

## CARCINOMA DE SUPRA-RENAL EM CRIANÇAS EM SANTA CATARINA, BRASIL. HAVERIA UMA CORRELAÇÃO AMBIENTAL?

VOLC, S.M.\*; SCHEIBE, L.F.\*\*; RIBEIRO, R.\*\*\*; VIEIRA, A.\*\*\*\*; ALVES, J.M.\*\*\*\*; SAITO, M.M.\*\*\*\*; SILVA, A.B.S.\*\*\*\*

\*Pediatra, Hospital Universitário da UFSC - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. (sahluavolc@yahoo.com.br)

\*\*Prof. Titular, Departamento de Geociências da UFSC. (scheibe@cfh.ufsc.br)

\*\*\*Md. Dc. St. Jude's Chlidrens Hospital, Memphis, USA.

\*\*\*\* Alunos do Curso de Medicina da UFSC

### Resumo.

O carcinoma de supra-renal em crianças apresenta incidência alta no Sul do Brasil. Grande número de casos já foram identificados no Estado do Paraná. Em Santa Catarina também tem se verificado o mesmo fenômeno. Apesar das deficiências nos registros das doenças, em um hospital pediátrico de Santa Catarina, no período de 1980 a 2004, foram registrados 29 casos, dos quais 40% eram provenientes de uma região específica denominada sul catarinense.

Na tentativa de se avaliar os possíveis fatores que estariam contribuindo para esta alta incidência, tentamos abordar o meio ambiente da região citada.

O sul catarinense é descrito como “ área crítica (a 14°) para efeito de controle de poluição e conservação da qualidade ambiental”, devido ao alto impacto ambiental provocado pela exploração de carvão mineral. Esta atividade gera efeitos nocivos sobre o ambiente, tais como, a inversão do solo, com exposição de material piritoso. Esta pirita, ao entrar em contato com a umidade e o oxigênio, gera ácido sulfúrico. Este, por sua vez, ao contaminar as águas tanto superficiais como profundas, acaba resultando em rios extremamente ácidos .

Após a retirada do carvão, formaram-se lagoas acidificadas, algumas chegando a 40 metros de profundidade, com colorações diversas, podendo variar do alaranjado ao azul e verde esmeralda, devido aos sulfatos e metais presentes em quantidades elevadas.

A população usa águas de poços artesianos, pois água tratada não chega a todos os locais. Além desta atividade, outra se superpõe, usando as mesmas águas provenientes da mineração. Esta atividade é a rizicultura, que além de utilizar a mesma água , introduz nomeio ambiente grande quantidade de pesticidas. Como esta atividade agrícola é feita em águas ácidas, acrescenta-se agentes alcalinizantes também em grande quantidade.

Temos, então, uma região deteriorada pela exploração do carvão e extensamente comprometida pelo uso excessivo de agrotóxicos.

Formulamos a hipótese de que os altos níveis de íons presentes no meio ambiente, principalmente de águas sulfatadas, poderiam agir no mecanismo de controle celular de pacientes que apresentam uma mutação específica no gene p53, cuja proteína mutante p53tet-R337H é pH-dependente.

Como a adrenal sofre “remodelação” às custas de mecanismos de apoptose, poderiam estes fatores externos (pesticidas e sulfatos) agir sobre esta proteína mutante, propiciando a tumorigênese.

Temos que considerar que esta exposição já se dá na vida intra-uterina, onde o concepto estará recebendo constante e silenciosamente os efeitos nocivos do meio ambiente materno.

Seria a degradação ambiental a responsável pela alta incidência deste tumor na região sul catarinense?

#### Abstract

*There is a high incidence of pediatric adrenal cortical carcinoma in Southern Brazil. A large number of cases have been identified in Paraná and Santa Catarina State. Despite incomplete records about the disease, from 1980 – 2004, 29 cases were registered at one pediatric hospital in Santa Catarina, with 40% of these from southern Santa Catarina. In an attempt to evaluate the possible factors that have contributed to this high incidence, we sought to study the environment in the region cited.*

*Southern Santa Catarina is described as “a critical area (14°) in terms of pollution control and conservation of environmental quality”, due to the high environmental impact caused by coal mining. This activity has noxious effects on the environment, such as inversion of the soil and exposure of pyritous material. Upon contact with humidity and oxygen, pyrite generates sulfuric acid. This in turn contaminates surface and underground waters, making rivers extremely acidic.*

