se refere à seleção de parâmetros críticos, requerimentos de testes de campo, análise estatística dos dados e interpretação dos mesmos no contexto das variações naturais, para garantir que todos os laboratórios envolvidos utilizem metodologias e condições de análise validadas e, assim, produzir resultados que tenham credibilidade internacional e que possam ser comparados entre si. Muitas questões relevantes têm sido levantadas a respeito da segurança de alimentos geneticamente modificados que estão sendo introduzidos na cadeia alimentar. Os Estados Unidos, o Japão e a Austrália, assim como os países da União Européia, já estabeleceram rigorosos processos de avaliação de alimentos geneticamente modificados antes que estes sejam cultivados ou importados. No Brasil, as questões relativas à Biotecnologia estão dispostas na Lei n.º 8974 de 5 de janeiro de 1995, atualmente em revisão no Senado Federal. As questões específicas para atender os requisitos de segurança alimentar de plantas geneticamente modificadas são apresentadas na Instrução Normativa n.º 20 da CTNBio. O decreto n.º 4680, de 24 de abril de 2003, estabelece as condições para a rotulagem de alimentos e ingredientes alimentares, destinados a consumo humano ou animal, que contenham ou sejam produzidos a partir de organismos geneticamente modificados.

Vírus Epstein-Barr e Neoplasias

Claudete Esteves Klumb
Serviço de Hematologia/Hospital do Câncer I- INCA
E-mail: cklumb@inca.gov.br

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um herpes vírus que estabelece uma infecção duradoura e persistente em mais de 90% da população adulta. A maior parte dos casos de infecção pelo EBV, ocorre de forma sub-clínica na infância, freqüentemente, com disseminação entre os membros da família via saliva. Estudos epidemiológicos na década de 70 mostraram que em países não industrializados a infecção ocorre cedo e em grupos de baixo padrão sócio econômico, enquanto que em sociedades afluentes, a seroconversão é retardada até a adolescência.

Dois tipos principais de EBV foram descritos em humanos: os tipos 1 e 2, também denominados A e B. Estes tipos são quase idênticos, exceto para alguns genes que codificam algumas proteínas nucleares. Em células infectadas pelo EBV, mais de nove proteínas são expressas e incluem os antígenos nucleares 1-6 (EBNAs) e as proteínas de latência 1 e 2 (LMPs). Adicionalmente, 2 tipos de RNA são transcritos em células B infectadas (EBER e BART). Recentes dados demonstram que o vírus penetra na célula B de memória onde escapa da eliminação pelo sistema imune através da expressão restrita de genes. Por meio de diversos mecanismos o EBV influencia a sobrevivência da célula B e induz a tumores como o linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, carcinoma do naso-faringe e doenças linfoproliferativas associadas à imunodeficiência. Em virtude desta associação, o EBV foi classificado pela International Agency for Research on Cancer (IARC) como carcinógeno tipo I, entretanto, a associação do EBV com estes tumores é variável dependendo de fatores como origem geográfica (linfoma de Burkitt), subtipo histológico (linfoma de Hodgkin) e outros fatores. Um aspecto importante é a existência de 3 padrões diferentes de expressão gênica em tumores associados ao EBV, sugerindo que a contribuição do EBV como carcinógeno pode variar na dependência do tipo de tumor.

No momento, existem fortes evidências do papel oncogênico do EBV *in vitro*. A proteína LMP1 foi identificada como um oncogene viral por sua capacidade de induzir a transformação neoplásica. No entanto, a proteína LMP1 necessita da cooperação de outras proteínas de latência, inclusive dos RNAs para induzir a transformação da célula B. Na maioria dos tumores associados ao EBV, o vírus é detectado em todas as células tumorais e o genoma viral está presente sob a forma de episomas monoclonais apontando para a derivação de uma única célula. Isto foi demonstrado para o linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin e carcinoma de naso-faringe. Estes achados sugerem que a infecção pelo EBV ocorra antes da expansão do clone neoplásico e esteja envolvida no processo de carcinogênese.

Em síntese, o quadro que surgiu após anos de pesquisa do EBV é complexo e, embora existam fortes evidências que apontem o EBV como carcinógeno, seu papel preciso no desenvolvimento desses tumores ainda necessita ser elucidado.

