



Sara Margarida Ferreira Fernandes Ângelo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Exposição das Crianças a Pesticidas com Efeito Desregulador Endócrino” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Sílvia Cid, do Dr. Rui Rodrigues e da Professora Doutora Angelina Pena e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sara Margarida Ferreira Fernandes Ângelo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Exposição das crianças a pesticidas com efeito desregulador endócrino” sob a orientação da Doutora Sílvia Correia Cid, Doutor Rui Rodrigues e Professora Doutora Angelina Pena, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Sara Margarida Ferreira Fernandes Ângelo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013146035, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e monografia intitulada de “Exposição das crianças a pesticidas com efeito desregulador endócrino” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de setembro de 2018.



(Sara Margarida Ferreira Fernandes Ângelo)

Agradecimentos

À Dra. Sílvia Cid, demonstro o meu agradecimento pela oportunidade de estagiar na Farmácia Líbia, disponibilidade e vontade de ensinar, exemplo de profissionalismo e capacidade de liderança. A toda a equipa da Farmácia Líbia, agradeço o apoio, os conhecimentos transmitidos, bom ambiente que me proporcionaram e o grande contributo na minha evolução profissional e pessoal.

Ao Dr. Rui Rodrigues e Dra. Andreia Duarte, um especial agradecimento pela simpatia, disponibilidade e conhecimentos transmitidos. A todos os elementos da equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Lisboa, agradeço a compreensão e simpatia com que me receberam.

À Professora Doutora Angelina Pena pelo acompanhamento, disponibilidade e ideias que auxiliaram o sucesso deste projeto.

À família e amigos que sempre me acompanharam ao longo minha formação académica, a eles um especial agradecimento.

A todos a que de alguma forma contribuíram para o enriquecer do meu percurso tanto a nível pessoal como profissional, um sincero obrigado.

ÍNDICE

Parte I- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia Líbia

Resumo	7
Abstract	8
Lista de Abreviaturas	10
1- Nota introdutória	11
2- Contextualização da Farmácia Líbia.....	11
2.1- Caracterização	11
2.2- Espaço físico	11
3- Análise SWOT.....	12
3.1- Pontos Fortes.....	13
3.1.1- Integração na equipa.....	13
3.1.2- Planificação do estágio por etapas.....	13
3.1.3- Farmacovigilância.....	15
3.1.4- Preparação de medicamentos manipulados	15
3.1.5- Noções de gestão, faturação e <i>marketing farmacêutico</i>	16
3.1.6- Relação com o utente	17
3.2- Pontos Fracos.....	18
3.2.1- Sistema informático	18
3.2.2- Dificuldade inicial na integração da aprendizagem teórica na prática profissional	18
3.3- Oportunidades	19
3.3.1- Formação contínua	19
3.3.2- Noções de homeopatia	19
3.3.3- Noções de fitoterapia	20
3.3.4- Participação no concurso João Cordeiro	20
3.4- Ameaças.....	20
3.4.1- Falta de contacto prévio com as marcas comercializadas e alguns OTC	20
3.4.2- Localização da Farmácia Líbia.....	21
3.4.3- Alteração dos medicamentos.....	21
4- Considerações Finais.....	22

5- Referências Bibliográficas	23
6- Anexos	24

Parte II- Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar: Hospital da Luz Lisboa

Lista de Abreviaturas	27
1- Nota Introdutória.....	28
2- Contextualização do Hospital da Luz.....	28
2.1- Grupo Luz Saúde.....	28
2.2- Hospital da Luz Lisboa	28
2.3- Acreditação de qualidade	29
2.4- Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Lisboa	29
3- Análise SWOT.....	29
3.1- Pontos Fortes.....	30
3.1.1- Equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Lisboa	30
3.1.2- Sistema Informático.....	30
3.1.3- Planificação do estágio por etapas.....	31
3.1.4- Reuniões clínicas	35
3.2- Pontos Fracos.....	35
3.2.1- Duração do estágio	35
3.2.2- Estágio de observação.....	35
3.2.3- Interação com o doente.....	36
3.3- Oportunidades.....	36
3.3.1- Dispensa de medicamentos em regime ambulatorio.....	36
3.3.2- Trabalho de grupo	37
3.3.3- Assistir a uma cirurgia.....	37
3.3.4- Radiofarmácia.....	37
3.4- Ameaças.....	38
3.4.1- Espaço reduzido dos Serviços Farmacêuticos	38
3.4.2- Número elevado de estagiários.....	38
3.4.3- Pouca flexibilidade de alguns profissionais de saúde	38
3.4.4- Setor de difícil acesso.....	39

4- Considerações Finais.....	39
5- Referências Bibliográficas	40
6- Anexos	41

Parte III- Monografia: Exposição das crianças a pesticidas com efeito desregulador endócrino

Lista de abreviaturas	45
1- Introdução	47
2- Exposição de populações vulneráveis	48
3- Pesticidas.....	49
3.1- Exposição aos pesticidas: monitorização de amostras ambientais	50
3.1.1- Nos alimentos.....	51
3.1.2- Proximidade de áreas contaminadas	53
3.1.3- Espaços interiores.....	54
3.2- Exposição aos pesticidas: monitorização de amostras biológicas	55
3.2.1- Exposição pré-natal	56
3.2.2- Exposição pós-natal	57
4- Efeitos na saúde resultantes da exposição crónica a pesticidas EDCs	60
4.1- Alterações no metabolismo: obesidade e diabetes tipo II	60
4.2- Neurodesenvolvimento e problemas neurológicos	61
4.3- Problemas no sistema reprodutor	61
4.4- Cancro	62
5- Recomendações	63
5.1- Higienização e ventilação.....	63
5.2- Cumprir regras de segurança	64
5.3- Agricultura biológica.....	64
6- Conclusão.....	65
7- Referências Bibliográficas	67

RESUMO

Os pesticidas são uma das classes de compostos químicos mais reportados pelo seu efeito no sistema endócrino. A sua presença no ambiente é ubíqua, sendo detetados nos alimentos, ambiente aquático, solo e ar. Os estudos de biomonitorização de pesticidas e seus metabolitos, realizados em amostras biológicas de indivíduos de diferentes faixas etárias, confirmou a exposição humana a estes contaminantes. A exposição a pesticidas que interferem com o sistema endócrino é particularmente crítica para indivíduos vulneráveis ainda em desenvolvimento, particularmente durante o período *in útero* e infância. Atualmente, existe evidência que a exposição a estes químicos, mesmo a doses baixas, pode aumentar a suscetibilidade a diferentes doenças ao longo da vida (vários tipos de cancro, doenças metabólicas, problemas do foro neurológico e cognitivo e perturbações no sistema reprodutor).

Na temática da qualidade e segurança alimentar, a monografia incide especificamente sobre os estudos de biomonitorização humana de pesticidas, avaliação da exposição das crianças e de prevenção de doenças. Tem como objetivo identificar o risco para a saúde humana, compreender os mecanismos envolvidos e estabelecer medidas de minimização de risco.

PALAVRAS-CHAVE: Exposição, pesticidas, químicos desreguladores do sistema endócrino, recém-nascidos, crianças, suscetibilidade.

ABSTRACT

Pesticides are one of the classes of chemical compounds most reported for their effect on the endocrine system. Its presence in the environment is ubiquitous since it is detected in the food, water, soil and air. Likewise, biomonitoring studies also confirm the general presence of pesticides in biological samples from individuals of different age groups. Exposure to pesticides that interfere with the endocrine system is particularly critical for vulnerable individuals still developing, specifically during the period *in utero* and childhood. Currently, there is scientific evidence that exposure to these chemicals, even at low doses, can increase susceptibility to different diseases throughout life (cancer, metabolic diseases, neurological and cognitive problems and disorders of the reproductive system).

On the subject of Quality and Food Safety, this monograph focuses specifically on the studies of human biomonitoring of pesticides, evaluation of children's exposure and prevention of diseases. It aims to identify the risk to human health, to understand the mechanisms involved and to establish measures to minimize risk.

KEYWORDS: Exposure, pesticides, endocrine disrupters chemicals, newborns, children, susceptibility.

Parte I- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Líbia

LISTA DE ABREVIATURAS

DCI- Denominação Comum Internacional

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crónica

FL- Farmácia Lúbia

FFUC- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P

IVA- Imposto sobre o valor acrescentado

MICF- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

MP- Matérias-primas

MSRM - Medicamentos sujeitos a receita médica

OTCs - Medicamentos “over the counter”

RAM- Reações adversas a medicamentos

SWOT- *Strengts* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Oppoportunities* (Oportunidades), *Threats* (Ameaças)

I- NOTA INTRODUTÓRIA

A farmácia comunitária é um “espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade”¹. Este espaço, devido à sua elevada acessibilidade, está na primeira linha entre o utente e o profissional de saúde. Assim, o papel do farmacêutico como especialista do medicamento vai muito além da dispensa de medicamentos, possibilita o uso racional do medicamento e acompanhamento fármaco-terapêutico, contribuindo para a prevenção de doenças e a promoção da saúde pública individual.

Neste âmbito, o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária revela uma elevada importância ao permitir a integração dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) no contexto prático, promovendo a consolidação dos conhecimentos e percepção da vida profissional do farmacêutico nesta área.

O presente relatório tem por objetivo expor uma análise retrospectiva referente ao estágio realizado na Farmácia Líbia sob a orientação da Dra. Sílvia Cid entre os meses de janeiro e abril de 2018. O relatório foi realizado no formato de uma análise SWOT, onde serão enumerados os pontos fortes, pontos fracos, as oportunidades e ameaças.

2- CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA LÍBIA

2.1- Caracterização

A Farmácia Líbia (FL), que existe desde 1947, atualmente é parte integrante de uma sociedade que contempla outras duas farmácias associadas, a Farmácia Nita na Charneca da Caparica e a Farmácia S. Bento na Amora. A Farmácia Líbia situa-se na Avenida da Igreja no bairro de Alvalade, junto à Igreja de S. João de Brito.

A FL tendo em vista a promoção da saúde, rege-se por o atendimento dos seus utentes respeitando a ética profissional, criando uma relação de empatia e garantindo o seu esclarecimento, o que contribui para o elevado prestígio e movimentação da mesma. As características da farmácia e a qualidade da equipa justificam a diversidade de utentes que a frequentam, muitos deles fidelizados.

2.2- Espaço físico

O espaço interior da farmácia está dividido em dois pisos. Devido às pequenas dimensões o piso inferior funciona como um armazém, dividido e organizado de forma a fluir o trabalho, pois pode ser necessário ir ao armazém durante os atendimentos. O piso superior possuiu

diferentes áreas estrategicamente definidas, de forma a cumprir todas as requisições estipuladas e o melhor atendimento: gabinete individualizado, gabinete da direção, casa de banho, zona de conferência e receção de encomendas, zona de preparação de manipulados e zona de atendimento ao público. O gabinete individualizado é essencial para a privacidade e conforto durante os testes bioquímicos e outros serviços proporcionados, por exemplo consultas de nutrição e de podologia. A zona de atendimento ao público é constituída por uma pequena zona de espera, com a possibilidade de medição da pressão arterial e do peso de forma gratuita. A dermocosmética e puericultura estão localizadas à vista do utente, de forma categorizada e organizada, facilitando um atendimento de qualidade e provendo o contacto do utente com os produtos. Porém, devido ao espaço reduzido, a grande maioria dos OTCs, produtos multivitamínicos, produtos de veterinária, entre outros de venda livre não se encontram acessíveis ao utente, o que potencia o papel do farmacêutico no aconselhamento.

Esta farmácia possuiu seis balcões de atendimento estruturados de forma a colaborar na comunicação ótima entre o farmacêutico e o utente, mas, garantindo a privacidade para com o utente do balcão seguinte. Na zona de atendimento existe um ecrã LED com o objetivo de informar o utente acerca de promoções, rastreios e outras atividades da farmácia, bem como informação para a educação e promoção da saúde (por exemplo dispositivos de asma e DPOC).

No exterior, a farmácia é atrativa e foi remodelada há um ano, sendo bastante iluminada pela luz natural, uma vez que tem duas montras na frente da farmácia. Junto à entrada, encontra-se devidamente assinalado o horário de funcionamento, direção técnica, os serviços disponibilizados assim como outras indicações relevantes de acordo com as Boas práticas em Farmácia Comunitária.

3- ANÁLISE SWOT

A análise SWOT, é uma ferramenta muito utilizada a nível empresarial para tomar decisões estratégicas. A sigla SWOT, ou FOFA em português, é composta pelas iniciais das palavras *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). A análise destes quatro pontos engloba uma análise conjunta de uma perspetiva interna e externa.

3.1- Pontos Fortes

3.1.1- Integração na equipa

A equipa da FL caracteriza-se por ser uma equipa diversificada, coesa e de elevada dedicação o que é essencial para o bom funcionamento da farmácia. Inicialmente, tomei conhecimento da organização da farmácia e da localização de todos os produtos farmacêuticos, promovendo a minha adaptação e integração na equipa. No decorrer do estágio, em vários momentos, a equipa dispensou parte do seu tempo para explicar a vasta gama de produtos existentes na FL, com especial atenção para os que não tinha tantos conhecimentos de base como ostomia, puericultura, nutrição para lactentes e alimentação especial, pensos para feridas entre outras, de forma a preparar-me para as questões que pudessem surgir por parte dos utentes durante o atendimento. Desta forma, a disponibilidade para ensinar e esclarecer dúvidas, assim como a diversidade da equipa constituída por farmacêuticos e técnicos de farmácia com distintos pontos fortes e elevada prática clínica foram fatores determinantes para o sucesso do estágio, ao estimular o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

3.1.2- Planificação do estágio por etapas

O plano do estágio foi dividido em módulos, de forma a garantir a evolução natural dos conhecimentos práticos adquiridos. De seguida, irei destacar alguns deles que considero como os que mais contribuíram para o meu estágio.

➤ Fontes de informação e documentação

A FL possui na sua biblioteca todas as fontes de informação de carácter obrigatório para uma farmácia de oficina, devidamente atualizadas e também outras fontes bibliográficas de interesse nas diferentes áreas como farmacologia, homeopatia, fitoterapia entre outras. Para além disso, detém um leque de procedimentos escritos para assegurar um bom funcionamento da farmácia, nomeadamente para verificação da temperatura e humidade relativa, receção de encomendas, entre outros. Este contacto inicial com a documentação e procedimentos da farmácia foi fundamental para a revisão dos processos legislativos.

➤ **Aprovisionamento e armazenamento**

Durante as primeiras semanas, a maioria das minhas tarefas na farmácia foram relacionadas com as encomendas. Desta forma, assim que chegava uma encomenda à farmácia, havia o cuidado de armazenar no frigorífico os produtos de frio. De seguida, procedia-se à receção e verificação da encomenda, o que é fundamental na prevenção da ocorrência de erros. Neste contexto, parte das minhas tarefas passavam pela verificação dos parâmetros relativos aos produtos encomendados, nomeadamente quantidades, preço de venda à farmácia e preço de venda ao público, prazos de validade, eventuais bonificações e descontos financeiros discriminados na respetiva fatura e pela marcação de preços de acordo com o Imposto sobre o valor acrescentado (IVA) ou diretivas de gestão.

Após todos estes elementos estarem conferidos, procede-se ao armazenamento dos produtos. A organização dos medicamentos era efetuada por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI) ou do nome comercial, consoante se tratassem de medicamentos genéricos ou medicamentos inovadores. Tal ordenação era excetuada tendo sempre presente a regra do “*First- Expired -First-Out*”, garantindo assim que os primeiros medicamentos a serem vendidos eram aqueles cuja validade expirava mais rapidamente.

Realizei outras tarefas relacionadas com a gestão da farmácia, nomeadamente controlo de prazos de validade, devoluções de produtos a fornecedores e sua posterior organização nos arquivos de acordo com as regras internas da farmácia.

Como primeiro impacto estas funções revelaram-se de extrema importância para a familiarização com os produtos e nomes comerciais, conhecimento do correto local de armazenamento e para ter uma noção de quais os medicamentos com mais rotatividade que eram encomendados diariamente.

➤ **Outros cuidados de saúde prestados na farmácia**

Nesta fase comecei a ter alguma autonomia e contacto com os utentes através da realização de medições de pressão arterial, peso, glicémia, INR, triglicéridos, colesterol entre outros. De igual forma, foi também possível adquirir conhecimentos acerca de como se processa e quais os requisitos para a administração de vacinas fora do plano nacional de vacinação (PNV) e de injetáveis. Este passo foi fundamental para desenvolver a minha capacidade comunicativa para com os utentes, apelando ao diálogo durante a medição dos parâmetros e a interpretação dos resultados.