*After coal is removed from the ground, acidified pools are formed, some of which reach 40 meters in depth, with various colorations - varying from orange to blue and emerald green - due to the high quantities of sulfates and metals. Many local residents use waters from underground wells, because treated water does not reach all locations.*

*In addition, local rice farmers also use the same waters, and introduce large quantities of pesticides, herbicides and fertilizers into the environment. Because of the acidity of the water, the rice farmers also add large quantities of alkaline agents.*

*The regional environment has thus been harmed by coal and the excessive use of herbicides and pesticides.*

*We present the hypothesis that the high levels of ions present in the environment, principally in the sulfated waters, can act on the cellular control mechanisms of patients who have a specific mutation in gene p53, whose mutant protein p53tet-R337H is pH-dependent.*

*Since the adrenal activity suffers “remodeling” at the expense of apoptosis, these external factors (pesticides and sulfates) can act on this mutant protein and propitiate tumorigenesis.*

*We must consider that this exposure takes place in the intra-uterine life, where the fetus constantly and silently receives the noxious effects of the maternal environment.*

*Is it possible that environmental degradation is responsible for the high incidence of this tumor in the southern region of Santa Catarina?*

#### **Introdução.**

Dentro do Sistema Endócrino dos mamíferos, a glândula supra-renal é de fundamental importância, participando da homeostase do organismo.

No córtex da supra-renal podem acontecer neoplasias, tanto benignas, os chamados adenomas, como malignas, denominadas de carcinomas. São raras, tendo uma incidência baixa na população geral (WAJCHENBERG, 1992).

As neoplasias malignas, portanto os carcinomas do córtex da supra-renal têm predomínio nítido na infância. São funcionantes na maioria dos casos, ou seja, produtores de hormônios esteróides, nesta faixa etária, causam clinicamente virilização, pseudopuberdade precoce e Síndrome de Cushing, dentre outras alterações. Entre as crianças com menos de 5 anos, 95% dos casos se apresentam com virilização. Caso o tumor seja retirado totalmente, enquanto ainda capsulado, a cura é possível. Porém em casos mais avançados, a cura, mesmo com tratamentos agressivos é menos provável (PIZZO; POPLACK, 2006).

São responsáveis por cerca de 0,02% dos carcinomas em geral (NADER et al., 1983). Por motivos não esclarecidos, têm uma incidência maior na região Sul do Brasil (MARIGO et al., 1986). Nos EUA, a incidência de carcinoma de supra-renal na população pediátrica é de 0,3 por milhão de crianças abaixo de 15 anos de idade (PARKIN et al., 1998). No Estado do Paraná, principalmente, já se identificou uma incidência 10 a 15 vezes maior do que a descrita em outras partes do mundo (SANDRINI et al., 1997).

No Brasil, temos deficiências nos registros das doenças, para fins de estudos posteriores, mas alguns dados se tornam significativos quando levamos em conta a alta incidência do tumor em questão nos estados do Sul do país. Em Santa Catarina, podemos citar uma estatística realizada em um hospital pediátrico, que resgatando registro de pacientes entre 1980 e 2004, encontrou 29 casos de carcinoma de supra-renal. Porém, a conclusão deste trabalho nos remete a um ponto mais intrigante. Cerca de 40% dos casos descritos são provenientes de uma região específica, descrita como mesoregião sul catarinense. Os autores comentam a possibilidade de influência do uso indiscriminado de agrotóxicos nesta região, mas não entram em maiores detalhes (SILVA et al., 2005).

Com o objetivo de aprofundar a discussão sobre o porquê teríamos uma incidência maior deste tipo de tumor em uma região específica do Sul do Brasil, optamos por lançar olhares ao ambiente da mesoregião em questão, o Sul de Santa Catarina. Sabemos que o homem sofre influências do meio em que vive, podemos até, muitas vezes, caracterizá-lo como resultado do próprio meio ambiente. Que fatores específicos daquele meio ambiente poderiam ser responsáveis por este fenômeno? Estaríamos nós em condições de formular hipóteses que pudessem ligar uma ocorrência estatisticamente relevante a alterações do meio ambiente? Teríamos dados de literatura que fundamentassem este caminho?