Hepatites B e o Hepatocarcinoma

Prof. Gerson Carreiro
Universidade Federal do Rio de Janeiro e Instituto Nacional de Câncer
E-mail: g.carreiro@huff.ufrj.br

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias malignas mais comuns em todo o mundo. Tem alta incidência nas áreas de maior densidade demográfica do globo como o sudeste asiático e a África Central e uma baixa incidência na Europa Ocidental e na América do Norte. Tem, portanto, uma distribuição geográfica heterogênea. É uma doença altamente letal, com a maioria dos casos evoluindo para o óbito nos primeiros seis meses após o diagnóstico. O CHC é responsável por aproximadamente um milhão de mortes por ano em todo o mundo.¹ Na América Latina a incidência estimada é considerada intermediária: 0,7 a 9,9 casos por 100.000 por ano.¹ A alta incidência no sudeste asiático deve-se à superposição com a alta prevalência da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB), enquanto que na África Central prevalece, além da infecção pelo VHB, a exposição às aflatoxinas originadas das precárias condições de armazenamento de grãos. O vírus da hepatite C (VHC) também está relacionado ao desenvolvimento do CHC. Na América do Norte e na Europa Ocidental a cirrose secundária à infecção pelo VHC é, junto com a cirrose alcoólica, o principal fator envolvido na patogênese do CHC. Outras patologias que se associam fortemente ao surgimento do CHC são a hemocromatose hereditária, a tirosinemia hereditária e qualquer outra condição que leve ao desenvolvimento da cirrose.

No levantamento feito por nós em 1997,² no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, em pacientes portadores de CHC (n= 159), vimos que naqueles pacientes testados para o anti HBc havia 44% de positividade, significando contacto prévio com o VHB e, do total de testados, 42,1% eram positivos para o anti VHC, ratificando a importância das hepatites virais crônicas no nosso meio no surgimento do CHC. Vale ressaltar que, a despeito do tratamento utilizado, 75,2% dos pacientes evoluíram para o óbito em menos de seis meses, caracterizando, assim, o péssimo prognóstico da patologia. Já o levantamento nacional de carcinoma hepatocelular,³ apresentado no XIII Congresso Brasileiro de Hepatologia em 1995, mostrou uma positividade em pacientes com CHC de 41,6% para o HbsAg, de 26,9% para o anti-HCV e de 3,8% para a presença de ambos; a concomitância de cirrose hepática foi demonstrada em 71,2% dos casos. Na nossa casuística de 1997 encontramos uma associação de cerca de 62% com cirrose hepática, porém em cerca de 17% não foi possível saber se havia ou não cirrose associada. Revisão epidemiológica recente dos nossos casos a partir de 1994 até 2002 mostrou que cerca de 90% dos casos de CHC estão associados à cirrose e que cerca de 75% estão ligados ao VHC.

Vemos, então, que o CHC é uma patologia de extrema importância dentro da hepatologia e que, muitas vezes, é a complicação final que leva ao óbito os pacientes com cirrose hepática, principalmente a cirrose causada pelas hepatites virais crônicas.

O vírus da hepatite B

O VHB é um hepadnavírus com uma dupla hélice de ADN (ácido desoxirribonucleico) no seu interior. Sua descoberta se deu em meados da década de 60 com a identificação do antígeno Austrália - hoje HbsAg.

O genoma do VHB é muito simples, consistindo de aproximadamente 3.200 pares de bases e formado por 4 fitas de leitura aberta de ADN:

- A região pré-S-S que codifica os três antígenos virais de superfície;
- a região pré-C-C que codifica o antígeno "core" (HBcAg) e o antígeno E (HBeAg) do VHB;
- a região P que é específica para a polimerase viral, uma enzima multifuncional responsável pela síntese do ADN viral;

a região que codifica para a síntese da proteína X, uma proteína chave na replicação, propagação viral e na capacidade infectante do vírus in vivo e que, provavelmente, também atua como co-fator carcinogênico.

Resumidamente, o VHB é constituído por um envelope representado pelo HBsAg que é não infectante e por uma porção central representada pelo antígeno core(HBcAg) que é detectado apenas no tecido. Temos também o antígeno E (HBeAg) que é infectante e se correlaciona com a replicação viral (ADN do VHB).

O VHB apresenta 7 genótipos diferentes(A a G) com diferentes prevalências locais de acordo com a região geográfica. No Brasil prevalecem o genótipo A, que ocorre em todo o mundo, e o genótipo F. Há dúvidas se existe correlação entre determinado genótipo e o maior risco de desenvolvimento de CHC.^{5,6}

A hepatopatia pelo VHB é um problema de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que mais de 300 milhões de indivíduos sejam portadores do VHB em todo o globo, e que cerca de 250 000 delas morram anualmente de doença hepática ligada ao vírus⁷. A distribuição do VHB é heterogênea, predominando na China, Sudeste Asiático e África Central. Nestes locais estima-se uma prevalência de 10% a 20% de portadores crônicos - HbsAg positivos - do vírus.⁸