➤ **Atendimento ao público**

O ato da dispensa de medicamentos, quer estes sejam sujeitos (MSRM) ou não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos, produtos de dermocosmética e outros artigos médicos é aquele com maior expressão na atividade farmacêutica, envolvendo uma enorme responsabilidade. O princípio fundamental da FL é dispensar um serviço e não apenas medicamentos.

Na dispensa de MSRM, o primeiro passo será a validação da receita e interpretação da prescrição garantindo a correta participação da mesma. De seguida, durante a dispensa da medicação, deve haver a cedência de toda a informação relevante, para que nenhum utente adquira um medicamento sem estar devidamente esclarecido sobre a indicação do mesmo, esquema posológico, possíveis efeitos adversos, entre outros. De igual modo, a dispensa de MNSRM constitui uma importante área de atuação do farmacêutico, realçando o facto de o mesmo poder não ter sido prescrito por um médico e, portanto, todo o processo de indicação e dispensa depende do farmacêutico. Em ambos os casos a premissa máxima é sempre a dispensa de medicamento avaliando a necessidade, qualidade, segurança e assegurando a efetividade do mesmo. Ao longo do tempo, foram-me sendo transmitidos conhecimentos a este nível aquando do acompanhamento de outros farmacêuticos, sendo que em meados de fevereiro já realizava os atendimentos de forma quase autónoma.

3.1.3- Farmacovigilância

O farmacêutico devido à sua proximidade com os utentes, ao realizar o acompanhamento farmacoterapêutico dos medicamentos que dispensa, deve notificar todas as suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) através do portal do INFARMED, contribuindo para a monitorização contínua da segurança e a avaliação do benefício/risco dos medicamentos.

No final do estágio, na companhia da diretora técnica da farmácia, reporte uma suspeita de RAM no portal do INFARMED, o que constituiu um ponto muito positivo do meu estágio, mesmo não tendo acompanhado o seguimento do processo.

3.1.4-Preparação de medicamentos manipulados

A FL dispõe de uma zona dedicada à manipulação de medicamentos, com todo o material de laboratório e matérias-primas (MP) obrigatórios, garantindo as condições de temperatura e humidade requeridas. Além disso, legalmente todas as MP utilizadas na preparação dos

medicamentos manipulados possuem um boletim analítico que comprova o cumprimento dos requisitos da farmacopeia e fichas de segurança sobre as mesmas.

Atualmente, a prescrição e procura de medicamentos manipulados é cada vez menor, contudo na FL tive a possibilidade de proceder á preparação, controlo de qualidade e dispensa de medicamentos manipulados. Colaborei no preenchimento da ficha de preparação de manipulados, no registo dos movimentos das MP, no cálculo do preço de acordo com as normas em vigor e na respetiva rotulagem com a atribuição de um número de lote interno para assegurar rastreabilidade do mesmo. Esta oportunidade contribuiu para completar toda a formação que tive FL ao rever os meus conhecimentos acerca das boas práticas de preparação de medicamentos manipulados e da legislação em vigor.

3.1.5- Noções de gestão, faturação e *marketing farmacêutico*

Um dos pontos essenciais para garantir a viabilidade financeira de uma farmácia é a gestão de stocks. A gestão dos stocks é realizada com base na ponderação de elementos decisivos tais como o perfil dos utentes habituais, *stock* mínimo e máximo previamente definidos, variações sazonais, média mensal de vendas, o que permite que não haja uma grande quantidade de capital da farmácia investido em produtos com baixa rotatividade. Parte das minhas tarefas na FL passavam por verificar a disponibilidade nos distribuidores grossistas de certos medicamentos identificados pela direção como frequentemente esgotados. Caso não se pudesse proceder à encomenda, seria estabelecido o contacto telefónico com o distribuidor ou com o laboratório para ativar a linha SOS ou averiguar quais as alternativas disponíveis para adquirir o medicamento em falta. Adicionalmente, durante a venda, surge um alerta a todos os medicamentos que pertencem ao protocolo “Via Verde do Medicamento”. Este protocolo garante o acesso rápido a medicamentos essenciais/ esgotados na presença de uma prescrição médica. Na FL este controlo é realizado com recurso ao Spharma[®], sendo que me foi possível acompanhar o processo de gestão e participar na execução de determinados passos.

Como complemento da minha aprendizagem, durante o estágio observei e colaborei na conferência e organização das receitas e na faturação no final do mês. A tarefa de verificação que todos os requisitos da receita são cumpridos, permitiu-me uma maior familiarização com as receitas manuais, servindo de alerta para a diminuição de possíveis erros como a falta da validade da receita ou assinatura do médico, o número máximo de embalagens prescritas por receita, as rasuras, portarias e exceções entre outros.

A proprietária da FL exerceu um papel fulcral na partilha de saberes acerca da faturação, o que permitiu um melhor entendimento do processo, sublinhando a importância de uma adequada gestão económica, financeira e fiscal.

Face a um mercado cada vez mais competitivo, torna-se essencial o desenvolvimento de estratégias de *marketing* de diferentes âmbitos e direcionadas a populações distintas. É neste sentido que a FL aposta na divulgação de promoções em vigor, promove rastreios nutricionais, avaliação do pé diabético, podologia e de higiene dentária, mini-faciais de dermocosmética e outras campanhas de sensibilização, quer nas redes sociais e no painel *LED* da sala de espera quer durante o atendimento, tendo em conta a informação sobre os utentes habituais.

Durante o MICEF, já tinha sido abordado grande parte destes tópicos em diferentes unidades curriculares, mas revelou-se especialmente interessante constatar a sua aplicação na prática, o que permitiu um melhor entendimento da gestão e da sua importância para a sustentabilidade económica da farmácia.

3.1.6- Relação com o utente

Ao longo do estágio fui adquirindo e aperfeiçoando as minhas habilidades comunicativas, ao expressar-me de acordo com os princípios éticos, de forma clara e adequada ao nível sociocultural do utente. A localização da FL numa avenida movimentada no centro de um bairro típico de Lisboa, nas proximidades de escolas e diferentes áreas comerciais justifica o elevado número de pessoas relativamente heterogéneas que a procura. Assim, para além de utentes de passagem, a farmácia tem um grande número de utentes habituais fidelizados, acerca dos quais a farmácia possui um conhecimento particular, permitindo um atendimento personalizado e o seguimento farmacoterapêutico. Para que este seguimento seja realizado de forma rigorosa e atendendo às necessidades dos utentes, a equipa da FL incentiva o utente ao preenchimento da ficha no Spharma[®]. Esta aprendizagem constante e contacto com diferentes realidades, preparou-me para diferentes situações de atendimento e aconselhamento.

3.1.7- Indicação e aconselhamento farmacêutico

No decorrer do meu estágio e sobretudo após acompanhar atendimentos e adquirir um maior conhecimento e autonomia, foi sendo possível aconselhar e responder aos pedidos que iam surgindo. Para um correto aconselhamento farmacêutico é importante conversar com o utente, ao conhecer as patologias que lhe estão diagnosticadas, alergias, a alimentação e o estilo de vida com o objetivo de intervir corretamente com medidas não-farmacológicas, medicação ou no encaminhar para o médico. Na FL, as situações mais recorrentes de

aconselhamento envolveram a descrição de sintomas associados a constipações, tosse, dores musculares ou perturbações do sistema gastro-intestinal, onicomicoses, queda de cabelo existiam também pedidos de aconselhamento para a realização de exames como a colonoscopia, para o início de suplementos vitamínicos, fitoterapia entre outros.

A título de exemplo da importância da validação da prescrição e da conversa com o utente, depois da dispensa de um antidiabético oral entre outros medicamentos, o senhor no final do atendimento solicita uma embalagem de ampolas Magnesona[®], uma vez que tem sentindo câibras durante a noite. Após conversar com o utente e confirmar o diagnóstico de diabetes do tipo 2, aconselho a optar por Magnoral[®], também magnésio em ampolas, mas em vez de sacarose tem como excipiente um edulcorante menos calórico, a sacarina, mais aconselhada para diabéticos^{2,3}. Este exemplo é relevante no sentido em que na farmácia comunitária, o farmacêutico dispensa um serviço farmacêutico e não apenas “caixinhas” solicitadas pelo utente.

3.2- Pontos Fracos

3.2.1- Sistema informático

A Farmácia Líbia, como sistema de apoio, utiliza atualmente o Spharm^{® 4}, que é bastante intuitivo. Contudo, nas primeiras semanas de atendimento senti alguma dificuldade inerente à falta de prática de trabalho com o sistema informático, particularmente porque a FFUC nos tinha proporcionado uma formação acerca do Sifarma[®] para o qual estava mais familiarizada. Para além disso, uma vez que era o primeiro ano de utilização deste sistema na Farmácia Líbia, por vezes a equipa também tinha dificuldades e desconhecimento de algumas funcionalidades, sendo necessário contactar a SoftReis para esclarecimento. No entanto, tratando-se o estágio de um processo gradual de aprendizagem os atendimentos foram-se tornando cada vez menos demorados à medida que aperfeiçoava as minhas capacidades a este nível.

3.2.2- Dificuldade inicial na integração da aprendizagem teórica na prática profissional

Numa fase mais inicial, a falta de confiança no aconselhamento de certos produtos, particularmente de puericultura, dermocosmética, suplementos multivitamínicos, colírios acabou por constituir um obstáculo, comprometendo por vezes a prestação de um atendimento de forma autónoma.

No entanto, a disponibilidade para esclarecimento de dúvidas por parte da equipa da FL e o meu empenho na aprendizagem através da procura de informações, sobre os variados produtos contribuiu para um melhor sucesso do estágio. Na minha opinião, a realização de um estágio curricular é fundamental para potenciar uma adaptação dos conhecimentos teóricos à prática e colmatar as lacunas existentes.

3.3- Oportunidades

3.3.1- Formação contínua

FL investe fortemente na formação dos seus colaboradores em diversas áreas, quer na própria farmácia, via visita dos delegados de informação, quer no exterior durante o horário de trabalho ou pós-laboral. Enquanto que toda a equipa da farmácia tem a oportunidade de assistir às pequenas formações na farmácia, as apresentações de gama realizadas noutros locais, são frequentadas por um dos elementos da equipa que depois realiza uma pequena apresentação para que todos possam estar informados e atualizados. Eu como estagiária da FL tive a oportunidade de assistir a várias formações, nomeadamente na área dos suplementos nutricionais pela Pharma Nord® (suplemento Q10, arroz vermelho e alho) e dieta Easy Slim®, nutrição clínica (Nutricia® e Nestlé®), entre outras, contribuindo todas de alguma maneira para o enriquecimento do meu conhecimento. A dermocosmética foi outras das vertentes de formação, homeopatia era uma área neste sentido participei em apresentações de gama de diferentes marcas como La Roche-Posay®, laboratórios LETI®, etc. o que permitiu compreender a sua direção para um público-alvo, proporcionando um aconselhamento diferenciado aos utentes.

3.3.2- Noções de homeopatia

A algo desconhecida até iniciar o estágio na FL. Durante o meu estágio tive a oportunidade de adquirir alguns conhecimentos a este nível, nomeadamente através dos princípios que a regem e acerca de algumas indicações terapêuticas. A FL não tem um laboratório de manipulação de medicamentos homeopáticos, contudo tem algumas parcerias como a Farmácia Homeopática de Santa Justa, de forma a certificar-se da dispensa de todos os medicamentos que os seus utentes procuram. A possibilidade de contactar com marcas especialistas, laboratórios de manipulação com diferentes formas farmacêuticas disponíveis e também o constante investimento da minha parte na procura de informações, permitiu me ter

uma visão mais alargada desta prática da homeopatia como uma parte complementar e integrante da medicina moderna.

3.3.3- Noções de fitoterapia

Os utentes da FL procuravam muitas vezes alternativas aos medicamentos químicos através do uso de fitoterapia. A área de fitoterapia é de grande importância para os farmacêuticos, detentores de conhecimentos acerca das possíveis contraindicações e interações graves com outros medicamentos e alimentos. Os colaboradores da FL proporcionaram-me a consolidação e aquisição de conhecimentos na área através de pequenas sessões de formação, esclarecendo todas as minhas dúvidas, juntamente com o acompanhamento dos seus aconselhamentos na área, o que me incentivou ao gosto pela área.

3.3.4- Participação no concurso João Cordeiro

A filosofia empreendedora da FL torna-se evidente pela vontade constante de contribuir para a promoção e inovação da saúde em Portugal. Durante o meu estágio tive a oportunidade de colaborar numa proposta candidata ao prémio João Cordeiro de inovação em farmácia. De forma resumida, a ideia da FL pretende colmatar a dificuldade da população, principalmente os mais idosos, em associar a medicação crónica prescrita para longa duração à patologia correspondente, quais os medicamentos e o número de embalagens ainda disponíveis numa receita desmaterializada sem guia de tratamento, disponibilizada através de uma mensagem de telemóvel, bem como deixar terminar o prazo de validade das receitas e necessitar da medicação que estava prescrita. Os resultados do concurso apenas são conhecidos a 20 de outubro de 2018.

3.4- Ameaças

3.4.1- Falta de contacto prévio com as marcas comercializadas e alguns OTC

Inicialmente foi notória a dificuldade que senti com a falta de familiarização com alguns medicamentos “*Over the counter*”(OTC) e com grande parte dos nomes comerciais dos medicamentos. Assim, a dificuldade na associação da DCI ao nome comercial dos medicamentos acabou por constituir um obstáculo aquando do atendimento ao público, uma vez que muitos dos utentes apenas conhecem a sua medicação pelo nome comercial. Com o decorrer do tempo, esta dificuldade foi gradualmente sendo ultrapassada com um maior domínio da informação relativa aos medicamentos mais dispensados na farmácia.

3.4.2- Localização da Farmácia Líbia

Na avenida da Igreja, onde se localiza a FL, devido à falta de estacionamento, tornou-se habitual haver carros estacionados em segunda fila. Como consequência, é frequente a polícia municipal multar os utentes da farmácia. Isto leva a que os utentes que se dirigem à FL de carro estejam sempre muito apressados, revelando-se um constrangimento. Inicialmente, devido à minha falta de prática com o Spharma® e o desconhecimento da localização de todos os produtos na farmácia, a realização do atendimento era mais morosa, pelo que, alguns utentes não compreendiam. Porém, com o passar do tempo, fui-me inteirando do programa e conhecendo a localização de todos os produtos da farmácia e o atendimento começou a fluir. As pequenas dimensões da farmácia obrigam a ir com frequência ao armazém no andar de baixo pelo que é inevitável alguma demora no atendimento. Por outro lado, esta situação por vezes é impeditiva de se prestar todas as informações importantes durante a dispensa, tornando-se essencial a avaliação do tipo de utente e das suas necessidades. Na tentativa de combater esta problemática, a FL dispõe de dísticos para colocar nas viaturas, no sentido de apelar à compreensão das autoridades para os utentes da farmácia.

Na avenida da Igreja, além da FL, existem mais cinco farmácias, havendo uma grande concorrência, o que poderia constituir um problema. Contudo, a FL está sempre com um elevado movimento pois encara esta concorrência de forma positiva, desenvolvendo estratégias para cativar os utentes, adotando medidas de fidelização, como por exemplo, preços competitivos, desconto a utentes habituais, garante uma boa gestão de stock de forma a não haver carência dos produtos farmacêuticos procurados pelos utentes e principalmente aposta num serviço farmacêutico de qualidade, onde o esclarecimento do utente e o seu acompanhamento é prioritário.

3.4.3- Alteração dos medicamentos

No decorrer do meu estágio constatei em algumas ocasiões a alteração do preço dos medicamentos ou das embalagens exteriores, o que gera alguma desconfiança por parte do utente durante o atendimento. Assim, é de extrema importância explicar calmamente que as modificações não se devem a decisões da farmácia ou falhas cometidas por mim, mas que se tratam de imposições legais.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

O balanço do estágio na Farmácia Líbia é sem dúvida positivo, tendo constituído um cenário ideal para a integração de todos os conhecimentos aprendidos durante o MICF na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. A oportunidade de realizar o meu estágio curricular acompanhada por uma equipa profissional, competente e com vontade de ensinar, foi essencial para a melhor compreensão da dinâmica da farmácia de oficina e a perceção do papel crucial do farmacêutico. A profissão de farmacêutico de oficina na FL é muito valorizada pela população que a frequenta, principalmente devido à dedicação, gosto e conhecimento com que atendem às necessidades da população. Embora ao início esta confiança e carinho pela equipa pudesse ter funcionado como um obstáculo, possibilitou-me também a vontade de uma melhoria contínua, quer na capacidade de comunicação, quer na aplicação dos meus conhecimentos teóricos.

No decorrer da minha experiência na FL além de aprofundar os meus conhecimentos teóricos aplicados à prática, desenvolvi algumas competências a nível pessoal, tais como capacidades comunicativas, sentido de responsabilidade, autonomia e capacidade de adaptação a novas situações.