## **O desenvolvimento da glândula supra-renal.**

Antes do nascimento, o córtex da supra-renal é composto, basicamente, por uma grossa camada denominada zona fetal (MACCLELLAN, s/d). A partir da décima semana de gestação, esta zona fetal cresce, chegando a ter tamanho semelhante ao rim por volta da vigésima semana. A partir deste ponto, até a trigésima semana de gestação, o tamanho e o peso da glândula supra-renal dobram, alcançando 10 a 20 vezes o tamanho da glândula do adulto. Após a trigésima semana, acontece um novo aumento desta glândula,

chegando a pesar 3 a 4g ao final da gestação. Existe uma camada mais fina, externa à zona fetal, denominada zona definitiva. A zona fetal cresce por hipertrofia, enquanto a zona definitiva cresce por hiperplasia (MESIANO et al., 1997).

Após o nascimento, dentro dos três primeiros meses de vida, a zona fetal diminui a ponto de desaparecer, não fazendo mais parte da morfologia do córtex da supra-renal do adulto. A zona definitiva, então, por hiperplasia, formará as três zonas do córtex da supra-renal: as zonas glomerulosa, fasciculada e reticulada (SUCHESTON; CANNON, 1968).

A teoria mais aceita atualmente, para explicar os mecanismos celulares responsáveis pelo fenômeno acima, afirmam que a glândula supra-renal, após o nascimento, sofre uma “remodelação” estrutural, que se dá principalmente pela involução da zona fetal de seu córtex. E que esta involução acontece por mecanismos celulares de apoptose (morte celular programada).

O carcinoma de supra-renal pode ser um dos componentes de uma Síndrome de câncer familiar denominada Síndrome de Li-Fraumeni (LI; FRAUMENI, 1988). Pacientes portadores desta Síndrome carregam uma alteração genética herdada no gene p53, mais especificamente nos exons 5-8. Em pacientes portadores de carcinoma de supra-renal que não apresentam esta Síndrome familiar, também ocorrem alterações neste mesmo gene, porém em local diferente (VARLEY et al., 1997; WAGNER et al., 1994). Estas constatações levaram a Equipe do Hospital de Clínicas em Curitiba, Paraná, a testar 36 pacientes pediátricos portadores de carcinoma de supra-renal para alterações no gene p53 (SANDRINI et al., 1997).

O gene p53 faz parte de uma classe de genes denominados de “oncogenes” e está localizado no cromossomo 17. Este gene codifica uma proteína nuclear denominada de proteína p53 e está presente em todas as células e tecidos do corpo (PIZZO; POPLACK, 2006).

De uma maneira sucinta, podemos dizer que o gene p53 é um dos guardiões do genoma humano, promovendo a “morte celular programada”, ou apoptose, de células com danos irreparáveis, que poderiam se multiplicar de maneira indiscriminada, gerando um câncer. A função deste gene é interromper o ciclo celular. Portanto, quando este gene está alterado, codificará uma proteína diferente da original, diminuindo a proteção celular e propiciando a formação de um tumor. De fato, alterações neste gene já foram identificadas em vários tipos de tumor, tais como carcinoma de colon e pulmão, além do de supra-renal.

No trabalho supracitado, concluíram que não havia história de incidência aumentada de câncer nos familiares dos pacientes, Não sendo possível classificá-los como portadores da Síndrome de Li-Fraumeni. Porém, em 35 dos 36 casos testados identificaram uma mutação específica, até então não encontrada, no gene p53. A mutação foi denominada R337H.

Para cada gene, temos dois alelos; Mesmo que um gene apresente uma mutação herdada em um dos alelos, geralmente é necessário que um segundo evento ocorra, para que a mutação também apareça no outro alelo, desta maneira dando início à tumorigênese (PIZZO; POPLACK, 2006).

Estudo posterior avaliou a proteína codificada pelo gene p53 mutado, a proteína p53tet-R337H. Este estudo comparou esta proteína mutante com a proteína original e com outras proteínas p53 mutantes, porém provenientes de outros tipos de mutação no gene p53, tais como a proteína p53-R337C (DIGIAMMARINO et al., 2002).

Concluíram que o pH intracelular é capaz de modular a função desta proteína mutante, a p53tet-R337H. Pequenas alterações do pH celular, tornando-o mais básico, são capazes de desnaturar uma grande quantidade desta proteína. Portanto, a proteína mutante pode ser descrita como pH dependente.

Segundo este último trabalho, a mutação R337H aumenta em 500 vezes as chances de um indivíduo apresentar carcinoma de supra-renal.