A transmissão perinatal é a principal via de aquisição do vírus nos locais de alta prevalência, tendo também a transmissão horizontal nos dois primeiros anos de vida importante papel na sua disseminação.⁹ Nos locais de menor prevalência, as principais maneiras de disseminação do VHB são através de práticas sexuais sem proteção ou do compartilhamento de seringas no uso de drogas intra-venosas. Estima-se que no Brasil a prevalência do VHB seja intermediária; dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária- MS mostram que 0,33% a 1,14% da população são HbsAg positivos - dados obtidos em doadores de sangue. O risco da hepatite B tornar-se crônica varia com a idade da infecção. Menos de 5% dos adultos imunocompetentes que adquirem a infecção evoluirão para a forma crônica, enquanto que mais de 90% das crianças que adquirem o vírus no seu primeiro ano de vida e cerca de 30% daquelas infectadas entre o primeiro e o quinto ano de vida terão a forma crônica.^{10,11} O VHB tem importante papel na patogênese do CHC, como veremos a seguir.

O vírus da hepatite B e o carcinoma hepatocelular

Existe uma forte associação epidemiológica entre o VHB e o CHC, havendo superposição das áreas onde o HBV é endêmico e a incidência do CHC por vezes alcança mais de 150 casos por 100.000 habitantes, como na China e no Sudeste Asiático¹².

A infecção crônica pelo VHB é o fator mais freqüentemente associado ao desenvolvimento do CHC em todo o mundo. Em locais com alta prevalência do VHB, China, África Central e Sudeste Asiático, 60% a 70% dos indivíduos são HbsAg positivos no soro e mais de 90% deles têm o anti HBc sérico positivo, demonstrando infecção prévia ou atual pelo VHB.¹³ Entretanto, somente cerca de 20%¹⁴ dos portadores crônicos do VHB desenvolvem CHC durante o curso da infecção, sugerindo que há forte variabilidade individual na susceptibilidade à carcinogênese hepática.

Os mecanismos pelos quais o HBV leva ao CHC ainda são obscuros. Sabe-se que a lesão hepática crônica - infecção, inflamação, regeneração e fibrose - leva à cirrose e daí, indiretamente, ao CHC. Entretanto, sabemos que até 40% dos casos de CHC ligados ao VHB não se associam à cirrose.¹⁵ A razão pela qual isso ocorre não é bem conhecida.

O VHB integra o seu ADN ao genoma do hepatócito. O sítio de integração do VHB ADN circular é variável e, freqüentemente, envolve longas e repetidas seqüências. Esse ADN integrado é, muitas vezes, incompleto ou danificado, podendo assim conter deleções, rearranjos, inversões ou duplicações da seqüência genética normal; essas integrações ocorrem em locais adjacentes a genes com conhecidos efeitos no desenvolvimento e crescimento de tumores como o "insulin-like growth factor II" (IGF-II) e a ciclina-A. Somado a isso, esta integração do VHB ADN tem sido associada a alterações na expressão de oncogenes tais como o c-myc. Todas essas interações gênicas podem, então, contribuir para o desenvolvimento do CHC. Contudo, nenhum sítio consistente de integração foi até hoje descoberto ou relacionado a oncogenes previamente conhecidos, tornando a relação causa:efeito da integração do ADN do VHB ao genoma do hepatócito e daí para o surgimento do CHC apenas uma especulação. Nunca se demonstrou, ainda, em cultura de células quaisquer transformações malignas induzidas pelo VHB e, além disso, o longo intervalo verificado entre a aquisição do vírus e o desenvolvimento do CHC torna improvável que o VHB seja um agente oncogênico puro.

O VHB, todavia, parece ter propriedades carcinogênicas intrínsecas, visto que a proteína X, sintetizada a partir do gene 465 bp X do VHB, funciona como um transativador transcripcional, ativando, assim, genes relacionados ao

crescimento tumoral.¹⁶ Há ainda relatos¹⁷ que a proteína X do VHB se liga ao gene supressor tumoral p53, provocando redução na sua transcrição e, conseqüentemente, redução na inibição do crescimento celular.

Outra evidência importante do papel patogênico do VHB na gênese do CHC é a presença de modelos animais. Infecções por outros hepadnavírus em animais mostram associação com o surgimento do CHC. O modelo mais estudado presentemente é o do vírus da hepatite da marmota. Aproximadamente todas as marmotas com infecção crônica desenvolveram CHC 2 a 4 anos após o contágio;¹⁷ é importante frisar que não houve exposição a outros carcinógenos e que nenhuma marmota não infectada desenvolveu a patologia. Este estudo demonstra bem o potencial oncogênico dos hepadnavírus.