Considero o estágio curricular uma peça essencial para a conclusão dos cinco anos de preparação que o MICF nos proporciona, promovendo a obtenção de uma noção mais aproximada do mundo do trabalho.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SANTOS, H. J., CUNHA, I. N. DA, COELHO, P. V., CRUZ, P., BOTELHO, R., FARIA, G., MARQUES, C. and GOMES, A.- **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. *Ordem dos Farmacêuticos* (2015) [Acedido a 20 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e Equipamentos_20240917255ab147e12498f.pdf
2. INFARMED- **Folheto informativo Magnesona 1500 mg/10 ml** (2015) [Acedido a 1 de maio de 2018] Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5283&tipo_doc=fi
3. INFARMED- **Folheto informativo: Magnoral 1028,4 mg/10 ml solução oral** (2015) [Acedido a 1 de maio de 2018] Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5291&tipo_doc=fi
4. SOFTREIS- **Spharm** (2011) [Acedido a 9 de junho de 2018] Disponível na Internet: http://www.softreis.pt/wp/?page_id=1811

6- ANEXOS

Anexo 1: Página web da Farmácia Líbia



Farmácia Líbia

Homeopatia Ostomia Dermocosmética Dispositivos p/ Inalação Promoções Aconselhamento Contactos

Farmácia Líbia
1,1 mil gostos

Farmácia Líbia

A nossa Farmácia encontra-se situada no centro do Bairro de Alvalade, junto à Igreja de S. João de Brito. Orgulhamo-nos de ter um serviço de qualidade próximo do utente.

Anexo 2: Exemplo de Informação partilhada no ecrã LED



Kit de Férias

MATERIAL

- Soro em monodoses
- Solução antisséptica/ desinfetante
- Gazes esterilizadas
- Pensos rápidos
- Ligaduras elásticas
- Adesivo
- Tesoura
- Luvas descartáveis
- Gelo instantâneo
- Termómetro

Kit de Férias

MEDICAMENTOS

- Creme irritações/ queimaduras
- Solução desinfetante e cicatrizante
- Anti-histaminico oral e tópico
- Solução lubrificante/descongestionante de olhos (monodoses)
- Anti-inflamatório, analgésico e antipirético
- Antidiarreico
- Laxante
- Antiácido
- Repelente de insetos
- Antiemético

Anexo 3: Divulgação de rastreio através da rede social Facebook



Anexo 4: Exemplos de vídeos de apoio à utilização de bombas de inalação partilhados na rede social Facebook e no ecrã LED da farmácia



Parte II- Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Hospital da Luz Lisboa

LISTA DE ABREVIATURAS

AO- Assistente Operacional

BO- Bloco operatório

DIDDU- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

FH- Farmácia Hospitalar

HBA- Hospital Beatriz Ângelo

HLL- Hospital da Luz Lisboa

JCI- *Join Commission International*

KRM- Kardex Remstar MegamaT[®]

MMU 5.1- *Medication Management and Use 5.1*

PDU- Plataforma da dose unitária

PET- Tomografia de emissão de positrões

RCM- Resumo das características do medicamento

SF- Serviço Farmacêutico

SWOT- *Strengts (Forças), Weaknesses (Fraquezas), Oppoprunities (Oportunidades), Threats (Ameaças)*

TF- Técnico de Farmácia

I- NOTA INTRODUTÓRIA

A farmácia hospitalar é “um serviço de saúde, que compreende todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e aos outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente de medicamentos e produtos de saúde”¹. O hospital da Luz refere o farmacêutico como “um profissional com elevada qualificação técnica e científica, que integra uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde, contribuindo para obter os melhores resultados terapêuticos e garantindo a segurança do doente”².

É neste contexto que o estágio em farmácia hospitalar revela a sua importância, não só como complemento aos conceitos teóricos já apreendidos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas como também constitui uma oportunidade de os consolidar e colocar em prática, ao ter perceção do dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar.

O presente relatório descreve a minha experiência como estagiária nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital da Luz Lisboa (HLL), com a oportunidade de visitar a secção de ambulatório do Hospital Beatriz Ângelo (HBA), que decorreu entre 2 de maio e 29 de junho de 2018 sob a orientação do Dr. Rui Rodrigues. Este relatório está relatado sob o formato de uma análise SOWT, avaliando os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e as ameaças que senti ao longo destes dois meses.

2- CONTEXTUALIZAÇÃO DO HOSPITAL DA LUZ

2.1- Grupo Luz Saúde

O grupo Luz Saúde é um dos maiores grupos de prestação de cuidados de saúde no mercado português, do qual fazem parte 29 unidades incluindo 13 hospitais privados (entre eles HLL), hospital com parceria público-privada, 13 clínicas privadas e 2 residências sénior³. Este grupo distingue-se na prestação de cuidados de saúde através de uma medicina de excelência e inovação, ao trabalhar com os melhores profissionais de saúde⁴.

2.2- Hospital da Luz Lisboa

O HLL é uma instituição privada que iniciou a sua atividade em 2007, localizada na Avenida Lusíada, em Lisboa. O edifício do HLL é constituído por 6 pisos onde, de uma maneira geral, estão distribuídas as várias áreas desde blocos operatórios, serviços de internamento, atendimento médico permanente até ao bar e cafetaria, entre outros. Os dois últimos pisos são destinados ao estacionamento (Anexo I). Desta forma, o HLL disponibiliza uma oferta

global com um “vasto número de valências médicas e cirúrgicas, com ênfase em áreas diferenciadas e organizadas em centros de excelência multidisciplinar, garantindo o melhor diagnóstico e tratamento do doente, apostando na inovação tecnológica”⁵. Atualmente encontra-se em construção um novo edifício do HLL que prevê um aumento da capacidade em 80%, o que permitirá reestruturar a oferta clínica e agregar novas áreas⁶.

2.3- Acreditação de qualidade

O grupo Luz Saúde, tendo como objetivo ser uma referência na prestação de cuidados de saúde, pela prática de uma medicina de excelência e inovação, adotou o referencial normativo de Gestão de Qualidade (ISO 9001) e Gestão de Ambiente (ISO 14001) para a certificação dos seus serviços. Mais recentemente, , em abril de 2018, depois de um longo processo de mudança e melhoria da qualidade, o HLL foi acreditado pela *Joint Commission International* (JCI) com certificado de qualidade⁷.

2.4- Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Lisboa

Os serviços farmacêuticos (SF) do HLL situam-se no piso -I com horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 9-20h e sábado das 15-20h⁸. Caracterizam-se por um ambiente calmo e profissional, dividido em áreas funcionais estrategicamente definidas de modo a garantir as condições e fluidez do trabalho.

A equipa dos SF do HLL é constituída por “farmacêuticos, técnicos de farmácia, assistentes operacionais e administrativos altamente qualificados e especializados, envolvidos em todo o circuito de medicamentos e contribuindo para a obtenção dos melhores resultados terapêuticos, com a máxima segurança para os doentes”⁸. A equipa de farmacêuticos, dirigida pela diretora técnica Dra. Andreia Duarte, tem as suas funções definidas de acordo com as áreas funcionais onde atuam. Assim, as atividades desenvolvidas pela equipa dos SF do HLL baseiam-se em três grandes premissas: Cuidados Farmacêuticos orientados para o doente, Educação e Formação de Estagiários e Investigação clínica⁸.

3- ANÁLISE SWOT

A análise SOWT consiste numa ferramenta largamente utilizada a nível empresarial para o diagnóstico estratégico. O termo SWOT é composto pelas iniciais das palavras *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats*

(Ameaças). Estes quatro pontos fulcrais subdividem-se em duas análises complementares entre si, análise externa e interna.

3.1- Pontos Fortes

3.1.1- Equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Lisboa

A equipa dos SF do HLL caracteriza-se por ser unida, empenhada e profissional. A relação interpessoal entre os farmacêuticos é exemplar, demonstrando espírito de entreajuda de comunicação entre si e com os estagiários. A equipa sempre se demonstrou disponível para esclarecer dúvidas e prestar informação sobre as tarefas que desempenham diariamente, particularmente durante a validação das prescrições médicas. O empenho e dedicação da equipa é notório. Frequentemente um elemento da equipa é desafiado a aprofundar os seus conhecimentos em determinada área clínica e realizar uma pequena exposição para os SF. Além do mais, valoriza-se a progressão e a melhoria contínua, participam em formações e conferências na sua área de trabalho, expõem os trabalhos científicos a organismos exteriores e apoiam e incentivam os farmacêuticos a obter o grau de especialista em Farmácia Hospitalar pela Ordem dos Farmacêuticos. A equipa dos SF do HLL contribuiu de uma forma positiva para a minha experiência em FH. O clima de empatia, a sua disponibilidade para prestar esclarecimentos e a transmissão de saberes foram uma mais valia para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

3.1.2- Sistema Informático

No HLL a plataforma informática que permite manter em contacto toda a equipa de profissionais de saúde é o Soarian[®]. Este *software* dispõe de áreas reservadas a cada um dos profissionais de saúde: diários clínicos e zona para prescrever para os médicos, notas de enfermagem, zona para a intervenção farmacêutica durante a validação das prescrições, resumo dos resultados dos parâmetros bioquímicos, entre outros. O Soarian[®] é essencial para garantir a comunicação entre as equipas multidisciplinares, ao permitir aceder à ficha clínica do doente de forma simples e rápida, facilitando e possibilitando diferentes tarefas do dia-a-dia. No HLL, está disponível um *software* específico para a Unidade de Oncologia, Oncofarm[®] que permite aos médicos oncologistas prescrever, ao farmacêutico validar e aos enfermeiros do Hospital de Dia Médico registar a administração. No HLL é ainda utilizada uma plataforma de dose unitária (PDU) de uso exclusivo pelos farmacêuticos para auxiliar na validação e dispensa de medicamentos. A PDU está conectada com o Soarian[®] e com o “carrocel vertical”,

o Kardex Remstar MegamaT[®](KRM) (Anexo 2), onde estão armazenados a maioria dos medicamentos.

Posso considerar os sistemas informáticos adotados pelo HLL como um ponto forte uma vez que são muito simples e intuitivos de utilizar. Ao longo do estágio, explorei estes *softwares*, adquirindo o domínio das suas funcionalidades. A contribuição dos sistemas informáticos para a partilha de informação entre os profissionais de saúde é indispensável para garantir os melhores cuidados de saúde para os utentes.

3.1.3- Planificação do estágio por etapas

A planificação do estágio foi fundamental para compreensão da dinâmica de um hospital, ao garantir que passava por todos os setores dos SF de uma forma sequencial. Em anexo encontra-se a planificação do meu estágio (Anexo 3). De seguida, especifico algumas das etapas do meu estágio que considero mais relevantes.

➤ Seleção, aquisição e armazenamento de medicamentos

Inicialmente foi-me apresentado todo o circuito de gestão do medicamento tendo acompanhado e sido informada acerca da seleção, aquisição, receção e armazenamento dos mesmos.

A seleção de medicamentos, realizada por comissões constituídas por farmacêuticos e outros profissionais de saúde, é um processo contínuo e multidisciplinar que tem como objetivo selecionar os medicamentos mais adequados às necessidades farmacoterapêuticas dos doentes.

De uma forma geral, no HLL, a aquisição de medicamentos é realizada por farmacêuticos em articulação com o sistema de gestão de compras tendo por base o formulário aprovado para o hospital, a seleção prévia dos fornecedores, as estimativas de consumo, entre outros. Além de acompanhar estes processos, também colaborei no circuito do medicamento ao rececionar e verificar as condições de conservação e situações de não conformidade, o que é fundamental para garantir a qualidade de todos os produtos farmacêuticos.

O armazenamento dos medicamentos, no HLL, é realizado pelos assistentes operacionais (AO) cumprindo a regra *first-expire-first-out* e as condições de conservação descritas no resumo das características do medicamento (RCM). De forma a evitar erros, para os produtos farmacêuticos que não são armazenados no KRM, é executado o armazenamento com recurso à leitura do código de barras na receção da encomenda e no local de armazenamento. Os SF do HLL dispõem de várias áreas destinadas a armazenar os produtos farmacêuticos cumprindo

as regras de segurança, nomeadamente sala de inflamáveis, de estupefacientes e psicotrópicos, de frigoríficos, local de armazenamento de citotóxicos, ensaios clínicos, etc. cumprindo medidas de segurança. A tabela do anexo 4 resume a sinalização dos medicamentos de alta vigilância.

Durante o estágio, foi-me transmitido que os farmacêuticos são responsáveis pelo cumprimento de todos os cuidados especiais de receção, havendo um controlo e arquivo da documentação técnica, especialmente em casos que requerem precauções adicionais como hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes, benzodiazepinas, citotóxicos, medicamento em fase de ensaio clínico, medicamentos termolábeis e inflamáveis, entre outros. A disponibilidade do farmacêutico responsável para o esclarecimento de como se processa a seleção, aquisição e armazenamento dos medicamentos e a visita guiada a estes espaços dos SF foi um ponto positivo para a minha aprendizagem desenvolvida neste estágio.

➤ **Distribuição**

A distribuição de medicamentos é outra das funções da FH, ao tornar disponível o medicamento correto, na quantidade certa e com qualidade para cada doente do hospital, cumprindo as prescrições médicas. No HLL, sempre que possível, é prioritário o sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU). Durante o estágio foi possível observar o circuito de distribuição após a validação farmacêutica, desde a retirada do medicamento correto do KRM até à distribuição nas gavetas individuais do carro de cada enfermaria, tudo devidamente identificado e conferido duplamente para evitar erros. Foi também transmitida a informação que cada enfermaria possui um *stock* fixo e controlado de medicamentos, adaptado às patologias habitualmente tratadas, definido de acordo com o consumo médio e repostado periodicamente.

➤ **Circuitos especiais**

Noutra etapa do estágio foi possível compreender que existem certos medicamentos que pelas suas características especiais de armazenamento, distribuição ou requisitos legais fazem parte de um circuito especial de medicamentos: estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados, gases medicinais e medicamentos em ensaios clínicos. O processo de gestão de *stocks*, encomendas, receção, armazenamento, distribuição, cedência destes medicamentos é também da exclusiva responsabilidade de um farmacêutico. A possibilidade de acompanhar estes circuitos junto dos farmacêuticos responsáveis, o preenchimento das respetivas requisições, preparação da medicação para os pisos e confirmação do *stock* existente foi crucial para o sucesso do meu estágio.

➤ **Ensaio clínico**

Os serviços farmacêuticos são responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento experimental. Estes medicamentos são armazenados nos SF em local próprio segregados dos restantes medicamentos, sendo dispensadas as quantidades unitárias exatas de acordo com o protocolo estabelecido. Neste setor tive oportunidade visitar a sala onde estão armazenados os medicamentos deste circuito e toda a documentação relativa aos mesmos, permitindo-me constatar toda a confidencialidade envolvida neste processo. Durante o estágio realizei um curso online gratuito sobre as boas práticas clínicas nos ensaios clínicos.

➤ **Farmacotécnica**

No HLL o sector de farmacotecnia engloba a Reembalagem, a Unidade de Preparação e Manipulação de Citotóxicos, a Preparação de Nutrição Parentérica e Preparações extemporâneas estéreis e a Preparação de Medicamentos Manipulados

As instalações dos SF do HLL estão providas de todo o equipamento e condições necessárias a área de produção. Na sala de preparação de Não-estéreis, surgiu a possibilidade de observar a preparação de medicamentos manipulados pelos TF, o que contribuiu para relembrar procedimentos normalizados e a importância de segregar as diferentes fases do processo usando um sistema de cores (Anexo 5).

A possibilidade de entrar nas duas salas limpas, uma destinada à reconstituição de citotóxicos e a outra destinada à preparação de misturas para nutrição parentérica e reconstituição de extemporâneas estéreis, possibilitou-me a compreensão das diferenças entre as duas salas, nomeadamente relativo à proteção do operador para garantir a sua segurança ou a qualidade do medicamento, ao motivo de obrigatoriedade de instalar câmaras de fluxo laminar vertical ou horizontal consoante a sala, ao sistema de segurança do *transfer* entre o exterior e as camaras, entre outras.

Durante o estágio, pude também colaborar com o farmacêutico responsável na validação de prescrições de oncologia e na elaboração dos tabuleiros com o material, folha de preparação de citotóxicos e rótulos para serem posteriormente manipulados na camara de fluxo laminar vertical. A análise de protocolos e *guidelines* de quimioterapia, bem como a observação e colaboração nestes processos, contribuiu para a sua compreensão, nomeadamente no que respeita à sua adequabilidade, dose prescrita, volume de soro de diluição, efeitos adversos, protocolos de prevenção emética, cuidados de segurança entre outros.