Com a observação de que os mecanismos de apoptose estão alterados nos pacientes com carcinoma de supra-renal, podemos inferir que algo de anômalo possa ter ocorrido durante a involução da zona fetal do córtex da adrenal nestes pacientes, já que esta involução se dá exatamente por apoptose.

Desta maneira, a gênese do carcinoma de supra-renal encontra uma possível causa, que seria a desestabilização de uma proteína pH dependente, importante para a regulação do ciclo celular. Proteína esta proveniente de uma mutação específica do gene p53 que foi identificada em uma região definida, o Sul do Brasil.

Possivelmente, alguns dos casos descritos no Paraná seriam provenientes do Estado de Santa Catarina. Mais recentemente, alguns casos catarinenses têm sido testados em relação à mutação R337H, com resultados positivos (ainda não publicado).

### **A região sul catarinense.**

Entre muitos outros estudos, o Projeto Integrado de Pesquisa "Qualidade Ambiental da Região Sul Catarinense" foi desenvolvido a partir de 1991 por uma equipe multidisciplinar da UFSC, com apoio do CNPq (v.g. processos 50.0718/90.3; 52.1053/93.5 e 52.2510/96-5, beneficiário, Luiz Fernando Scheibe). (<http://www.laam.cfh.ufsc.br/qualidade.htm>, 24/08/2007).

As principais conclusões quanto aos aspectos regionais têm apontado para a importância da preservação das florestas nas áreas com maior vigor do relevo, e para a necessidade de planos de recuperação das áreas afetadas pela mineração do carvão, além do monitoramento efetivo das atividades em curso, a fim de evitar a continuidade dos processos de degradação ambiental. Mais recentemente, tem sido também enfatizada a importância ambiental da rizicultura irrigada, que ocupa mais de 50.000 ha somente na bacia do rio Araranguá, bem como das culturas do fumo e da banana, tendo em vista o uso intensivo de fertilizantes e agrotóxicos nessas culturas (DARELLA; FURTADO, 2005).



Segundo medições feitas na entrada de uma cancha de arroz, às margens do rio Mãe Luzia, em 1999, a água que estava sendo utilizada para irrigar o arroz era imprópria para qualquer uso, apresentando dentre outras alterações, um pH de 2,73 unidades e 545mg/l de sulfatos, quando o aceitável seria até 250mg/l deste composto. O autor cita que este exemplo é representativo das águas utilizadas frequentemente pelos agricultores da região (ALEXANDRE, 2000).

Fonseca (FONSECA, 1991) compara o impacto ambiental provocado pela mineração do carvão com o da agricultura na região em questão:

“... a comparação da mineração com a agricultura permite distinguir, com clareza, o significado desses aspectos, sendo que na mineração o impacto é muito denso e menos extenso, e com a agricultura acontece o inverso, o impacto é pouco denso, porém muito extenso.”

Desta maneira, podemos perceber que uma região de meio ambiente degradado pelo extrativismo de carvão mineral, é também local de atividades agrícolas intensas, e que ambos competem pela utilização das mesmas águas.

As cidades mais populosas são Criciúma e Tubarão. A maioria dos Municípios da região dispõe de água tratada, estando estas águas dentro dos parâmetros aprovados para uso humano.

Porém, dados comprovam que na Bacia do Araranguá, por exemplo, a totalidade da população rural e cerca de 30% da população urbana não tem acesso a esta água tratada. Esta parcela da população, que compreende pelo menos 1/3 do total, utiliza águas de poços artesianos e escavados, açudes e rios para consumo diário.

Sabendo-se desta dinâmica, não podemos considerara apenas os dados das Companhias de abastecimento de água, porque nem sempre será esta a água utilizada pela população.

Ainda outra questão se impõe. Mesmo municípios que não realizam o extrativismo de carvão e a rizicultura sofrem com esta atividade, porque recebem os efeitos ambientais deletérios através das águas dos rios.

Em interessante trabalho realizado por Machado (1984), verificou-se a contaminação dos aquíferos, avaliando a qualidade das águas subterrâneas, através de análise da contaminação por ferro, sulfatos e ácidos, resultantes da mineração do carvão. Conclui que as águas subterrâneas, assim como as superficiais, apresentam maior quantidade desses elementos, sugerindo contaminação desses mananciais. Este autor ainda discute que por não ser visível, o problema de contaminação química das águas subterrâneas avança cada vez mais, podendo comprometer o uso futuro deste recurso.