Um elemento que possivelmente tem participação na carcinogênese hepática são os radicais livres. Esses radicais livres, produzidos pela inflamação hepática, podem ser carcinogênicos por causarem quebras na molécula de ADN e substituição ou rearranjos nas suas bases. Isso pode levar a uma alteração enzimática afetando moléculas reguladoras, daí provocando a ativação de oncogenes e o crescimento tumoral.

Entretanto, talvez as evidências mais importantes do papel primordial do HBV no surgimento do CHC sejam de dois estudos de Taiwan.^{18,19} Um deles mostrou claramente que o programa de vacinação para hepatite B em massa de recém-nascidos reduziu significativamente em 10 anos a incidência e a mortalidade pelo CHC em crianças (há forte prevalência de CHC em crianças naquela região, ao contrário do Ocidente, onde a patologia se manifesta na idade adulta) coincidindo com o declínio da infecção crônica pelo VHB naqueles indivíduos vacinados. Outro estudo epidemiológico, talvez mais importante, acompanhou por um período de quase 9 anos 22.707 chineses de Taiwan; durante esse tempo a incidência de CHC naqueles HbsAg positivos foi de 495 por 100.000 por ano, e naqueles HbsAg negativos foi de 5 por 100.000 por ano. Nenhum dos indivíduos que não possuíam qualquer marcador de infecção pelo VHB desenvolveu CHC durante aquele espaço de tempo.

Como visto acima tem sido, até hoje, difícil se estabelecer uma relação causal direta entre a incorporação do ADN do HBV e o surgimento do CHC. O mais provável é que essa integração não deva ser crítica para o surgimento do tumor, sendo importante somente em casos esporádicos. O ciclo contínuo de inflamação e regeneração tem certamente papel mais relevante na patogênese tumoral com a ativação contínua dos mecanismos de síntese celular de ADN e seus mecanismos de reparo, formando o terreno ideal para a ocorrência de mutações adquiridas. Talvez com a decifração completa do genoma humano, que deverá ocorrer durante essa década, muitas dessas perguntas serão respondidas.

Nem todos os pacientes com infecção crônica pelo VHB têm o mesmo risco de desenvolver CHC. Os indivíduos com inflamação mais ativa ou com disfunção hepatocelular mais avançada parecem ter o maior risco de desenvolvimento da neoplasia, enquanto que os portadores são do HbsAg têm baixo risco de desenvolver o CHC.⁸

É duvidoso se o tratamento do VHB com interferon-alfa reduz a incidência do CHC. Os pacientes com infecção crônica pelo VHB quando tratados com interferon-alfa têm uma taxa de desaparecimento do HbeAg e VHB DNA do soro de 25% a 40%.²⁰ É lícito se acreditar que com o tratamento precoce do VHB, levando à sua erradicação do soro, haveria conseqüentemente uma redução na taxa do desenvolvimento do CHC. Há um estudo que demonstra isso,²¹ porém a maior parte dos estudos é limitada a este respeito. É possível que no decorrer da infecção viral haja a incorporação precoce do genoma do VHB no hepatócito do hospedeiro, e que mesmo o tratamento eficaz com desaparecimento do VHB ADN sérico não seja suficiente para se erradicar o potencial oncogênico. Fato que pode corroborar esta possibilidade é a descrição de infecção críptica pelo VHB que tem sido relatada em pacientes com cirrose hepática e CHC,²² onde o HbsAg é negativo, e por vezes o anti HBc, e por estudos de hibridização ou por técnicas de PCR (polymerase chain reaction) se detecta o VHB DNA sérico em níveis baixos e também a sua presença no hepatócito.

Outro fator importante na gênese do CHC parece ser a concomitância das infecções pelo VHB e VHC, fato não incomum, já que ambos dividem a mesma via de aquisição parenteral. Sugere-se que esta concomitância pode levar a um quadro mais grave, sendo que as lesões histopatológicas hepáticas observadas são predominantemente as causadas pelo VHC, enquanto são raras as lesões características do VHB. Há evidências que o surgimento do CHC é mais comum²³ quando ocorre essa infecção dupla.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DiBisceglie AM. Malignant neoplasms of the liver. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's: diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. p. 1281-304.
2. Carreiro G, Rotman V, Coelho HSM. Carcinoma hepatocelular no HUCFF-UFRJ: 20 anos [tema livre]. In: Congresso