Também acompanhei a validação da prescrição médica de bolsas de nutrição. Normalmente, tendo em conta o utente, deve verificar-se se o aporte calórico, proteico, lipídico e em minerais está de acordo com as suas necessidades do utente, consultando bibliografia de referência. Segue-se a elaboração da “Ficha Técnica de Preparação” e impressão dos rótulos correspondentes.

A dispensa de fármacos em DIDDU, determina muitas vezes a necessidade de reembalagem dos fármacos. Surgiu a oportunidade de colaborar no processo de reembalagem no HLL que é realizado por um AO, sendo a responsabilidade final de um técnico de farmácia (TF) e do farmacêutico, que conferem se está de acordo com o que se pretendia.

O acompanhamento e observação dos diferentes setores da farmacotecnia revelaram ser um aspeto fundamental na minha aprendizagem, sendo de destacar a disponibilidade da equipa dos SF para esclarecimento dos procedimentos, normas de segurança e eventuais dúvidas.

➤ **Validação farmacêutica**

Com a validação das prescrições médicas, o farmacêutico tem um papel primordial no auxílio e acompanhamento da terapêutica do doente. Sempre que é admitido um utente para internamento, o farmacêutico analisa toda a sua história clínica no Soarian® e transcreve a informação mais importante para a PDU. De seguida, com recurso a bibliografia, nomeadamente os RCM dos medicamentos e *UpToDate*®, valida toda a medicação e realiza a sua intervenção caso seja necessário, via Soarian®, pelo telefone ou pessoalmente. Posso destacar que há medicação que não faz parte da DIDDU como por exemplo, medicamentos com circuitos especiais de distribuição e soluções e suspensões orais e por este motivo o farmacêutico valida a prescrição, mas tem de ter o cuidado de não enviar para a lista do KRM. Este processo de validação é diário, de forma a avaliar as alterações que surgem no perfil farmacoterapêutico.

Um dos pontos fortes do meu estágio foi a possibilidade de acompanhar a validação por um farmacêutico, para cada um dos pisos de internamento: piso cirúrgico, ginecologia e obstetrícia, cuidados intensivos, medicina interna, pediatria e cuidados continuados e paliativos. Visto que cada piso de validação está atribuído a um farmacêutico, a passagem pelos diversos sectores permitiu-me adquirir conhecimentos específicos acerca de cada área. Durante as semanas dedicadas à validação, as minhas tarefas passavam por analisar e compreender todo o historial clínico de cada doente e a sua medicação, e constatar a adequabilidade da medicação, dose e posologia, medidas de prevenção necessárias, etc. A oportunidade de no final discutir os casos clínicos com o farmacêutico foi uma mais valia no meu processo de aprendizagem. O farmacêutico tem nesta área uma grande responsabilidade

na prevenção de erros de medicação, sendo fundamental a estreita relação médico-farmacêutico-enfermeiro.

3.1.4 Reuniões clínicas

Durante o estágio surgiu a ocasião de acompanhar o farmacêutico responsável nas visitas clínicas aos serviços de Medicina Interna, Cuidados Intensivos e Cuidados Paliativos e Continuados. Ao acompanhar as reuniões clínicas nos pisos de internamento em diferentes valências, observei o papel ativo do farmacêutico através de intervenções oportunas sobre a terapêutica instituída a um doente, alertando o médico para situações de não concordância ou que podiam suscitar dúvidas tais como introdução da reconciliação terapêutica, esquema posológicos, interações com outros medicamentos ou alimentos, duplicação terapêutica, etc. A assistência a reuniões clínicas após a análise do perfil farmacoterapêutico dos doentes em Soarian[®] facilitou a compreensão dos assuntos abordados durante a discussão clínica e da dinâmica de trabalho do grupo multidisciplinar.

3.2- Pontos Fracos

3.2.1- Duração do estágio

Considero uma excelente oportunidade, a realização de estágio curricular em Farmácia Hospitalar, contudo a duração de apenas dois meses não é suficiente para a preparação da realidade profissional nos SF. Os dois meses de estágio permitem conhecer a equipa, a área dos SF e conhecer vagamente todos os setores, não havendo tempo para aprofundar a aprendizagem e ter alguma autonomia no desempenho de tarefas. Apesar de o plano de estágios ter sido cumprido ao passar pelos diferentes setores, algumas áreas por serem mais complexas e desconhecidas para mim, exigiam um tempo de permanência superior de forma a explorar melhor a área e consolidar conhecimentos adquiridos.

3.2.2- Estágio de observação

O estágio curricular em FH é grande parte do tempo um estágio de observação. Eu considero que para ter a perceção de cada secção dos SF e das funções do farmacêutico em ambiente hospitalar é necessário compreender a legislação em vigor, os protocolos e as *guidelines* de cada setor dos serviços farmacêuticos. Desta forma, é normal que ao mudar de setor fosse necessário consultar a documentação correspondente. Assim, parte das minhas tarefas passaram por observar, o que é compreensível tendo em conta a curta duração do

estágio, contudo tornou-o pouco prático. Do meu ponto de vista, penso que seria também benéfico acompanhar e colaborar nas tarefas dos TF e AO, nomeadamente na preparação de manipulados não-estéreis, embalagem, DIDDU, manusear com o KRM, entre outros. Mesmo que no HLL estas tarefas não sejam da competência dos farmacêuticos, a colaboração de forma prática traria vantagens para a compreensão de todo o circuito do medicamento.

3.2.3- Interação com o doente

Na ida ao Hospital Beatriz Ângelo (HBA), no serviço de ambulatório, foi gratificante constatar o papel primordial do farmacêutico e os benefícios do seu acompanhamento presencial. Contudo, durante o meu estágio no HLL, a minha interação como farmacêutica estagiária com o doente foi reduzida. Infelizmente não surgiu possibilidade de acompanhar nenhuma consulta farmacêutica em ambiente hospital, embora enquanto estive no setor da farmacotécnica, tivesse colaborado no planeamento de algumas ao verificar possíveis interações entre a medicação domiciliária de vários utentes. Por outro lado, durante o processo de validação, o distanciamento doente-farmacêutico pode contribuir para a interpretação incorreta de algum parâmetro que condicione a qualidade da tarefa realizada.

3.3- Oportunidades

3.3.1- Dispensa de medicamentos em regime ambulatório

No HLL a dispensa de medicamentos em Regime Ambulatório tem pouca expressão uma vez que o hospital não é participado pelo Serviço Nacional de Saúde e, portanto, todos os medicamentos dispensados são cobrados ao utente. Assim, surgiu a oportunidade de ir dois dias ao HBA, em Loures visitar os SF. A visita à área de ambulatório possibilitou o contacto e a aquisição de conhecimentos acerca de medicação e patologias que não seria possível no HLL ou no âmbito da farmácia comunitária, nomeadamente vírus de hepatite A e B, esclerose múltipla, artrite reumatoide, entre outros. A realização de tarefas simples como ir buscar a medicação a dispensar, contabilizar o *stock* de ambulatório, acompanhar o atendimento, foram fundamentais para entender a dinâmica deste serviço. A relação farmacêutico-paciente nesta área é ativa através da gestão de todos os fatores relacionados com a medicação. Na área de ambulatório, mensalmente ou de três em três meses consoante o tipo de patologia, o utente ou um representante é obrigado a dirigir-se ou ao hospital para adquirir a medicação, que é dispensada em unidades certas de acordo com o esquema posológico. Desta forma, a função desempenhada pelo farmacêutico tem grande valor na promoção da saúde pública ao garantir

a adesão terapêutica, controlar os efeitos adversos, potenciais interações e esclarecer os pacientes.

3.3.2- Trabalho de grupo

A Dra. Andreia Duarte e o Dr. Rui Rodrigues propuseram ao grupo de estagiários a realização de um trabalho de grupo no âmbito da acreditação pela JCI, que foi apresentado à equipa dos SF. O desafio colocado foi pensar numa estratégia de forma a obter aprovação ao sub-capítulo *Medication Management and Use 5.1* (MMU 5.1) do manual JCI, que ainda não estava conforme. O MMU 5.1 refere a obrigatoriedade de validação de todas as prescrições que incluíssem um ou mais dos quatro elementos críticos: alergias, interações medicamentosas fatais, ajuste de dose ao peso e fármacos com potencial toxicidade de órgãos, mesmo no período em que os SF estão encerrados. A realização deste trabalho contribuiu para adquirir competências ao nível do desenvolvimento do pensamento crítico, capacidade de resolução de problemas e de trabalho em equipa. Além disso, possibilitou ter a noção do nível de exigência de qualidade por parte da JCI. Em anexo encontra-se parte do trabalho desenvolvido, o fluxograma da proposta de implementação do ponto MMU 5.1 (Anexo 6).

3.3.3- Assistir a uma cirurgia

Durante uma tarde, tive a oportunidade de conhecer o bloco operatório (BO) do HLL e assistir a uma cirurgia para tratamento da hiperplasia benigna da próstata com recurso a laser. No BO contactei com diversos profissionais de saúde, médicos anestesistas, cirurgiões e enfermeiros e obtive esclarecimentos acerca da medicação e dispositivos médicos do carro de medicação do BO, de como se processa a indução da anestesia, da reversão do bloqueio neuromuscular, entre outros.

3.3.4- Radiofarmácia

A radiofarmácia é responsável pela gestão, manipulação, dispensa e controlo de produtos radiofarmacêuticos. Apesar de no HLL a vertente de radiofarmácia não ser da responsabilidade do farmacêutico, houve a oportunidade de conhecer como se processa durante a visita à Medicina Molecular. Ao conhecer as instalações do serviço de Medicina Molecular, aprendi sobre medidas de segurança durante o transporte e preparação destes radiofármacos, a importância do controlo de qualidade e ainda observei a realização e interpretação de algumas técnicas de diagnóstico, nomeadamente a Tomografia de Emissão de Positrões (PET). Esta

vertente da FH tem revelado uma importância cada vez maior no diagnóstico e tratamento precoce aplicado a diversas áreas como a oncologia, neurologia e cardiologia.

3.4- Ameaças

3.4.1- Espaço reduzido dos Serviços Farmacêuticos

Desde a construção inicial dos SF do HLL houve um grande crescimento do hospital. Assim, o espaço destinado aos SF passou a ser reduzido para o número de elementos da equipa, havendo necessidade de adaptar certas áreas. Por exemplo, atualmente existem duas salas destinadas à validação farmacêutica, mas inicialmente uma delas era um armazém. Na minha opinião, seria benéfico para os farmacêuticos trabalhar em *open-space* de forma a trocarem mais facilmente impressões entre si, evitando a interrupção do trabalho para comunicar com a outra sala. Além disso, a sala destinada aos ensaios clínicos é demasiado pequena para armazenar todos os medicamentos e documentação. Os balneários para trocar de roupa e guardar os pertences também não são adequados para o número de colaboradores do SF. Contudo, já existe a perceção destas limitações e está previsto com a ampliação do HLL a construção de um espaço novo para SF numa localização diferente da atual que irá colmatar estas dificuldades.

3.4.2- Número elevado de estagiários

Durante o meu período de estágio, existiam em simultâneo cinco estagiários, quatro do MICF e uma aluna de mestrado de engenharia biomédica. Durante o período do estágio, apenas estava disponível permanentemente um computador da rede do hospital, com acesso à internet e ao Soarian[®]. Desta forma, só seria possível usar mais do que um, se um farmacêutico estivesse ausente e o disponibilizasse. Por vezes esta situação tornou-se uma ameaça à evolução normal do estágio, pois o acesso ao Soarian[®] e à internet é benéfico para potenciar a aprendizagem, ter autonomia e independência para consultar *guidelines*, processos clínicos e RCM. Porém, com um esforço de articulação para a realização das tarefas e a colaboração da equipa dos SF a situação acabou por ser ultrapassada.

3.4.3- Pouca flexibilidade de alguns profissionais de saúde

Uma equipa multidisciplinar é essencial para a promoção da saúde, garantindo segurança e eficácia da terapêutica ao mesmo tempo que se previnem reações adversas e erros de

medicação. Embora na maioria das vezes haja uma ótima comunicação entre os profissionais de saúde, no decorrer do estágio apercebi-me que existem profissionais pouco flexíveis e que por vezes não aceitam as sugestões de intervenção na terapêutica, mesmo que fundamentadas pela bibliografia de referência. Com o passar dos anos e aumento de experiência na prática clínica, é previsível que haja alguma evolução. Contudo, é também normal ocorrerem erros e, portanto, deve ser feita uma análise conjunta das propostas de forma a otimizar a terapêutica do utente. A não valorização da profissão de farmacêutico e a inflexibilidade por parte de alguns profissionais de saúde constitui uma ameaça ao correto desempenho da atividade farmacêutica.

3.4.4- Setor de difícil acesso

Atualmente a situação para o ingresso no setor da FH é desfavorável, mesmo tendo em conta que o farmacêutico é imprescindível. A situação económica do país e a elevada competição no setor do medicamento, leva a que funções reservadas aos farmacêuticos sejam ocupadas por pessoas menos qualificadas. O farmacêutico deve distinguir-se como especialista do medicamento, ser pró-ativo e investir na sua formação para contrariar estas situações.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fazendo um balanço geral do estágio curricular no âmbito de Farmácia Hospitalar no HLL, posso afirmar que apesar de curto, foi uma oportunidade muito positiva ao permitir conhecer o funcionamento dos SF e da realidade de um farmacêutico neste ambiente.

A área de Farmácia Hospitalar é uma das vertentes onde o farmacêutico como profissional de saúde, desempenha um papel de excelência no controlo integral do circuito do medicamento. Contudo, é ainda necessário afirmar diariamente os seus benefícios na redução dos erros de medicação e na melhoria das decisões terapêuticas.

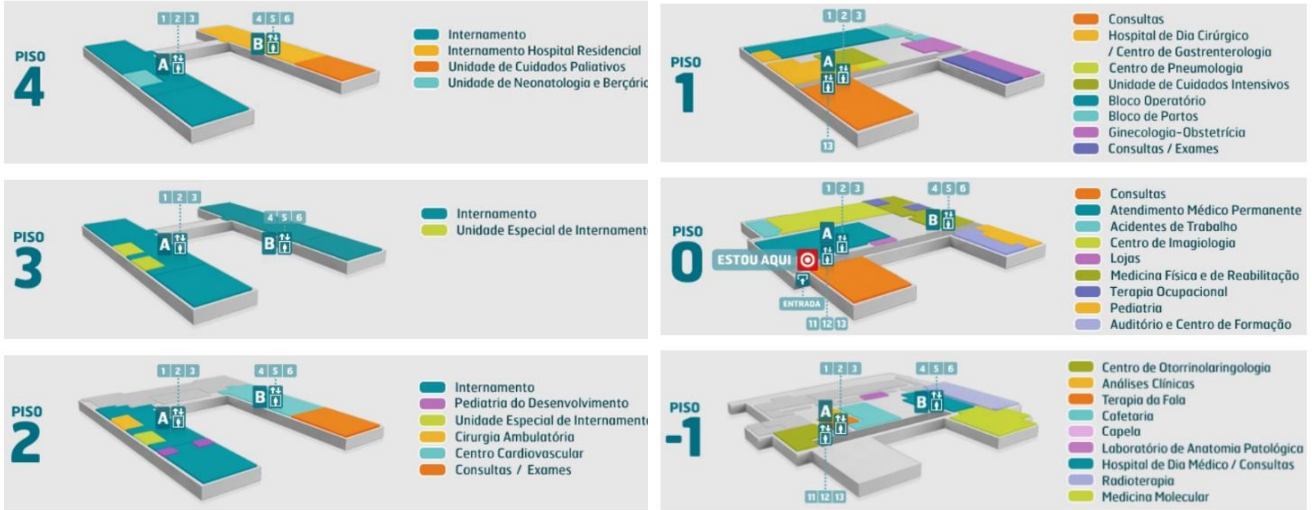
Ao longo do estágio, foi possível realizar uma aprendizagem sequencial e consolidar todos os conhecimentos, funcionando como um ponto de ligação entre o percurso académico e a realidade profissional. A inserção numa equipa multidisciplinar, com disponibilidade para partilhar conhecimentos e esclarecer dúvidas foi muito enriquecedor, potenciando as minhas capacidades pessoais e profissionais.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS- **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo I: Processos de Suporte.** *Ordem dos Farmacêuticos- Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar*, fevereiro 2018 [Acedido em: 29 de maio de 2018] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfbh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
2. HOSPITAL DA LUZ- **Profissionais : Farmacêuticos.** (2018) [Acedido em 29 de maio de 2018] Disponível na Internet: <http://www.hospitaldaluz.pt/lisboa/pt/profissionais/farmaceuticos/>
3. LUZ SAÚDE- **Unidades Luz Saúde.** [Acedido a 29 de maio de 2018] Disponível na Internet: <http://www.luzsaude.pt/pt/unidades-luz-saude/hospital-da-luz-lisboa/>
4. HOSPITAL DA LUZ- **Institucional- Visão, Missão e Valores.** (2018) [Acedido a 29 de maio de 2018] Disponível na internet: <http://www.luzsaude.pt/pt/luz-saude/visao-missao-e-valores/>
5. LUZ SAÚDE- **Hospital da Luz Lisboa.** (2018) [Acedido a 3 de junho de 2018] Disponível na Internet: <http://www.hospitaldaluz.pt/lisboa/pt/institucional/hospital-da-luz-lisboa/>
6. HOSPITAL DA LUZ- **Ampliação do Hospital da Luz Lisboa.** (2018) [Acedido a 03/06/2018] Disponível na Internet: <http://www.hospitaldaluz.pt/lisboa/pt/comunicacao/ampliacao-do-hospital-da-luz-lisboa/>
7. HOSPITAL DA LUZ- **Acreditação de Qualidade.** [Acedido a 3 de junho de 2018] Disponível na Internet: <http://www.hospitaldaluz.pt/lisboa/pt/o-hospital/acreditacao-de-qualidade/>
8. HOSPITAL DA LUZ- **Serviços Farmacêuticos.** (2018) [Acedido a 3 de junho de 2018] Disponível na Internet: <http://www.hospitaldaluz.pt/lisboa/pt/o-hospital/servicos-farmaceuticos/>