Importante observar que a área destinada à rizicultura contém inúmeros canais de irrigação, favorecendo a transposição de água entre rios de uma mesma sub-bacia ou até entre sub-bacias (ALEXANDRE, 2000). Isto também favorece o transporte de elementos poluidores, fazendo com que o impacto ambiental se alastre de maneira silenciosa, mas não menos desastrosa. Como afirma Alexandre (*op. cit.*), “os agrotóxicos aplicados podem ter sua ação expandida além do cultivo do arroz, contaminando as águas fluviais e subterrâneas”.

No âmbito do Projeto Integrado de Pesquisa "Qualidade Ambiental da Região Sul Catarinense" foram realizados alguns estudos visando determinar alterações citogenéticas em roedores e peixes nas áreas de rizicultura e de mineração do carvão da região sul catarinense, com resultados que apontaram para a frequência maior de micronúcleos de eritrócitos desses dois tipos de população, quando comparados com indivíduos semelhantes de áreas sem impactos ambientais derivados dessas duas atividades (BUENO et al., 1993; CORREA et al., 1993; BUENO et al., 1992).

Outros estudos semelhantes foram realizados também na região carbonífera do Rio Grande do Sul, como os trabalhos de Silva e Erdtmann (2002) sobre a genotoxicidade do carvão, que constataram um padrão estatisticamente maior de micronúcleos em células, bem como de lesões evidenciadas pelo Ensaio Cometa, especialmente em roedores da área de Candiota, onde se situa a maior intensidade de mineração de carvão e uma grande termelétrica; e de Leite et al. (2000), sobre a frequência de defeitos congênitos em São Jerônimo, na outra grande região carbonífera do Rio Grande do Sul; este estudo, no entanto, não revelou evidências de ação teratogênica de contaminantes ambientais no município.

Com a intenção de avaliar possíveis efeitos da exposição ao carvão na saúde humana, um estudo realizado em Criciúma, sul de Santa Catarina, avaliou 51 trabalhadores nas minas de carvão, comparando-os com 51 indivíduos não expostos. Esta análise foi feita através de esfregaços de mucosa oral e cultivo de linfócitos do sangue periférico. Demonstraram que existe um risco aumentado de danos genéticos nos expostos, através da observação de aumento na frequência de células micronucleadas na mucosa oral e de fragmentos e alterações cromossômicas nos linfócitos cultivados. (AGOSTINI et al., 1996).

Tendo em vista as conclusões do estudo de Silva et al. (2005) e as condições ambientais da região sul catarinense, cabe portanto questionar se existirá, pois, uma relação entre a degradação ambiental e a maior incidência de carcinoma de supra-renal em Santa Catarina, e, em especial, naquela região?

Como a gênese do câncer não é uni causal, entender mais sobre o ambiente para onde esta população imigrou e como a região foi explorada a partir das potencialidades econômicas lá existentes, parece ser um dos caminhos na busca de explicações para um fenômeno tão específico.

A "Espacialização da Medicina" tem sido uma das maneiras mais intrigantes de se entender como o processo "doença" acontece. Sabendo que o homem, como fruto do meio ambiente, reflete as condições a que está exposto durante toda a sua vida, nos parece adequado associar o meio ambiente com as doenças apresentadas pelo homem que lá habita.

No contexto da discussão sobre as prováveis causas que contribuiriam para o aparecimento de carcinoma de supra-renal em crianças das regiões em questão, lançamos a hipótese de que a degradação ambiental poderia estar propiciando fatores externos (sulfatos, metais e/ou pesticidas?) que, interagindo com alterações internas (mutação específica), culminariam em um processo de tumorigênese.

Maiores estudos, sem dúvida, são necessários para ratificar tal hipótese, porém algumas considerações ainda podem ser feitas.

Considerando que a população está exposta, como argumentado anteriormente, a uma carga excessiva de poluentes químicos, tais como pesticidas e fertilizantes, este seria um dos fatores contribuintes.

Crianças estão sob elevado risco quando expostas a pesticidas, tanto pela maior vulnerabilidade biológica como comportamental. Em termos biológicos, a criança apresenta alguns fatores a se considerar, tais como a elevada relação entre superfície corpórea e massa corporal e a exposição prévia durante a vida fetal. A exposição a pesticidas durante a gestação já foi associada ao aparecimento precoce de câncer, como a leucemia linfóide aguda, por exemplo (INFANTE-RIVARD et al., 1999).