- Brasileiro de Hepatologia, 14. 1997; Caldas Novas.
3. Gonçalves CS, Pereira FEL, Gayotto LCC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey. Congresso Brasileiro de Hepatologia, 13. Florianópolis.
 4. Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann Intern Med* 1967;66:924-31.
 5. Teles AS, Martins RM, Vanderborcht B, Stuyver L, Gaspar AM, Yoshida CF. Hepatitis B virus: genotypes and subtypes in Brazilian hemodialysis patients. *Artif Organs* 1999;23:1074-8.
 6. Moraes MT, Niel C, Gomes AS. A polymerase chain reaction-based assay to identify genotype F of hepatitis B virus. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:45-9.
 7. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8(Suppl):S18-20.
 8. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;11:84-92.
 9. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Eng J Med* 1975;292:771-4.
 10. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204.
 11. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844-50.
 12. Kew MC. Hepatocellular carcinoma. *Postgrad Med J* 1983;59:78-87.
 13. Beasley RP. Hepatitis B virus: The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
 14. Takano S, Yokosuka O, Imazeki F. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995;21:650-5.
 15. Geissler M, Gesien A, Wands JR. Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis. In: Okuda K, Tabor E, editors. *Liver cancer*. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 59-88.
 16. Truant R, Antunovic J, Greenblatt J, Priwes C, Cromlish JA. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed transactivation. *J Virol* 1995;69:1851-9.
 17. Popper H, Roth L, Purcell RH, Tennant BC, Gerin JL. Hepatocarcinogenicity of the woodchuck hepatitis virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:866-70.
 18. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan childhood Hepatoma Study Group. *N Eng J Med* 1997;336:1855-9.
 19. Hoofnagle JH, DiBiscegli AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Eng J Med* 1997;336:347-56.
 20. Oon C-J. Long term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of Wellferon in the prophylaxis of high-risk precancerous conditions. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;(Suppl 1):S137-42.
 21. Jeng JE, Tsai J-F. Hepatitis C virus antibody in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *J Med Virol* 1991;34:74-7.
 22. Kew MC, Yu MC, Kedda M. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African Blacks. *Gastroenterology* 1997;112:184-7.
 23. Colombo M, Rumi MG, Donato MF, Tommasini MA, Del Ninno E, Ronchi G, et al. Hepatitis C antibody in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991;36:1130-3.

HPV e Câncer de Colo Uterino

Prof. Ricardo Oliveira
Universidade Federal do Rio de Janeiro
E-mail: rjos@bol.br

A infecção pelo vírus do papiloma humano pode ser considerada uma pandemia. Estima-se que aproximadamente 80 % da população sexualmente ativa já tenha sido infectada por um ou mais tipos deste vírus, sendo a real prevalência de difícil avaliação em função dos diferentes métodos diagnósticos utilizados nos estudos epidemiológicos e na distribuição geográfica heterogênea dos tipos virais. As mais altas taxas de infecção são encontradas em adultos jovens, com o início da atividade sexual. A probabilidade de infecção cresce com o aumento do número de parceiros, evidenciando a relação do vírus com o comportamento sexual.

A relação entre o HPV e o câncer do colo uterino foi citada pela primeira vez na década de 80, quando Meisels et al. , detectaram a presença de alterações celulares semelhantes nos condilomas acuminados e nas neoplasias intra-epiteliais cervicais, denominando-as de coilócitos. Desde então, têm aumentado as evidências epidemiológicas e biológicas que consideram o HPV fator de risco independente no desenvolvimento de neoplasias cervicais.

A célula infectada mantém o DNA viral em estado episomal, porém na evolução para o câncer observa-se a incorporação do DNA HPV ao cromossoma da célula hospedeira.

A integração do genoma viral à célula do hospedeiro não é o único fator envolvido na carcinogênese do colo uterino: alterações cromossômicas promovidas por agentes exógenos (tabagismo, progesterona, vitamina A, outros) e ainda predisposição genética são fatores relacionados neste processo.

O risco de uma célula infectada se transformar em célula neoplásica está diretamente relacionado ao tipo de HPV que a infectou. Os tipos de HPV podem ser agrupados em baixo, intermediário e alto risco, em função da sua associação com tumores malignos, ou seja, do seu potencial oncogênico.

Os tipos virais se distribuem de forma diferente em função da área geográfica estudada. Franco et al., observaram que o comportamento sexual de risco se associa com tipos virais mais oncogênicos, independente da idade.

A persistência do HPV de alto risco aumenta a chance do aparecimento de lesões intraepiteliais de baixo e alto grau, bem como aumenta o valor preditivo positivo para sua progressão, o que não ocorre para o grupo de baixo risco e na falta de persistência. Da mesma forma, os vírus de alto risco estão presentes em quase todas as cérvices onde se diagnostica câncer invasor, reforçando a associação epidemiológica entre o HPV e o processo oncogênico.