6- ANEXOS

ANEXO I- Instalações do HLL⁵



ANEXO 2- Sistema de armazenamento vertical Kardex Remstar MegamaT[®]



ANEXO 3- Plano de estágio

Período	Área
2/05 a 4/05	Seleção, Aquisição, Armazenamento e Distribuição
7/05 e 8/05	Acolhimento no HLL
8/05 a 25/05	Farmacotecnia
28/05 e 29/05	Ambulatório no HBA
30/05 e 04/06	Hemoderivados; Ginecologia e Obstetrícia
05/06 a 08/06	Pediatria; Estupefacientes e psicotrópicos
11/06 a 15/06	Cuidados intensivos; ensaios clínicos
18/06 a 22/06	Cuidados continuados e paliativos
21/06 a 29/06	Medicina Interna; Apresentação do trabalho; Cirurgia; Medicina Molecular

ANEXO 4 -Sinalização de medicamentos de alta vigilância

MEDICAMENTOS DE ALTA VIGILÂNCIA

No âmbito do processo de acreditação pela JCI, qualquer colaborador do Hospital terá que conhecer o significado da sinalética dos medicamentos de alta vigilância

MEDICAMENTOS DE ALTO RISCO (HIGH-ALERT MEDICATION)
Incluem Sol. Eletrolíticas Concentradas*
São medicamentos que quando utilizados de forma indevida podem causar dano grave ao doente

***SOL. ELETROLÍTICAS CONCENTRADAS**

K⁺ Na⁺
Ca²⁺ Mg²⁺

MEDICAMENTOS LASA (LOOK-ALIKE, SOUND-ALIKE)
Medicamentos diferentes podem ter aspeto semelhante ou designações semelhantes

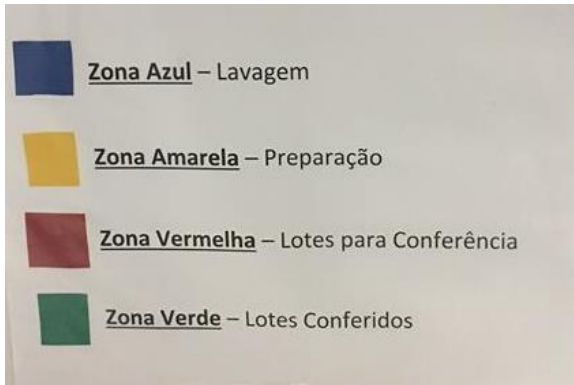
LOOK-ALIKE: adenosina, adrenalina
SOUND-ALIKE: clorpromazina, clozapina

MEDICAMENTOS DE DOSAGENS DIFERENTES
O mesmo fármaco pode apresentar-se com dosagens diferentes

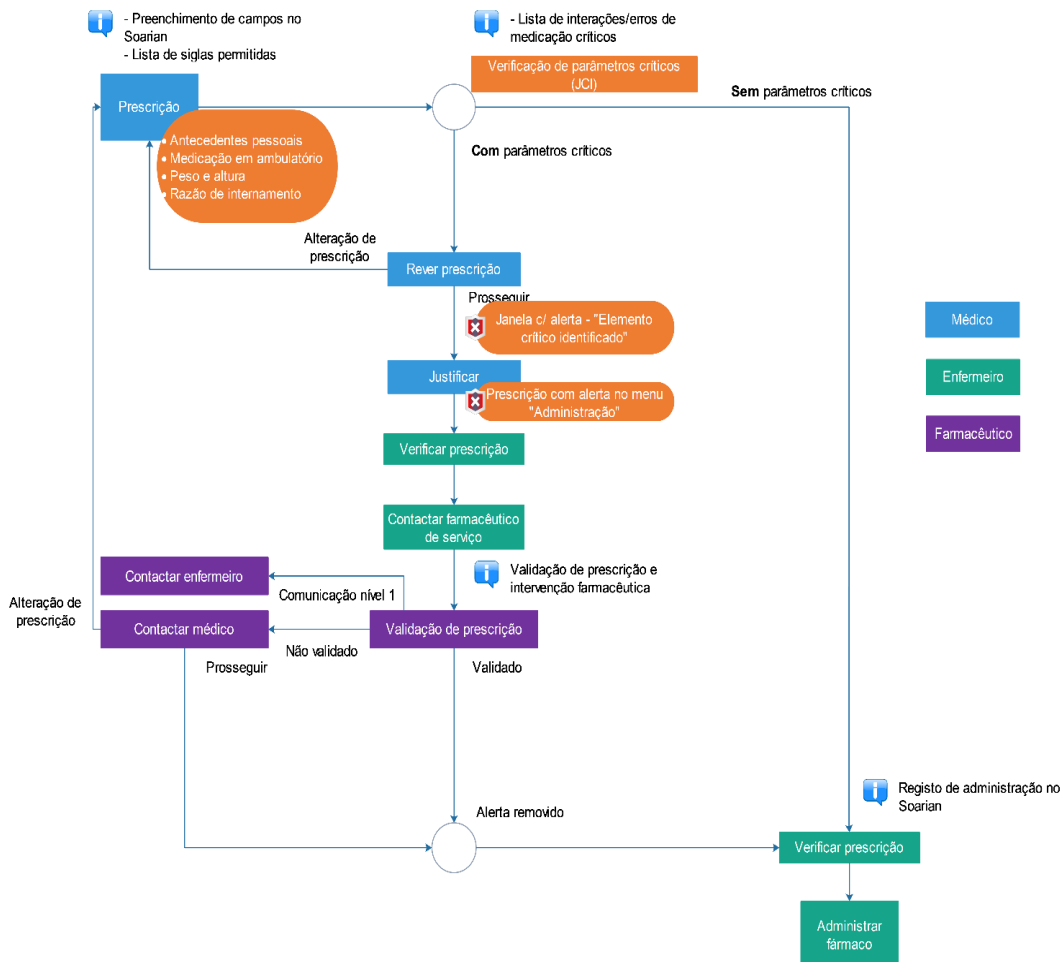
3%, 2%, 40mg, 20mg

AL LIS 0005-000002 1

Anexo 5: Organização por cores da sala de preparação de medicamentos não-estéreis



ANEXO 6- Fluxograma da proposta de implementação do ponto MMU 5.1



Parte III- Monografia

Exposição das crianças a pesticidas com efeito desregulador endócrino

LISTA DE ABREVIATURAS

ADI- Dose Diária Aceitável, em inglês, *Acceptable Daily Intake*

BPA- Bisfenol A

Br2CA- Metabolito do Piretróide Deltametrina

CBs- Pesticidas Carbamatos

CE- Comissão Europeia

2-CIBA- Metabolito do Piretróide Fenvalerato

CIF3CA- Metabolito dos Piretróides Cialotrina e Bifentrina

CV- Compreensão verbal

DAP- Dialquil fosfato (metabolito de inseticida organofosforado)

DDE- Diclorodifenildicloroetileno

DDT- Diclorofenil-2,2,2-tricloroetano

DEDTP- Dietilditiofosfato (metabolito de inseticida organofosforado não específico)

DEP- Dietilfosfato (metabolito de inseticida organofosforado não específico)

DES- Dietilestilbestrol

DETP- Dietiltiofosfato (metabolito de inseticida organofosforado não específico)

DMDTP- Dimetilditiofosfato (metabolito de inseticida organofosforado não específico)

DMP- Dimetilfosfato (metabolito de inseticida organofosforado não específico)

DMTP- Dimetiltiofosfato (metabolito de inseticida organofosforado não específico)

EDC(s)- Compostos químicos com efeito desregulador endócrino, em inglês, *endocrine-disrupting chemicals*

EDI- Dose Diária Estimada, em inglês, *Estimated Daily Intake*

EFSA- Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, em inglês, *European Food Safety Authority*

EPA- Agência de Proteção do Ambiente, em inglês, *Environmental Protection Agency*

EUA- Estados Unidos da América

EXPERT- *EXposition aux Pesticides PERTurbateurs endocriniens*, em português, Exposição aos Pesticidas Desreguladores Endócrinos

HBM- Biomonitorização Humana em inglês, *Human biological monitoring*

HCB- Hexaclorobenzeno

α/γ HCH- α/γ Hexaclorociclo-hexano

2-IPP- Metabolito do Carbamato Propoxur

LMRs- Limites Máximos de Resíduos

3Me4NP- Metabolito do Piretróide Fenitrotião

NCs- Pesticidas Neonicotinóide

OCs- Pesticidas Organoclorado

OMS- Organização Mundial de Saúde

OPs- Pesticidas Organofosforados

PBBs- Compostos Bifenilos Polibromados

PBDEs- Éteres Difenílicos Polibromados

PBO- Butóxido de piperonilo

PCBs- Compostos Bifenílicos Policlorados

PCP- Pentaclorofenol

PNP- Metabolito do paratíão-metilo e -etilo

POPs- Poluentes Orgânicos Persistentes, em inglês *Persistent Organic Pollutants*

PYs- Pesticidas Piretróides

QI- Quociente de Inteligência

TCPy- Metabolito de Clorpirifos-metilo e -etilo

TDI- Dose Diária Tolerável, em inglês, *Tolerable Daily Intake*

TEDEX- *The endocrine disrupting Exchange*

Trans-CI2CA- Metabolito dos Piretróides Permetrina e Cipermetrina

I- INTRODUÇÃO

De acordo com algumas estimativas mais de 80.000 compostos químicos sintéticos usados diariamente pelo ser humano em diferentes atividades, têm demonstrado afetar negativamente a saúde pública. Destes, cerca de 800 compostos interferem com o sistema endócrino, alterando o normal funcionamento do organismo¹. O conceito de compostos químicos com efeito desregulador endócrino (EDCs) surgiu no final do século XX em 1991 na conferência convocada por iniciativa de Theo Colborn, *The Wingspread Consensus Statement*².

Segundo a Agência de Proteção do Ambiente (EPA), um EDC é definido como “agente exógeno que interfere com a síntese, secreção, transporte, ligação ou eliminação de hormonas naturais responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento no organismo”³. Por sua vez, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2002, definiu EDC como “substância ou mistura de substância exógenas que alteram as funções do sistema endócrino e conseqüentemente causa efeitos adversos na saúde de um organismo intacto, da sua linhagem ou (sub)populações”⁴. Devido à elevada complexidade e heterogeneidade da classe dos EDCs, não é fácil definir este conceito e vários autores debatem-se com a dificuldade em encontrar uma definição^{5,6}. O TEDX é um instituto de pesquisa científica fundado pelo Dr. Theo Colborn que tem como objetivo reduzir a produção e utilização de substâncias que interferem com o funcionamento hormonal saudável. Com base nos resultados científicos, este instituto atualiza frequentemente uma lista de potenciais EDCs que serviu de referência a esta monografia⁷.

Os EDCs podem ser classificados de acordo com a sua natureza em: compostos naturais (ex. fitoestrogénios como a genisteína) e compostos sintetizados pelo homem. Dentro deste último grupo, os compostos sintéticos podem ser utilizados como solventes (ex. dioxinas, compostos bifenílicos policlorados (PCBs), compostos bifenílicos polibromados (PBBs)), plásticos (ex. bisfenol A (BPA)); pesticidas, herbicidas e inseticidas (ex. vinclozolina, clorpirifos), compostos retardadores de chama bromados (ex. éteres difenílicos polibromados (PBDEs)); e alguns produtos farmacêuticos (ex. dietilestilbestrol (DDE))^{8,9}. A presença destas substâncias químicas no ambiente é ubíqua, sendo detetados nos alimentos, ambiente aquático, solo e ar⁹.

Os pesticidas são uma das classes de compostos químicos mais reportados pelo seu efeito no sistema endócrino¹⁰. A ingestão de alimentos contaminados contribui largamente para a exposição a pesticidas EDCs. Segundo o relatório da EFSA (Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos) de 2016, 43.4% das amostras alimentares analisadas continham resíduos de pesticidas. Adicionalmente, 2,9% das mesmas excediam os limites de resíduos

máximos (LMRs) permitidos na legislação europeia¹¹. Uma vez que o uso de pesticidas na agricultura e ambientes residenciais é muito frequente, a sua utilização deve ser equilibrada, considerando tanto os benefícios económicos e na saúde como a toxicidade a eles associada.

Atualmente há evidências que a exposição aos EDCs durante o desenvolvimento do ser humano, mesmo em concentrações baixas, pode levar a um grande número de doenças crónicas complexas, que normalmente só se manifestam na idade adulta¹, pelo que, o período em que ocorre a exposição a estes químicos deve ser considerado. A grande prevalência de certas doenças não-transmissíveis como diabetes tipo 2 e obesidade^{12,13}, infertilidade e outros problemas de reprodução^{14,15}, síndrome de défice de atenção e hiperatividade, autismo¹⁶, entre outros, tem sido associada à exposição pré-natal e durante a infância, a pesticidas EDCs. Apesar de ainda não se ter conseguido estabelecer uma relação de causalidade entre a exposição aos EDCs e as consequências na saúde dos humanos¹⁷, acredita-se que estes contribuem para o aumento de suscetibilidade de doenças comuns com etiologia multifatorial.

A Comissão Europeia (CE) e associações europeias têm demonstrado uma elevada preocupação relativa à presença ubíqua destes químicos. Neste seguimento, a associação francesa sem fins lucrativos *Générations Futures*¹⁸, que tem como objetivo diminuir a exposição da população a EDCs e sensibilizar para a problemática, procede regularmente à avaliação da exposição a contaminantes, publicando os resultados em estudos científicos. Os estudos apresentados demonstram a ocorrência generalizada de pesticidas EDCs no ambiente e nos seres humanos, alertando para a vulnerabilidade dos grupos de risco.

Neste âmbito, a monografia incide especificamente sobre os estudos de biomonitorização humana de pesticidas, avaliação da exposição das crianças e na prevenção de doenças. Tem como objetivo identificar o risco para a saúde humana, compreender os mecanismos envolvidos e estabelecer medidas de minimização de risco. O farmacêutico, como agente de saúde pública, deve desempenhar um papel ativo junto da população, sensibilizando-a para a importância de adotar comportamentos preventivos de redução de exposição.

2- EXPOSIÇÃO DE POPULAÇÕES VULNERÁVEIS

Atualmente, sabe-se que durante o desenvolvimento, o ser humano tem uma maior suscetibilidade de adquirir doenças e malformações como resultado da exposição a pesticidas EDCs.

Por um lado, a exposição a estes químicos durante a vida adulta pode ser compensada pelos mecanismos de homeostase e, provavelmente, não ocorrerão efeitos significativos ou

detetados. O mais habitual é resultar em efeitos agudos, que meramente persistem enquanto o químico estiver presente¹⁹.

Por outro lado, exposições que ocorrem durante o período *in útero*, no recém-nascido, infância e durante a puberdade, ou seja, períodos em que o sistema endócrino está em desenvolvimento, pode resultar em alterações permanentes da função e da sensibilidade a sinais estimulantes ou inibitórios.

Segundo a OMS, as crianças são consideradas um dos grupos mais vulneráveis da população e a exposição a certos contaminantes desempenha um papel relevante na saúde. As crianças diferem dos adultos, na fisiologia, no metabolismo, na dieta e no comportamento, contribuindo para a sua vulnerabilidade. O seu sistema metabólico é imaturo e difere na capacidade de metabolizar, desintoxicar e eliminar os tóxicos²⁰. A permeabilidade da pele é também superior, podendo haver uma maior exposição por via dérmica²¹. Por outro lado, ao apresentarem uma maior área superficial em relação ao peso corporal e um metabolismo mais acelerado por estarem em crescimento, haverá uma maior ingestão de alimentos, água e ar por peso corporal e com eles também de pesticidas²². Ao nível comportamental, há uma maior frequência de contacto com o solo e brinquedos, aumentando a exposição por contacto direto²³.