Considerando, ainda, que devido ao extrativismo de carvão mineral realizado sem cuidados ambientais, a população esteja constantemente exposta a cargas excessivas de íons, poderíamos aventar tal fato como um outro fator contribuinte.

Neste ponto, citamos o Sulfato. Como evidenciamos acima, este composto químico está presente em quantidade elevada na região, inclusive no solo e águas. Talvez, a ingestão constante deste sal, mesmo que em concentrações que não fossem deletérias ao organismo em curto prazo, pudesse gerar problemas silenciosos.

O carcinoma de supra-renal, muitas vezes, acontece em crianças em idade precoce, sendo descrito até mesmo em lactentes. Trabalhos relatam haver transporte placentário de íons  $SO_4^{2-}$  da mãe para o feto (BOYD et al., 1986; COLE et al., 1984)). Poderia uma carga excessiva deste íon acarretar mudanças físico-químicas que não culminariam na morte do feto, mas que seriam suficientes para inativar a proteína 337H, prejudicando os mecanismos de apoptose?

Contribuindo com o raciocínio acima, verificamos que o controle ácido-base durante a vida fetal é um mecanismo delicado. Interessante trabalho avaliou parâmetros bioquímicos de punções venosas guiadas por ultra-som em fetos a partir de 18 semanas até o termo. O pH não se manteve constante, apresentando-se mais básico em idades precoces que ao nascimento (WEINER et al., 1999). Poderia este excesso de íons Sulfato, provenientes do meio ambiente, através da passagem placentária mãe – feto, alterar este fino e delicado mecanismo de controle ácido-base? Caso acontecesse, poderia atuar sobre a proteína mutada e alterar os mecanismos de apoptose responsáveis pela remodelação desta glândula durante a vida intra-útero?

São questões que merecem ser avaliadas, no sentido de aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de tumorigênese e as possíveis influências da degradação do meio ambiente sobre o homem.

## **Referências:**

Wajchenberg B.L. Tratado de Endocrinologia clínica. 1º edição Cap 11: 483-526. Editora Roca.,1992.

Pizzo P.A. Poplack D.G. Principles and practice of pediatric oncology, 5th ed. 1155-1157. Lippincott W.W, 2006.

Nader S. Hickey R.C. Sellin R. V. Samaan N.A. Adrenocortical carcinoma. A study of 77 cases. *Cancer*. 52: 707, 1983.

Marigo C. Muller H. Davies J. N. P. Survey of câncer in children admitted to a brazilian charity hospital. *J. Natl. Cancer. Inst.* 43: 1231, 1986.

Parkin D.M. Kramàrovà E. Draper G.J. Masuyer E. Michaelis J. Neglia J. Qureshi S. International incidence of childhood cancer. Vol II (International Agency for cancer research, Lyon, France), 1998.

Sandrini R. Ribeiro R DeLacerda L.J. Childhood adrenocortical tumors *J Clin Endocrinol. metab.* 82 (7); 2027-31

Silva R. K. Souza J. A. Carcinoma adreno-cortical. Análise de 29 casos. TCC/UFSC, 2005.

MacClellan M. Brenner R.M. Development of the fetal adrenals in nonhuman primates: electron microscopy. In: Novy M.J. Resko J.A. (eds) *Fetal Endocrinoly*. Academic Press, New York, pp 383-403.

Mesiano S. Jaffe R. B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal córtex. *Endocrine Reviews* 18 (3): 378-403, 1997.

Sucheston M.E. Cannon M.S. Development of zonular patterns in the human adrenal gland. *J. Morphol.* 126:477-91, 1968.

Li F. P. Fraumeni J. F. Jr. et al. A câncer family syndrome in twenty-four kindreds. *Câncer Res.* 48: 5358-62, 1988.

Varley J.M. Mc Gown Thorncroft M. et al. Germ-line mutations of TP53 in Li-Fraumeni families. *Am J. Hum. Genet.* 65: 995-1006.

Wagner J. Portwine C. Rabin K. et al. High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical. *J. Natl. cancer Inst.* 86: 1707-10, 1994.

Pizzo P.A. Poplack D.G. Principles and practice of pediatric oncology, 5th ed. 61-2. Lippincott W.W, 2006.