Linfoma relacionado à AIDS

Prof. Dr. Carlos S. Chiattonne, Chefe da Disciplina de Hematologia e Oncologia-Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
E-mail: carlos.chiattonne@terra.com.br

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) continuam sendo a segunda complicação maligna mais freqüente em pacientes infectados pelo vírus HIV. Nesta terceira década da epidemia da AIDS é patente que a evolução da estratégia do uso de anti-retrovirais modificou de forma significativa a história natural da infecção pelo HIV e suas complicações neoplásicas. Como conseqüência, pela primeira vez nestes anos, há uma tendência de declínio na freqüência de LNH em pacientes dos EUA e de outros países desenvolvidos. Entretanto, em regiões como no leste da África, o LNH relacionado à AIDS é causa crescente de morbidade e mortalidade. São linfomas de célula B, de comportamento clínico agressivo e freqüentemente com envolvimento extranodal. O espectro clínico-patológico inclui o linfoma de Burkitt, o linfoma difuso de grandes células B, o linfoma primário de efusão e o linfoma plasmablastico da cavidade oral. A heterogeneidade anatomopatológica destes linfomas reflete os diversos mecanismos patogênicos envolvidos: estímulo antigênico crônico, anormalidades genéticas, alterações na produção de citocinas e o papel de vírus como o EBV e o HHV-8. O tratamento destes linfomas também mostraram um grande avanço. Regimes de quimioterapia em infusão contínua aparentemente são mais vantajosos, mas não há estudo clínico comparativo. É muito provável que o melhor conhecimento da patogênese dos linfomas associados ao vírus HIV venham trazer avanços na terapêutica destas neoplasias.

HTLV-I e Leucemia

Profa. Maria José de Andrada-Serpa, MD, PhD
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
Fundação Oswaldo Cruz
E-mail: mjaserpa@ipecc.fiocruz.br

O vírus linfotrópico para célula T humana do tipo I (HTLV-I) é classificado como um retrovírus complexo, do gênero Deltaretrovirus da subfamília Orthoretrovirinae. O HTLV-I infecta e induz proliferação de células T CD3+, principalmente CD4 positivas, sendo transmitido pela amamentação, relações sexuais, transfusão de sangue contaminado e pelo compartilhamento de seringas.

A infecção pelo HTLV-I está epidemiologicamente associada ao desenvolvimento de tipos distintos de doenças: a leucemia/linfoma de células T do adulto (LTA) e uma variedade de doenças de caráter inflamatório crônico, cuja mais bem caracterizada é a mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia tropical espástica.

Estima-se que 20 milhões de pessoas estejam infectadas em todo mundo e, ao contrário de outros vírus, somente 2%-5% dos indivíduos infectados desenvolverão alguma doença ao longo de suas vidas.

O HTLV-I é endêmico no Japão, Melanésia, África, Caribe e América do Sul. No Brasil, a soroprevalência global é de 0,45% entre doadores de sangue, tendo a Bahia a maior prevalência (1,35%): estudo recente mostrou que 1,76% da população geral deste estado está infectada. Na cidade do Rio de Janeiro a prevalência em doadores de sangue é de aproximadamente 0,5%.

A leucemia/linfoma de células T do adulto ocorre em adultos, com pico de incidência entre 40 e 50 anos; no Brasil foram descritos casos em crianças. Para o desenvolvimento da leucemia parece ser necessário que a infecção tenha ocorrido muito precocemente, seja por via vertical (da mãe para o filho) pela amamentação ou por transfusão de sangue. O processo de transformação induzido pelo HTLV-I depende, em suas fases iniciais, da expressão da proteína viral Tax, considerada uma proteína oncogênica fraca, envolve múltiplas etapas e em geral leva anos para se consolidar. Clinicamente, a leucemia se apresenta de quatro formas: aguda, linfomatosa, crônica e indolente (smoldering). No presente, os tratamentos propostos falham em induzir uma remissão prolongada.

Informação em Câncer

Cláudio Pompeiano Noronha
Divisão de Informação-CONPREV-INCA
cnoronha@inca.gov.br

As informações atualmente disponíveis sobre câncer no Brasil referem-se ao registro de dados de diferentes sistemas de informações. Os dados de mortalidade, internações hospitalares, diagnósticos e tratamentos ambulatoriais podem ser encontrados nos sistemas nacionais existentes no SUS.