Pelas razões apresentadas, deve ser compreendido que a exposição a igual concentração de pesticidas EDCs, resulta em consequências diferentes, não apenas entre crianças e adultos, mas também entre crianças de diferentes idades. Portanto, não é possível definir um nível seguro de exposição a pesticidas EDCs.

3- PESTICIDAS

Os pesticidas são compostos químicos que surgiram com o objetivo de matar ou repelir pragas de roedores, fungos, insetos, ervas; prevenir doenças transmitidas por vetores e proteger as plantas durante a produção, armazenamento e transporte. Este termo geral inclui todos os outros mais específicos como herbicidas, fungicidas, inseticidas, acaricidas²⁴. Muitos dos químicos que foram identificados como EDCs são pesticidas, sendo um número aproximado de 105 substâncias. Destas substâncias 46% são inseticidas, 31% são fungicidas e 21% são herbicidas²⁵.

O uso seguro dos pesticidas na agricultura moderna garante uma produtividade sustentável, com qualidade, segurança, fiabilidade e custos aceitáveis, sendo benéfico para a saúde pública. No entanto, são compostos tóxicos e o seu uso indevido prejudica a saúde dos consumidores e do ambiente²⁵. A toxicidade aguda, que se reflete em efeitos prejudiciais como

resultado de uma exposição única a elevadas concentrações é mais fácil de avaliar e de prever, mas a toxicidade crónica, como resultado da exposição a baixas doses não letais durante um longo período é mais complexa, difícil de prevenir e avaliar e tem sido associada com a causalidade de algumas doenças²⁶.

A tabela I contém alguns exemplos de pesticidas classificados como EDCs pela lista TEDX. Podemos classificar os pesticidas quanto à capacidade de persistência²⁷. Alguns pesticidas EDCs são compostos lipofílicos que não se degradam e persistem no meio ambiente durante algum tempo, denominados poluentes orgânicos persistentes (POPs), como grande parte dos inseticidas organoclorados (OCs)²⁸. Por outro lado, alguns pesticidas EDCs apresentam um tempo de meia vida menor, como os organofosforados (OPs) e os piretróides (PYs)²⁹.

Tabela I- Exemplos de pesticidas com efeito desregulador endócrino

Classe	Classificação	Exemplos
Organoclorados (OCs)	Inseticida	Aldrina, Clordano, DDT e DDE, Dieldrina, γ -HCH (lindano), Heptacloro, Mirex, HCB;
Carbamatos (CBs)	Herbicida e Fungicida	Propoxur, Pirimicarbe;
Organofosforados (OPs)	Inseticida e Herbicida	Clorpirifos, Malatião, Terbufos, Diclorvos, Diazinão;
Piretróides (PYs)	Inseticida	Permetrina, Cipermetrina, Deltametrina;
Neonicotinóides (NCs)	Inseticida	Imidaclopride, Acetamipride;
Diversas	Herbicida	Atrazina, Simazina, Glifosato, Vinclozolina.

Na última década, devido aos efeitos nefastos identificados e à proibição e restrição de alguns pesticidas, assinalou-se uma grande mudança no perfil de uso. Assim, houve um aumento da utilização dos carbamatos (CBs) e piretróides (PYs) e uma diminuição do uso de organofosforados (OPs) e organoclorados (OCs)³⁰.

3.1- Exposição aos pesticidas: monitorização de amostras ambientais

Como referido anteriormente, os pesticidas podem ser detetados em alimentos^{31,32}, solos, águas superficiais, subterrâneas, de consumo humano^{33,34,35}, ar exterior e no interior das residências^{36,37,38}. Em 2017, 73,3% dos pesticidas quantificados em águas superficiais de França são químicos compostos que podem interferir com o sistema hormonal saudável³⁹.

3.1.1- Nos alimentos

A alimentação é considerada uma das vias mais importantes de exposição. Contudo, tendo em consideração a influencia das dietas individuais na exposição³² e a exposição simultânea a múltiplos tóxicos com efeito aditivo²⁹, a avaliação da exposição crónica a pesticidas é complexa. No caso das crianças, a ingestão de resíduos de pesticidas pode aumentar devido à reduzida diversidade alimentar⁴⁰.

O risco associado ao uso de pesticidas é controlado legalmente através da monitorização de resíduos de pesticidas nos alimentos, garantindo que as especificações e limites máximos de resíduos (LMRs) previamente definidos, são cumpridos. A legislação relativa aos LMRs é regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 39/2009⁴¹ que assegura a execução e garante o cumprimento do Regulamento da (CE) N.O. 396/2005 do Parlamento Europeu e do Conselho⁴².

A contaminação dos alimentos é particularmente importante em frutas e vegetais frescos, consumidos crus ou semi-processados, sendo espectável que contenham níveis mais elevados de resíduos de pesticidas do que outros grupos de alimentos, como os cereais. Atualmente, no âmbito da educação para a saúde, promove-se uma alimentação saudável, diversificada e em grande parte constituída por frutas e legumes. O consumo de vegetais e fruta nas crianças está relacionado com menor propensão ao desenvolvimento de diabetes, obesidade e inúmeros cancros⁴³. No entanto, os valores de pesticidas largamente detetados nos alimentos vão contribuir para efeitos negativos na saúde e diminuir os benefícios conhecidos.

Um estudo realizado no Paquistão verificou que mais de 50% das amostras de frutas e legumes analisadas estavam contaminadas com pesticidas (OPs, OCs e Piretróides), algumas delas com LMRs superiores aos legislados³¹. O grupo de especialistas Générations Futures analisou amostras de morangos provenientes de França e de Espanha. Das quarenta e nove amostras analisadas, 91,83% continham resíduos de pesticidas e destes 71,42% comportavam-se como EDCs. Além disso, 18% englobavam compostos de uso proibido ou que não podem ser usados em culturas de morangos⁴⁴. Outro estudo realizado com o objetivo de avaliar a exposição a OPs através de uma alimentação diária normal de crianças entre 2 e 5 anos, detetou resíduos de pesticidas OPs em mais de 45% das amostras. O OP detetado num maior número de amostras (em 10% delas) foi o azinfosmetilo, um pesticida EDCs, apresentando maior prevalência em amostras de maçã e sumo de maçã⁴⁰. Assim, tendo em conta que os morangos e as maçãs são frutas bastante apreciada pelas mulheres grávidas e crianças pequenas, a pouca diversidade da alimentação e os hábitos de consumo podem potenciar a exposição a estes compostos. O mesmo grupo Générations Futures, com o projeto EXPPERT

5, analisou 31 amostras de salada e concluiu que em média cada amostra continha 4 resíduos de pesticidas, dos quais 67,74% eram EDCs. Foram ainda identificadas 5 amostras com pesticidas proibidos neste contexto⁴⁵. Recomenda-se às crianças, em casa e nas escolas, o consumo regular de saladas para uma alimentação saudável pois contêm uma elevada quantidade de água e vitaminas, porém, os níveis de pesticidas detetados podem ser prejudiciais à sua saúde.

Foi realizado um estudo em 2011, em França, com o objetivo de avaliar a exposição crónica a resíduos de pesticidas. Os resultados demonstraram que 37% das amostras continham um ou mais resíduos de pesticidas. A avaliação da exposição permitiu concluir que a dose diária estimada (EDI) foi inferior à dose diária aceitável (ADI) para 90% dos pesticidas. Contudo, para um elevado consumo de cerejas, a exposição a dimetoato é superior à ADI, podendo representar um risco para a saúde das crianças. Também se concluiu que o risco a longo prazo não pode ser desprezado para nove pesticidas: ditiocarbamatos, etoprofos, carbofurão, diazinão, metamidofos, dissulfotão, dieldrina, endrina e heptacloro. A maioria destes pesticidas, excepto ditiocarbamatos, etoprofos e dissulfotão, são compostos suspeitos de alterar o normal funcionamento do sistema endócrino pela lista TEDX, o que pode representar um risco para a saúde das crianças³².

Um estudo realizado em Valência, Espanha em 2016 reportou a presença de pesticidas em 63% das 752 amostras de fruta e vegetais analisadas: 52 OPs, 23 CBs e 9 PY, sendo que 3% das mesmas ultrapassavam o LMRs. No entanto, este permitiu aos investigadores concluir que a ingestão cumulativa crónica de resíduos de pesticidas é relativamente baixa comparativamente com a dose diária aceitável (ADI). Desta forma, o estudo não considerou que o risco a longo-prazo fosse significativo para os dois grupos etários avaliados (crianças < 16; adultos > 16 anos)⁴⁶.

Recentemente, em abril de 2018, foi publicado um artigo relativo à avaliação de resíduos de clorpirifos em amostras de frutas e vegetais obtidas entre 2007 e 2016, na Polónia. A toxicidade foi avaliada tendo por base os limites anteriores e os novos limites de LMRs definidos pela legislação da CE de 2016. Como previsível, ao diminuírem os valores de LMRs, a percentagem de amostras que não cumpre os limites estabelecidos, é muito superior passando de 0,7% para 3%⁴⁷. Esta diferença demonstra que existiam um grande número de amostras que, apesar de cumprirem os requisitos legais, podem representar um perigo para a saúde das crianças.

Para além do grupo alimentar das frutas e legumes, foram também detetados pesticidas em ovos, farinhas, cereais, carne, peixe, "fast food"^{48,49,50}.

O pequeno almoço, como a refeição mais importante do dia, deve atender às necessidades diárias de energia do organismo. Os cereais e produtos à base de cereais são uma boa opção, mas, não estão livres de compostos contaminantes. O projeto EXPPERT I realizado em 2013, testou a presença de inseticidas OPs e PYs em alimentos à base de cereais: bolachas e biscoitos, chocolates e cereais, pão, croissants e farinha de trigo. Das amostras testadas, 75% continham um ou vários resíduos de pesticidas. Os principais pesticidas encontrados nestes produtos à base de cereais foram pirimifos-metilo e butóxido de piperonilo, dois pesticidas EDCs⁵¹. Posteriormente, no projeto EXPPERT 7 de 2016 avaliou-se a presença pesticidas no *muesli*. Todas as amostras analisadas de *muesli* não-orgânico continham resíduos de pesticidas EDCs enquanto que nas amostras de *muesli* orgânico, não foi detetado nenhum pesticida⁵². Assim, a redução da exposição pode passar pelo aconselhamento ao consumo de produtos orgânicos não contaminados.

Em Portugal, a presença de resíduos de pesticidas também foi detetada em frutas e legumes^{53,54} e em diferentes espécies de peixes⁵⁵.

Grande parte dos alimentos analisados contêm mais do que um resíduo pesticida suspeito de alterar o normal funcionamento do sistema endócrino. Desta forma, os mecanismos sinérgicos destes químicos podem ser muito mais tóxicos quando se encontram numa mistura do que quando estão presentes de forma isolada, mesmo que nenhum LMRs individual seja excedido⁵⁶. Atualmente a legislação da União Europeia (UE) sobre os LMRs em alimentos estipula que estes limites devem considerar os efeitos cumulativos dos pesticidas. A UE, juntamente com todos os Estados-Membros, EFSA e cientistas independentes, tem trabalhado numa metodologia que permita avaliar e considerar estes efeitos cumulativos da exposição a múltiplos pesticidas e outros EDCs⁵⁷.

3.1.2- Proximidade de áreas contaminadas

Para a compreensão da magnitude de exposição, existem alguns fatores de risco que influenciam de maneira negativa a exposição a pesticidas EDCs, nomeadamente viver nas proximidades de zonas industriais e agrícolas.

Há evidências da ocorrência de transporte de pesticidas do exterior para o interior. A deteção no interior de residências de pesticidas exclusivamente utilizados no exterior, como o herbicida 2,4- diclorofenoxiacético, o inseticida carbarilo e o fungicida clorotalonil, fundamentam esta ideia⁵⁸. O projeto EXPPERT 6, analisou 22 amostras de pó recolhidas de habitações perto de áreas vitícolas ou pomares. Em cada residência foram detetados entre 8 a 30 pesticidas, sendo que aproximadamente 60% deles são suspeitos EDCs. Os dados

recolhidos em duplicado em alturas distintas do ano permitiram concluir uma maior quantidade de pesticidas nos períodos de inverno⁵⁹.

Adicionalmente, pode ocorrer a contaminação através dos trabalhadores agrícolas que transportam resíduos de pesticidas do local de trabalho para as suas residências. Os estudos indicam que crianças que coabitam com trabalhadores agrícolas apresentam um nível superior de exposição a pesticidas comparativamente a outras. Foram detetados um maior número de inseticidas OPs e seus metabolitos na urina e nas mãos da população de comunidades rurais^{60,61}.

É fundamental proteger as crianças que frequentam zonas rurais. Deve haver um maior controlo da pulverização de pesticidas sintéticos, nomeadamente através da implementação de normas e leis que proíbam ou restrinjam o calendário de aplicação nas proximidades de escolas e residências.

3.1.3- Espaços interiores

Ao longo das últimas décadas, como grande parte da população passa 90% do seu tempo em espaços interiores, a preocupação relativa à exposição das crianças a pesticidas EDCs nas residências, escolas e outros espaços é maior.

São vários os estudos que documentam teores elevados de pesticidas no ar de espaços interiores, nas mãos das crianças, no pó da casa, despertando a atenção com a exposição crónica de crianças pequenas em espaços interiores. Um estudo realizado nos EUA entre 2005 e 2006, recolheu amostras da superfície do solo de residências e detetou a presença de permetrina e clorpirifos, ambos pesticidas EDCs, em 89% e 78% das amostras, respetivamente⁶². Na mesma linha de investigação, em França, foi realizado um estudo a 20 residências habitadas por famílias não expostas a pesticidas de forma profissional. O objetivo foi avaliar a exposição a 36 inseticidas por via respiratória e dérmica, recolhendo amostras do ar e da superfície das mãos. No ar, os pesticidas detetados com maior frequência foram o γ -HCH (lindano), o endossulfão e α -HCH em 97%, 69% e 38% das amostras, respetivamente. Outros compostos como o CB propoxur, a atrazina e os OPs diclorvos e fentião, foram também detetados em mais de 20% das amostras recolhidas⁶³.

Diversos estudos avaliam a exposição das crianças a pesticidas EDCs, analisando amostras de locais habitualmente frequentados por elas, como creches, infantários e as suas residências. Na Coreia do Sul, os dados recolhidos para compreender os padrões de exposição de crianças entre os 3 e os 6 anos de idade, demonstram que o inseticida EDCs diclorvos foi particularmente considerado como de alto risco para a saúde das crianças, havendo um apelo

à necessidade da redução da sua exposição⁶⁴. Num estudo realizado nos EUA, detetaram-se em mais de 50% das amostras recolhidas, tanto de estabelecimentos de ensino como de habitações, resíduos de OPs clorpirifos e diazinão e de OCs, como α e γ - clordano e heptacloro⁶⁵.

Atualmente, a maioria dos pesticidas utilizados não têm tendência a persistir no exterior, devido à ação de radiações, humidade e micróbios. Contudo, nos ambientes internos, em que as condições climáticas são diferentes, a degradação dos pesticidas ocorre mais lentamente.

Desta forma, deve ser lembrado que o espaço interior não protege as crianças da exposição a pesticidas. Pelo contrário, diferentes estudos referem que o ar interior apresenta um maior número de pesticidas que o exterior^{66,67}. A figura I exemplifica de que forma pode ocorrer a exposição a pesticidas no ambiente residencial.