Pizzo P.A. Poplack D.G. Principles and practice of pediatric oncology, 5th ed. 69-75. Lippincott W.W, 2006.

DiGiammarino E.L. Lee A.S. Cadwell C. Zhang W. et al. A novel mechanism of tumorigenesis involving ph-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. *Nat. struct. Boil.* 9(1): 12-16, 2002.

Perfil analítico do carvão. Boletim 6. DNPM, Porto Alegre, Brasil, 1987.

Gomes A. P. Ferreira J.A.F. Albuquerque L.F. Suffert T. Carvão Fóssil. *Estudos Avançados* 12 (33), 1998.

Informativo anual da indústria carbonífera 2000. MME.DNPM. Ano base 1999. Brasília. Ano XV, julho 2000.

Fabício J.A.C. Projeto carvão de Santa Catarina: relatório integrado até outubro de 1973. Porto alegre, DNPM/CPRM. 182p. 1973.

Decreto 85.206. Enquadramento da região sul de Santa Catarina como área crítica para fins de controle de poluição. 25/09/1980.

Teixeira W. et al. Decifrando a Terra. Oficina de textos. São Paulo. 22: 471-89, 2000.

Alexandre N.Z. Duarte G.M. Análise integrada da qualidade das águas da bacia hidrográfica do rio Araranguá (SC). Dissertação de Mestrado em Geografia. UFSC. Florianópolis. 300p. 2000.

Gothe C.A.V. Silva O.G. Avaliação dos impactos ambientais da indústria carbonífera nos recursos hídricos da região sul catarinense. Dissertação de Mestrado. UFSC 1993.

Machado J.L.F. Projeto estudo da vulnerabilidade à contaminação dos mananciais subterrâneos decorrentes da extração do carvão mineral. CPRM/ DNPM. Porto Alegre, 1984.

Fonseca F.F.A. Mineração e meio ambiente. In: Tauk S.M.. Análise ambiental: uma visão multidisciplinar. São Paulo: Ed. Univers. Estadual Paulista / FAPESP/SRT/FUNDUNESP. 143-147, 1991.

Bueno, A.M.S.; NITTA, H.; Moreira, J.; Ogliari, P.J. /biomonitoramento citogenético de roedores silvestres de região de plantação de arroz, Forquilha, S.C. Rev. Bras. Genética 16 (3):249, 1993.

Correa, G.M.L.; Bueno, A.M.S.; Nitta, H., Ogliari, P.J. Avaliação da frequência de micronúcleos em eritrócitos periféricos de peixes de região de cultura de arroz, Forquilha, S.C. Rev. Bras. Genética 16 (3):265, 1993.

Bueno, A.M.S.; Agostini, J. M. S.; Gaidzinski, K.; Moreira, L.; Brognoli, I. Frequencies of chromosomal aberrations in rodents collected in the coal field and tobacco culture region of Criciúma, South Brazil. J. Toxicol. Environ. Health 36:91-102, 1992.

Agostini, J. M. S.; Otto, P.A.; Wanjtal, A. Chromosome damage in underground coal miners: detection by conventional cytogenetic techniques and by submitting lymphocytes of unexposed individuals to plasma from at risk groups. Braz. Jour. Genetics 19(4):641-646, 1996.

Darella, M.S.; Furtado, S.M.A. Os agrotóxicos e a saúde dos trabalhadores rurais. In: Scheibe, L.F.; Furtado, S.M.A.; Buss, M.D Geografias entrelaçadas – ambiente rural e urbano no sul de Santa Catarina, Florianópolis/Criciúma: EdUFSC/EdUNESC, 2005:125-145.

Infante-Rivard C. Labuda D. Krajinovic M. Sinnet D. Risk of childhood leukemia with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. Epidemiol. 10:481-7, 1999.

Boyd A.A.R. Shennan D.B. Human placental sulphate transport: studies on chorionic trophoblast brush border membrane vesicles. J. Physiol. 377: 15-24, 1986.

Cole D.E. Baldwin L.S. Stirk L.J. Increased inorganic sulphate in mother and fetus at parturition: evidence for a fetal-to-maternal gradient. Am.J. Obst. Gynecol. 148: 596-99, 1984.

Weiner C.P. Sipes S.L. Wenstrom K. The effect of fetal age upon normal fetal laboratory values and venous pressure. Obst. Gynecol. 79 (5) :713-18.