O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) pode ser considerado de base populacional, pois diz respeito ao registro de óbitos de toda a população, independente do local de ocorrência, enquanto os demais sistemas coletam dados relativos à população usuária da rede de serviços do SUS. Estes sistemas foram desenvolvidos pelo DATASUS, contendo informações relativas a uma longa série de anos.

O Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) fornecem dados sobre a produção da rede de serviços e são amplamente utilizados para controle, avaliação e regulação, no contexto da gestão do SUS. O SIH contém informações mensais sobre a morbidade hospitalar e procedimentos de diagnóstico e tratamento realizados, onde podem ser identificadas as internações por neoplasias. Em conjunto com o SIA existe o sistema de informações das Autorizações de Procedimentos de Alta Custo/Complexidade (APAC) que contém dados mensais sobre pacientes em tratamento ambulatorial com rádio- e/ou quimioterapia.

As informações específicas sobre registro de casos de câncer estão disponíveis nos sistemas desenvolvidos pelo INCA. O registro de câncer de base populacional (RCBP) fornece informações sobre a incidência e o registro hospitalar de câncer (RHC) fornece informações sobre o perfil dos casos em tratamento.

O RCBP permite o monitoramento da ocorrência de casos novos, tanto do ponto de vista do perfil das diversas topografias, como a distribuição por idade e sexo, quanto das variações temporais, identificando aumento ou diminuição de incidência e possibilitando em última instância avaliar o resultado da política de prevenção e promoção.

O RHC permite o monitoramento do perfil dos pacientes com acesso ao diagnóstico e tratamento, tanto do ponto de vista do momento do diagnóstico, se precoce ou tardio, quanto do tipo de tratamento instituído e seu seguimento, como a própria sobrevida. O RHC permite ainda avaliar a qualidade do cuidado prestado ao paciente e em última instância avaliar o desempenho do conjunto da política de atenção oncológica.

Outro sistema de informações desenvolvido pelo INCA em conjunto com o DATASUS é o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO), que contém dados sobre exames citopatológicos e histopatológicos realizados pela rede de serviços do SUS.

Além destes, o INCA também fornece informações coletadas através de inquéritos e estudos especiais, como a prevalência de fatores de risco para câncer e outras doenças crônicas, como tabagismo, hábitos alimentares e atividade física. As estimativas de prevalência de fatores de risco estão disponíveis para a população total e para a população de escolares de algumas cidades e capitais. Outros estudos também estão sendo realizados pelo INCA para fornecer informações sobre estimativa de sobrevida para os principais tumores, a partir de dados de seguimento no RHC.

Outras informações relevantes para a epidemiologia do câncer são as informações demográficas e sócio-econômicas fornecidas pelo IBGE, além das informações sobre exposição ambiental e/ou ocupacional a agentes cancerígenos ainda pouco disponíveis no Brasil.

Vigilância em Câncer Ocupacional e Ambiental

Silvana Rubano B. Turci- Conprev/INCA
E-mail: srubano@inca.gov.br

Histórico

O primeiro serviço de Medicina do Trabalho foi idealizado por Roberto Baker, na Inglaterra em 1830. A proposta era que este serviço fosse dirigido por um médico "de confiança" do dono da empresa, e tinha como objetivo principal manter os funcionários trabalhando para que não houvesse "prejuízo" à empresa. Havia uma centralização dos serviços na figura do médico. Mais de um século depois, em 1954, organismos internacionais como a OIT, passam a discutir a organização do trabalho sob a ótica dos serviços de médicos do trabalho versus serviços de medicina do trabalho. Em 1959 os Estados membros da OIT elaboram a recomendação nº112 sobre "Serviços de Medicina do Trabalho", que propõe, entre outras ações que sejam asseguradas a proteção do trabalhador, a adaptação física e mental no trabalho e a manutenção do bem estar físico e mental do trabalhador.

No Brasil, em 1920, com Carlos Chagas, foi adotado o modelo de um Estado interveniente; em 1930, foi criado o Ministério do Trabalho; em 1950, são criados os cursos de mestrado e doutorado pela Escola de Saúde Pública da USP - SP, e a Fundacentro (Ministério do Trabalho) adota o modelo usado pela Finlândia, NIOSH (EUA) e República Tcheca. O reflexo deste movimento é percebido na regulamentação da CLT (década de 70) que passa a obrigar as empresas a manter uma equipe multidisciplinar nos ambientes de Trabalho (NR4 /78), adota-se alguns Limites de Tolerância Biológicos (NR 7 e 15/78), os trabalhadores passam a ter o "direito" a informações sobre os riscos a que estão expostos, sobre as medidas de controle que deverão ser adotadas, aos resultados de exames médicos (periódicos ou não) e até mesmo a recusar a trabalhar em condições de riscos graves para saúde ou a vida. Fica estabelecido que devem ser criados mecanismos para aumentar a participação dos empregados nas decisões da empresa como mudanças de tecnologias, departamento médico, etc.