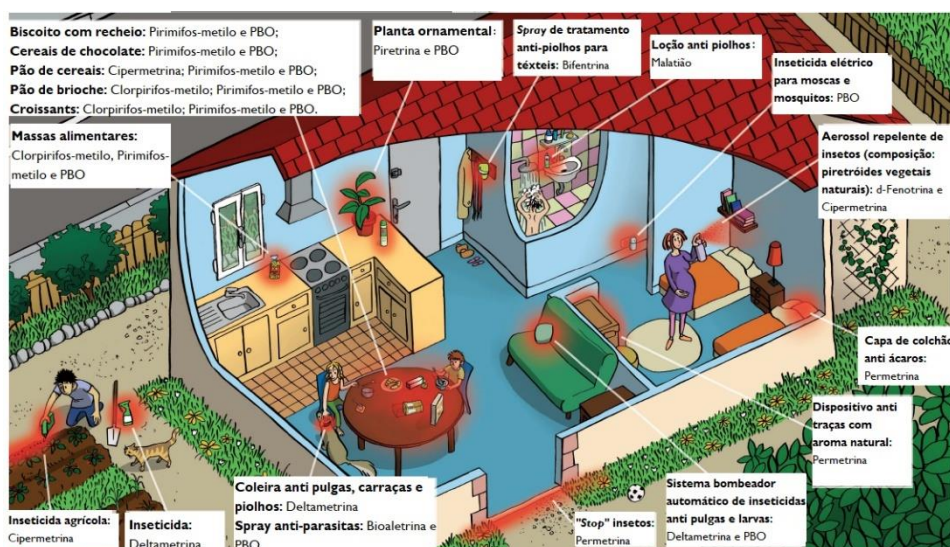


Figura I - Presença de pesticidas EDCs em ambiente residencial, adaptado de EXPPERT I, Générations Futures

3.2- Exposição aos pesticidas: monitorização de amostras biológicas

A Biomonitorização Humana (HBM) avalia a exposição da população humana em matrizes biológicas como sangue, urina, saliva, líquido amniótico, cabelo, sêmen entre outras, com o objetivo de obter uma avaliação abrangente e integrada de diferentes substâncias, tendo em consideração as diferentes vias de exposição⁶⁸. A iniciativa europeia de Biomonitorização Humana, criou um programa europeu para a monitorização e avaliação científica da exposição humana a substâncias químicas e o impacto na saúde da população na EU.

A escolha das matrizes biológicas e do método utilizado para avaliar a exposição vai depender das características dos pesticidas. Os pesticidas OCs, como o DDT e HCB,

acumulam-se no tecido adiposo e, portanto, são normalmente determinados em matrizes lipofílicas como o leite materno. Em contrapartida, para pesticidas pouco persistentes excretados na urina, como OCs e PYs, identificam-se metabolitos em amostras de urina⁶⁹.

Nas crianças, uma das principais vias a considerar é a exposição vertical da mãe para o feto. A HBM é um método adequado à avaliação desta exposição, desde que seja validado⁷⁰. No período pré-natal, utiliza matrizes biológicas do recém-nascido como sangue do cordão umbilical, líquido amniótico, mecônio e vernix e da mãe como cabelo, sangue e urina⁷¹. No período pós-natal, analisa-se leite materno, cabelo, sangue e urina das crianças.

No âmbito do tema “o futuro dos nossos filhos” é fundamental o desenvolvimento de iniciativas com especial atenção às questões da saúde infantil. A avaliação da exposição visa reduzir o impacto na saúde das crianças de uma pluralidade de contaminantes prioritários, como os desreguladores endócrinos.

3.2.1- Exposição pré-natal

Como foi referido, fatores ambientais e comportamentais da mãe, nomeadamente a alimentação, a frequência de aplicação de pesticidas, a localização da habitação, poderão influenciar a saúde de um futuro filho. De acordo com um estudo científico na China, a ingestão de carnes vermelhas e leguminosas pode contribuir de forma determinante para o aumento das concentrações de OPs no cordão umbilical do feto⁷².

3.2.1.1- Biomonitorização de mulheres em idade reprodutiva

O projeto EXPPERT 4 foi realizado com a finalidade de avaliar a presença de pesticidas EDCs nas mulheres em idade reprodutiva (entre os 18 e 44 anos) que viviam em Paris. Os resultados revelaram que em média, cada mulher está exposta a 21,35 resíduos de pesticida, sendo que dos sessenta e quatro compostos em estudo, sete foram detetados em todas as amostras⁷³.

3.2.1.2- Biomonitorização durante a gravidez

A transferência de pesticidas da mãe para o feto durante a gestação foi comprovada por diferentes estudos. Nas Filipinas recolheram-se amostras de sangue e cabelo das mães e amostras de sangue do cordão umbilical, cabelo e mecônio do bebé e concluiu-se que a transferência de pesticidas da mãe para o feto é significativa⁷⁴. Na mesma linha de investigação, em Jerusalém, foram detetados pesticidas nas amostras biológicas de mulheres grávidas. Foram

detetados na urina metabolitos de inseticidas OPs, dimetilfosfato (DMP) em 74% das amostras e dimetiltiofosfato (DMTP) em 90% das amostras; no plasma o CB bendiocarbe em 89% das amostras e OP clorpirifos em 42% das amostras⁷⁵.

O cordão umbilical é também uma matriz biológica para a avaliação exposição pré-natal a pesticidas. Dos 86 pesticidas ou seus metabolitos analisados no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos na China, encontrou-se evidência de exposição pré-natal a 75 deles, com uma média de 15,3 por amostra⁷⁶. Destes 75 pesticidas, 43% são compostos considerados EDCs pela lista TEDX.

3.2.2- Exposição pós-natal

3.2.2.1- Biomonitorização de leite materno

A secreção no leite é uma forma de eliminação de pesticidas OCs, o que constitui uma preocupação devido ao potencial risco de exposição pós-natal dos recém-nascidos. Na maioria das amostras de leite materno analisadas, foram detetados pelo menos dois pesticidas Ocs, ou mais⁷⁷, sendo que o DDT e seus metabolitos têm uma elevada frequência de detecção^{78,79,80}. Nas amostras de leite materno foram também detetados outros EDCs não persistentes, como o inseticida OP clorpirifós, o PY permetrina e alguns fungicidas^{78,81}.

Diversos estudos são realizados com o intuito de avaliar o risco individual para a saúde de recém-nascidos e crianças pequenas expostos a pesticidas através do leite materno. Estes estudos utilizam parâmetros de avaliação como a dose diária estimada (EDI) e a dose diária tolerável (TDI), não havendo um consenso entre eles. Por um lado, estudos concluem que a ingestão de leite materno pode ser considerada uma preocupação para a saúde das crianças devido ao número de EDCs que apresentam um EDI superior à TDI^{48,82,83}. Por outro lado, outros estudos concluem que esta via não constituiu uma ameaça para a saúde dos recém-nascidos^{84,85}. Desta forma, uma vez que é difícil avaliar o risco para a saúde do recém-nascido, esta via de exposição deve ser tida em consideração.

Atualmente, os níveis de OCs detetados no leite materno são inferiores aos detetados anteriormente, o que é indicativo de que os esforços a nível internacional para a redução da contaminação pelos POPs têm vindo a ter um impacto ambiental positivo. Nos últimos 25 anos, na Nova Zelândia, o nível de exposição dos recém-nascidos através do leite materno a OCs como HCH, heptaclor, mirex, HCB, dieldrina e DDT, é cerca de cinco vezes menor⁸⁰.

3.2.2.2- Biomonitorização de crianças em idade escolar

A presença de pesticidas em amostras biológicas recolhidas de recém-nascidos e crianças é evidente^{86,87,88,89}.

No projeto EXPPERT 3⁹⁰, realizado entre outubro e dezembro de 2013, foram analisadas amostra de cabelo de crianças (3cm) com idades compreendidas entre 3 e 10 anos, que viviam ou frequentavam escolas em zonas agrícolas. O objetivo do estudo foi avaliar a presença de 53 pesticidas identificados como EDCs. A amostra de cabelo permitiu avaliar a exposição nos últimos 3 meses. Durante a recolha das amostras, os pais preencheram um questionário para esclarecer alguns pontos que pudessem influenciar os resultados, nomeadamente a distância da escola e da habitação a áreas agrícolas e a utilização de pesticidas em ambiente residencial. Os resultados deste estudo revelaram ser muito preocupantes: em média, cada criança apresenta 21,52 resíduos de pesticidas detetados numa porção de cabelo. Além disso, a média de pesticidas encontrada por miligrama de cabelo foi de 639 picogramas. O gráfico 1 reproduz a frequência de deteção dos pesticidas e a tabela 2 especifica quais os pesticidas EDCs detetados.

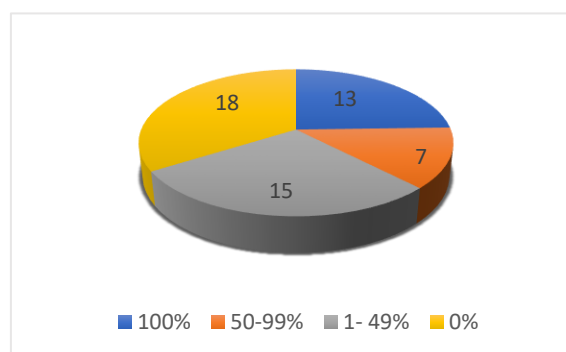


Gráfico 1- Frequência de deteção dos 53 pesticidas analisados - projeto EXPPERT 3

Neste estudo, dos 13 pesticidas que foram detetados em todas as amostras de cabelo, alguns são pesticidas proibidos há alguns anos (α -endossulfão, HCB, γ -HCH) e outros o seu uso é restrito, sendo proibidos na agricultura (fipronil, permetrina, paratião, trifluralina). A presença dos pesticidas de uso proibido pode-se dever ao facto de serem compostos com a capacidade de se bioacumularem e ainda persistirem, ou apesar de proibidos, continuarem a ser utilizados. Neste estudo concluiu-se que a presença do HCB constituía uma “persistência de fundo” enquanto que o PCP, α -endossulfão e dieldrina resultavam da exposição atual, uma vez que os seus níveis foram significativamente superiores em pares de irmãos comparativamente às restantes crianças. O fipronil e o permetrina também apresentaram uma amplitude de variação muito grande entre as diferentes crianças, o que foi consistente

com a resposta positiva ao questionário relativamente ao uso de produtos para prevenção de pragas nas residências ou em animais domésticos. Neste estudo, está evidenciada a situação real de exposição de crianças em idade escolar a um *cocktail* de pesticidas EDCs.

Tabela 2- Resíduos de pesticidas detetados nas amostras de cabelo- projeto EXPPERT 3⁹⁰
(^m: metabolito)

Pesticidas detetados (100%)	Pesticidas detetados (50-99%)
3-PBA ^m ; α-Endossulfão; DEP ^m ; DETP ^m ; Fipronil; γ-HCH; HCB, PCP, Permetrina, PNP ^m , TCPy ^m , trans-Cl2CA ^{m6} , Trifluralina.	3Me4NP, α-HCH, Cipermetrina, DMDTP, DMP, DMTP, Fipronil sulfona.
Pesticidas detetados (1-49%)	Pesticidas não detetados
2-IPP, 4F3PBA, β-Endossulfão, β-HCH, Carbofurão fenol, ClF3CA, Cialotrina, DEDTP, Deltametrina, Epoxiconazol, Oxadiazão, Penconazol, pp'DDE, Propiconazol.	2-CIBA; Aldrina; Br2CA; cis-clordano; Endrina; Fenvalerato; heptacloro; heptacloro endo- epóxido; heptacloro exo-epóxido; Malatião CA; o,p'-DDD; o,p'-DDE; o,p'-DDT; oxi-clordano; trans-clordano; δ- HCH.

Os resultados de outros estudos analisando amostras de urina e fezes, corroboram com o descrito no EXPPERT 3. A maioria das 136 crianças saudáveis entre 1-5 anos de idade incluídas num estudo no Reino Unido, apresentavam níveis de metabolitos de OPs carbarilo e pirimicarbe detetáveis em amostras de urina e fezes⁸⁶. Também em crianças com idades entre 6 e 11 anos de idade, o número de pesticida detetados é preocupante: identificaram-se 15 metabolitos, de OPs, PYs e herbicidas, com percentagens de frequência a variar entre 5 e 85%⁸⁷.

Os resultados dos estudos de biomonitorização têm revelado uma exposição superior das crianças, comparativamente aos adultos em iguais condições. Foi avaliada a exposição ao herbicida glifosato, utilizado na agricultura e no controlo de pragas residenciais, em agricultores que aplicam pesticidas, as suas mulheres e crianças. No dia da aplicação, 6% dos agricultores, 5% das suas esposas e 13% dos filhos tinham níveis de glifosato detetáveis em amostras de urina. As concentrações máximas para cada grupo foi de 3ppb para os agricultores e as suas esposas e 29ppb para as crianças. Estes resultados, evidenciaram as crianças como o grupo mais exposto, mesmo comparativamente aos profissionais que contactam diretamente com as substâncias químicas⁹¹. Também em amostras de plasma de mães e respetivos filhos (6-11 anos) a concentração de glifosato medida foi superior nas crianças⁹².

Os estudos de biomonitorização não são suficientes para diferenciar a fonte e as diferentes vias pelas quais as crianças estão expostas. Desta forma, para a melhor compreensão dos níveis de exposição e de como esta ocorre, deve haver uma interpretação conjunta dos estudos de biomonitorização humana e de exposição ambiental.

4- EFEITOS NA SAÚDE RESULTANTES DA EXPOSIÇÃO CRÔNICA A PESTICIDAS EDCs

Atualmente existe evidência que os fatores ambientais têm um papel importante na origem e progressão de doenças do sistema endócrino. Há uma preocupação crescente com a exposição a pesticidas EDCs durante a gravidez, infância e adolescência e a sua contribuição para o aumento da prevalência de certas doenças, que não podem ser explicadas apenas com base na genética ou estilo de vida^{93,94}. Durante o crescimento e desenvolvimento do feto *in útero*, ele está exposto ao mesmo ambiente químico da mãe. Contudo, enquanto para a mãe os efeitos resultantes da exposição a químicos ambientais são subtis ou mesmo nenhuns⁹⁵, no feto acredita-se que possam levar a efeitos graves na saúde.

Com base em diferentes estudos elaborados com animais de laboratório, epidemiológicos ou observacionais, os pesticidas EDCs têm demonstrado afetar o sistema nervoso central, reprodutor, imunológico incitando problemas relacionados com o metabolismo e armazenamento de gordura, cancro, tiroide, desenvolvimento neuronal, ósseo entre outros. Porém, até à atualidade, esta evidencia é fraca, uma vez que o número de estudos realizados com humanos é limitado e, grande parte deles, são realizados em populações que habitam em locais que, por algum motivo, apresentam níveis superiores de pesticidas EDCs⁹⁶.

4.1- Alterações no metabolismo: obesidade e diabetes tipo II

A hipótese “obesogénica ambiental” refere que a exposição precoce a EDCs, inclusive *in útero*, pode ter influencia nos mecanismos envolvidos no armazenamento de energia e aumentar a suscetibilidade para peso em excesso e obesidade⁹⁷. Existem diversos estudos realizados durante a gravidez, após o nascimento e na infância que permitiram avaliar esta hipótese. A exposição *in útero* a pesticidas OCs como o DDT e DDE, HCB, heptaclor tem sido associada a alterações metabólicas tais como maior tendência para peso elevado⁹⁸, diminuição dos níveis de insulina⁹⁹ e diagnóstico de diabetes tipo 2^{100,101}.

4.2- Neurodesenvolvimento e problemas neurológicos

Atualmente é conhecido que diversos químicos ambientais classificados como EDC estão na origem de problemas do foro neurológico e comportamental. Pesticidas da classe dos piretroides estão associados a problemas neurológicos resultantes de uma exposição aguda a elevadas concentrações. Porém, mais recentemente, surgem evidências que a exposição a doses baixas de forma crónica pode afetar o neurodesenvolvimento das crianças¹⁰².

A exposição pré-natal a pesticidas OPs e PYs está associada a distúrbios no desenvolvimento mental e comportamento^{103,104} e a problemas cognitivos em crianças de idade pré-escolar e escolar¹⁰⁵. Outro estudo associou a proximidade de residência durante com campos agrícolas onde eram aplicados pesticidas, com o quociente de inteligência (QI) e a compreensão verbal (CV) das crianças aos 7 anos de idade. Neste estudo, concluiu-se que, como resultado da exposição a pesticidas OPs, se verificava uma diminuição de 2,2 na escala de QI e de 2,9 na escala de CV. Para outros três grupos de pesticidas neurotóxicos- PYs e NCs e fungicidas com manganês, foram também observadas descidas similares na escala de QI¹⁰⁶. De igual modo, um estudo estabeleceu a causalidade entre a diminuição da CV e da memória de aprendizagem com a exposição pós-natal a PYs, em crianças de seis anos de idade¹⁰⁷. Contudo, outro estudo não relacionou a exposição pós-natal a PYs com a síndrome de hiperatividade e défice de atenção¹⁰⁸. Apesar de serem necessários mais estudos para haver uma maior evidência científica, outros problemas neurológicos têm sido associados com a exposição a pesticidas EDCs como autismo¹⁰⁹, doença de Alzheimer¹¹⁰, doenças de Parkinson¹¹¹, esclerose múltipla com início pediátrico¹¹², entre outros.

4.3- Problemas no sistema reprodutor

Nos dias-de-hoje, os dados recolhidos sugerem que a infertilidade afeta entre 12 a 16% dos casais durante a sua idade reprodutiva¹¹³. A exposição a pesticidas EDCs pode levar a alterações no sistema reprodutivo masculino e feminino. Se durante a gravidez a mãe estiver exposta a estes químicos, pode haver alterações nas estruturas reprodutoras do feto ainda em desenvolvimento e, conseqüentemente, originar efeitos adversos no seu sistema reprodutor. De seguida, são referidos alguns exemplos da influência dos pesticidas EDCs saúde reprodutiva humana, porém, a evidencia científica que estabelece esta causalidade é ainda baixa.