Na década de 70, quando ocorre a trans-nacionalização da economia leva à adoção do modelo mecanicista, no qual não há agilidade para adaptação em função de mudanças em diversos setores produtivos, fica evidente a falta da capacidade do Estado em intervir de forma mais efetiva. A América Latina imerge numa grande crise econômica com o aumento do setor informal e o desenvolvimento de uma nova forma de contratação (empregados terceirizados), importação de modelos tecnológicos (estímulo ao uso de amianto, chumbo, agrotóxicos). Aumenta o desemprego. Na década de 80 o conceito de Saúde do Trabalhador é fortalecido e tem como objeto o processo saúde/doença e sua relação com o trabalho; os trabalhadores se organizam em Institutos como o DIESAT (Departamento Intersindical de Estudos e Pesquisas em Saúde e Ambientes de Trabalho), INST, sindicatos mais fortalecidos, DRTs, CIPAs; A 8ª Conferência Nacional de Saúde propõe uma nova forma de pensar o processo "saúde X doença"; Acontece a 1ª Conferência Nacional de Saúde do Trabalhador, havendo a incorporação da Lei orgânica da Saúde (Lei 80 80/88) e discussão de novas doenças do trabalho, como a LER.

O desafio dos anos 90 e 2000 está em escolher entre vigiar passivamente os indicadores ou criar um processo participativo. Observa-se a derrota de alguns direitos sociais e laborais. A discussão aponta para a necessidade de transformar o modelo de vigilância convencional - focado principalmente nos fatores de adoecimento - em um modelo de vigilância epidemiológica com monitoramento participativo.

O conceito de Saúde Ocupacional amplia o escopo da Saúde do Trabalhador, ao estabelecer que os trabalhadores devem ter participação nas decisões importantes dentro das empresas; o conceito de higiene industrial deva ser ampliado para uma ótica multi e interdisciplinar; o ambiente de trabalho passe a ser visto de uma forma mais abrangente e que passem a ser elaboradas novas estratégias para controlar os riscos ambientais, baseados em

modelos propostos por importantes escolas de Saúde Pública como Harvard, Johns Hopkins e Pittsburgh.

Proposta de Projeto de Vigilância do Câncer Ocupacional e Ambiental da Conprev/INCA/MS

Objetivo: Desenvolver propostas educativas, legislativas e econômicas que visem ações efetivas de vigilância da exposição a cancerígenos ocupacionais e ambientais no país através da criação do "Programa Nacional de Prevenção, Redução e Controle da Exposição a Agentes Cancerígenos Ocupacionais e Ambientais", em parceria com outras áreas da Conprev/INCA, área de saúde do trabalhador COSAT -SAS / MS -, do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana CESTE/ Fiocruz/MS e Coordenação de Vigilância Ambiental CGVAM / Secretaria de Vigilância e Saúde.

Primeiros Passos:

1. Criar um banco de informações sobre o potencial cancerígeno de compostos produtos e processos, baseado nas publicações da Internacional Agency Research on Cancer (IARC/OMS) e disponibilizá-lo em português na internet através do site do INCA.
2. Subsidiar tecnicamente áreas afins dentro do MS, do ministério da Agricultura, do Meio Ambiente e de outras áreas interessadas no tema.
3. Manter interface, com organizações não governamentais e organizações governamentais nacionais e internacionais para a prevenção e controle da exposição a agentes cancerígenos ocupacionais e ambientais;
4. Articular com as instâncias competentes a adoção de uma política de prevenção, restrição e controle da exposição a agentes cancerígenos no país;
5. Elaborar material didático sobre câncer ocupacional e ambiental para a capacitação de profissionais de saúde da área de saúde do trabalhador das secretarias estaduais e municipais de saúde do país.
6. Realizar e estimular pesquisas sobre exposições a agentes cancerígenos ocupacionais e ambientais.

BIBLIOGRAFIA

Breilh J. De la vigilância convencional al monitoreo participativo. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003;8(4):937-51.

Mendes R, Dias EC. Da medicina do trabalho à saúde do trabalhador. *Rev Saúde Pública* 1991;25(5):341-9.

Mínayo C, Thedim-Costa SM. A construção do campo da saúde do trabalhador: percurso e dilema. *Cad Saúde Pública* 1997;13 Supl 2:21-32.