A fertilidade masculina é afetada pela quantidade e qualidade do esperma do individuo. A exposição ocupacional a pesticidas EDCs tem sido associada com baixa qualidade do esperma, incitando problemas de infertilidade^{114,115}. Um estudo realizado no Brasil com homens entre

18 e 23 anos, concluiu que indivíduos que habitam em ambientes rurais têm uma maior probabilidade de ter níveis de LH inferiores e um maior número de espermatozoides com morfologia anormal do que os que habitam em áreas urbanas¹¹⁶. Os pesticidas EDCs podem também exercer influência na suscetibilidade a problemas congênitos, como a criptorquidia e hipospádia. Um estudos relaciona a presença em amostras biológicas da mãe e do filho de pesticidas OCs como o HCH e DDT e pesticidas OPs através da quantificação de metabolitos DMP com hipospádia¹¹⁷. Contudo, existem estudos que afirmam que é improvável haver uma associação entre estes inseticidas e alguma destas anomalias¹¹⁸. Assim, uma vez que não há provas indiscutíveis do papel dos pesticidas EDCs na causa de problemas congênitos¹¹⁹, deve haver prudência na interpretação destes dados.

Na perspectiva do sistema reprodutor feminino, a exposição pré-natal a pesticidas EDCs poderá também afetar o seu normal funcionamento. A endometriose é uma doença hormono-dependente com baixa prevalência, mas muito penosa. Concentrações elevadas de HCB, mirex e alguns fungicidas aromáticos foram correlacionados com endometrioses^{120,121}. A exposição estes químicos está ainda associada com a incidência de problemas adversos durante a gravidez como por exemplo abortos espontâneos^{122,123}, diminuição do tempo de gestação^{124,125,126}, baixo peso do recém-nascido¹²⁷, entre outros.

4.4- Cancro

Na atualidade, as taxas de incidência, prevalência e a mortalidade por neoplasias malignas são bastante elevadas¹²⁸. Este aumento da incidência, particularmente dos cancros hormonais como mama, útero, próstata, testículos, pode ser relacionada com a exposição geral a pesticidas EDC da população¹²⁹. São vários os estudos que têm associado elevadas concentrações de pesticidas EDCs em amostras biológicas com uma maior predisposição para cancro^{130,131}.

No caso das mulheres, elevadas concentrações séricas de pesticidas OCs (DDT,DDE, HCH, etc.) foram associadas com um maior risco de cancro da mama^{132,133}. No seguimento de um estudo coorte durante a gravidez e posteriormente de um estudo caso-controlo, concluiu-se que fetos expostos a DDT durante o período *in útero*, apresentam um maior risco de desenvolver cancro da mama¹³⁴. Também o uso de pesticidas OPs, pode ser associado com a incidência de alguns cancros em mulheres: OPs e cancro da mama; malatião e cancro da tiroide e diazinão e cancro dos ovários¹³⁵.

No caso de indivíduos do sexo masculino, alguns estudos sugerem que a exposição a inseticidas OCs pode contribuir para o desenvolvimento de cancro nos testículos¹³⁶. Outros

estudos referem a exposição a pesticidas EDCs como um fator de risco para o cancro da próstata¹³⁷. Um estudo caso-controlo que envolveu um grande número de indivíduos que se dedicavam profissionalmente à aplicação de pesticidas, avaliou a relação entre a exposição a OPs (fonofos, malatión e terbufos) e OCs (aldrina) e a incidência de cancro da próstata agressivo. Foi possível estabelecer uma relação de causalidade significativa para todos eles¹³⁸. Deve ser destacado que de entre os quatro inseticidas, o fonofos é o único que não está classificado como EDC na lista TEDX.

Além de cancros hormono-dependentes, existe evidência científica que a exposição a pesticidas durante períodos críticos de desenvolvimento pode resultar numa maior incidência de cancros em crianças e jovens adultos como leucemias^{139,140} e tumores cerebrais¹⁴¹. Um estudo refere ainda, que tratamentos profissionais de pragas a residências até um ano antes ou durante a gravidez, podem estar relacionados com a ameaça de tumores cerebrais em crianças¹⁴². Continuam a ser necessários mais estudos para confirmar esta relação de causalidade.

5- RECOMENDAÇÕES

Tendo em vista os dados apresentados, a exposição a pesticidas com efeito no sistema endócrino é inevitável. Cada aplicação destes químicos, essenciais para prevenir pragas e doenças, representa um fator de risco para a saúde das crianças. De forma a reduzir a exposição através da alimentação, nas residências e escolas, é fundamental a adoção de medidas preventivas pelos pais e educadores.

O farmacêutico deve informar e sensibilizar para este problema de saúde pública. Como profissional de saúde, tem a obrigação de esclarecer, alertar e recomendar medidas preventivas de segurança e alternativas que possam ser seguidas pelos pais, por exemplo, os cuidados a ter durante a aplicação de um medicamento desparasitante de uso veterinário ou aconselhar um produto menos prejudicial, mas igualmente eficaz para o uso que se pretende.

5.1- Higienização e ventilação

Os pais e educadores devem promover a lavagem frequente das mãos dos recém-nascidos e das crianças, uma vez que é a melhor maneira de reduzir a transferência dos pesticidas do solo, mobiliário, pó, animais para a boca. Esta lavagem deve ser efetuada com água e sabão ou uma solução alcoólica adequada.

A correta ventilação e limpeza das habitações e escolas é fundamental para a redução da exposição das crianças aos pesticidas nos ambientes internos, uma vez que no interior a

degradação dos químicos é mais lenta^{66,143,144}. Deve ser dada especial atenção à limpeza dos locais e objetos onde as crianças brincam e passam mais tempo¹⁴⁵. Estudos indicam que a aspiração de carpetes e tapetes não elimina a totalidade de pesticidas como clorpirifos e diazinão. Por isso, as carpetes devem ser regularmente substituídas, especialmente em residências e escolas⁵⁸.

5.2- Cumprir regras de segurança

A aplicação e armazenamento de pesticidas, quer em ambiente agrícola quer em ambiente residencial, deve seguir as regras de segurança: usar equipamento de proteção pessoal, armazená-los na embalagem original e com o rótulo visível, entre outros.

A aplicação incorreta dos pesticidas em ambiente residencial é ainda frequente. No Reino Unido concluiu-se que $\frac{1}{3}$ dos pais não segue as instruções referidas nos rótulos, sendo que, cerca de 10% nem as leem. Para além disso, apesar de quase a totalidade afirmar que lava as mãos após a aplicação dos pesticidas, menos de metade não utilizavam luvas como equipamento de proteção¹⁴⁶. É da responsabilidade dos adultos garantir a segurança das crianças ao proibir a sua exposição direta, como brincar perto do local de aplicação dos pesticidas ou abrir as janelas nos dias em que ocorreu a pulverização¹⁴⁵.

Há algumas recomendações que devem ser seguidas pelos pais que contactam diariamente com pesticidas, para evitar a contaminação da sua residência. Para a sua segurança e dos que o rodeiam, o primeiro cuidado será utilizar equipamento de proteção adequado. Um estudo avaliou que a concentração do herbicida glifosato em amostras de urina de aplicadores de pesticidas era muito superior quando não utilizavam luvas e materiais de proteção, reduzindo de 10ppb para 2ppb com a utilização de luvas⁹¹. Para além disso, boas práticas como mudar a roupa de trabalho, incluindo os sapatos, antes de ir para casa ou assim que entrar são também indispensáveis à segurança¹⁴⁷.

5.3- Agricultura biológica

Segundo a Associação Portuguesa de Agricultores Biológicos, a agricultura biológica pode ser definida como “um modo de produção que visa produzir alimentos e fibras têxteis de elevada qualidade, saudáveis, ao mesmo tempo que promove práticas sustentáveis e de impacto positivo no ecossistema agrícola. (...) e não se recorre à aplicação de pesticidas de síntese (...)”¹⁴⁸.

A escolha do tipo de dieta tem um papel relevante na exposição das crianças. A ingestão de alimentos orgânicos, cultivados de forma biológica, é uma das alternativas que permite

reduzir a exposição a pesticidas EDCs pela via alimentar, o que é confirmado por muitos estudos, como o projeto EXPPERT 7 referido anteriormente⁵². Noutro estudo nesta área, verificou-se que os níveis de metabolitos de OPs detetados na urina de crianças com uma alimentação convencional foram seis vezes superior aos de crianças alimentadas com produtos orgânicos⁴⁰. Além da alimentação biológica, medidas como lavar bem as frutas e legumes¹⁴⁹ e descascar e cozer os alimentos¹⁵⁰ são aconselhadas para a diminuir o número de pesticidas ingeridos.

O farmacêutico tem um papel preponderante junto das escolas e das entidades competentes. Deve sensibilizar as direções das escolas para a importância da manutenção dos espaços, de seguir regras de segurança e de optar por uma alimentação saudável e livre de contaminantes, protegendo assim a saúde das suas crianças. A opção por proporcionar uma alimentação biológica nos refeitórios escolares é vantajoso a nível de nutrientes disponíveis (vitaminas, minerais, ómega-3 e fibras) e na redução do risco de doenças alérgicas, no excesso de peso e obesidade¹⁵¹. Com uma boa gestão dos recursos, diminuição dos desperdícios e, por exemplo, a criação de uma horta biológica, é possível optar por uma alimentação orgânica sem aumentar o valor da refeição.

6- CONCLUSÃO

Os pesticidas EDCs estão presentes no meio ambiente de forma ubíqua, uma vez que são utilizados em contexto agrícola e residencial. São detetados nos reservatórios de água, solo, ar exterior, poeiras e partículas interiores, alimentos. Estudos de biomonitorização confirmam a presença geral de pesticidas em diferentes matrizes biológicas, como leite materno, urina, cabelo, de populações particularmente vulneráveis. Atualmente sabe-se que os pesticidas apresentam um risco para a saúde e prejudicam o meio ambiente, portanto devem ser utilizados de forma racional, apenas quando os benefícios forem superiores às consequências negativas.

A população humana está simultaneamente exposta a vários pesticidas e outros EDCs, consequentemente, os efeitos na saúde são cumulativos. Assim, a avaliação do risco para a saúde deve ser realizada tendo em conta a exposição a um *cocktail* de EDCs e não apenas para um em particular. Para além disso, a desregulação do sistema endócrino é considerada uma forma especial de toxicidade¹⁵² com uma curva dose-resposta não linear¹⁵³, o que leva a que não seja possível definir uma dose máxima segura de exposição e a exposição crónica, mesmo a doses baixas, é preocupante.

Como abordado anteriormente, as características dos indivíduos em desenvolvimento determinam que a exposição contínua a pesticidas EDCs durante os períodos in útero, infância e adolescência levam a uma maior suscetibilidade de desenvolver doenças do sistema endócrino.

A dieta e o ambiente frequentado pela mãe nos tempos que antecedem e durante a gravidez, terá influência na saúde do filho. Especialmente nestas fases, recomenda-se cuidados especiais, nomeadamente evitar locais onde houve aplicação recente de pesticidas, tanto exteriores como interiores, alimentos muito contaminados, podendo optar por consumir produtos de agricultura biológica. Porém, existem outros fatores que influenciam a transmissão vertical através da placenta ou do leite materno. Muitos pesticidas OCs persistentes e bioacumuláveis, mesmo proibidos há alguns anos, são detetados de forma contínua em amostras biológicas de mulheres em idade fértil e em grávidas, prejudicando a saúde da mãe e do feto. É fundamental garantir o cumprimento das medidas legislativas, ao controlar a venda e a utilização destes pesticidas ilegais, de forma a que passo a passo deixem de ser detetados nas matrizes biológicas.

Contribuindo para a preocupação com a saúde pública, após o nascimento, as crianças continuam muito expostas a pesticidas EDCs. Em 2010, um projeto realizado pelo grupo Générations Futures denominado de *Menus Toxiques*¹⁵⁴, concluiu que uma criança, tendo por base uma alimentação normal, tem a probabilidade de durante 24h consumir uma média de 37 EDCs, sendo que 12 deles são pesticidas. A presença de resíduos de pesticidas em alimentos bastante apreciados e aconselhados às crianças, nomeadamente morangos, maçãs, cereais, bolachas, constituiu um motivo de alarme. Considerando que para além da ingestão alimentar, uma criança está ainda exposta por outras vias, através da ingestão e inalação de pó e poeira, água, por via dérmica entre outros, a exposição a um *cocktail* considerável de EDCs após o nascimento é também uma situação real.

Dois estudos apresentados acima, apesar das limitações por não serem realizados em condições equiparáveis, permitem ter uma ideia do impacto que a exposição pré-natal tem nas crianças. Por um lado, detetou-se em média 15,3 resíduos de pesticidas no cordão umbilical, avaliação da exposição pré-natal⁷⁶. Por outro, a análise de amostras de cabelo de crianças em idade escolar, concluiu que em média tinham 21,52 resíduos de pesticidas⁹⁰. A proporção da contribuição da exposição pré-natal para o número de resíduos detetados nas crianças é enorme. Assim, é compreensível que os esforços iniciais para a redução da exposição a pesticidas EDCs tenham de ser da responsabilidade dos adultos, ainda antes da concepção.

Tendo por base o descrito acima, a melhor forma de proteger a saúde das futuras crianças é assegurar que durante a concepção, gravidez e aleitamento nenhum adulto contenha níveis

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION; UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME; INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS; BERGMAN, A.; HEINDEL, J.J.; JOBLING, S.; KIDD, K.A. AND ZOELLER, R. T. - **State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012. World Health Organization 211**, (2012) [Acedido a 9 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet em: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
2. COLBORN, T., VOM SAAL, F. S. and SOTO, A. M. - **Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans.** *Environ. Health Perspect.* 101, (1993) 378–384.
3. KAVLOCK, R. J., DASTON, G. R., DEROSA, C., FENNER-CRISP, P., GRAY, E., KAATTARI, S., LUCIER, G., LUSTER, M., MAC, M. J., MACZKA, C., MILLER, R., MOORE, J., ROLLAND, R., SCOTT, G., SHEEHAN, D. M., SINKS, T. and TILSON, H. A. - **Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop.** *Environ. Health Perspect.* 104, (1996) 715–740.
4. ZOELLER, T., BROWN, T. and DOAN, L., GORE, A., SKAKKEBAEK, N., SOTO, A., WOODRUFF, T., VOM SAAL, F. - **Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from the Endocrine Society.** *Endocrinology* 153, (2012) 4097–4110.
5. ZOELLER, R. T., BERGMAN, A., BECHER, G., BJERREGAARD, P., BORNMAN, R., BRANDT, I., IGUCHI, T., JOBLING, S., KIDD, K. A., KORTENKAMP, A., SKAKKEBAEK, N. E., TOPPARI, J. and VANDENBERG, L. N. - **A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals.** *Environ. Heal.* 13, (2014) 1–11.
6. LAMB, J. C., BOFFETTA, P., FOSTER, W. G., GOODMAN, J. E., HENTZ, K. L., RHOMBERG, L. R., STAVELEY, J., SWAEN, G., VAN DER KRAAK, G. and WILLIAMS, A. L. **Comments on the opinions published by Bergman et al. (2015) on Critical Comments on the WHO-UNEP State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals (Lamb et al., 2014).** *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 73, (2015) 754–757.
7. THE ENDOCRINE DISRUPTION EXCHANGE. **TEDX List of Potential Endocrine Disruptors** - (2018) [Acedido a 11 de março de 2018] Disponível na Internet: <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>

8. SANTOS-SILVA, A. P., ANDRADE, M. N., PEREIRA-RODRIGUES, P., PAIVA-MELO, F. D., SOARES, P., GRACELI, J. B., DIAS, G. R. M., FERREIRA, A. C. F., DE CARVALHO, D. P. and MIRANDA-ALVES, L. - **Frontiers in endocrine disruption: Impacts of organotin on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis.** *Mol. Cell. Endocrinol.* 460, (2018) 246–257.
9. KABIR, E. R., RAHMAN, M. S. and RAHMAN, I. **A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health** - *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 40, (2015) 241–258.
10. MNIF, W., HASSINE, A. I. H., BOUAZIZ, A., BARTEGI, A., THOMAS, O. and ROIG, B. - **Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review Wissem.** *Int. J. Environ. Res. Public Health* 8 (2011) 2265–2303.
11. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY - **The 2014 European Union Report on Pesticide Residues in Food.** *EFSA J.* 14, (2016) 1–139.
12. ZIMMET, P., ALBERTI, K. G. M., KAUFMAN, F., TAJIMA, N., SILINK, M., ARSLANIAN, S., WONG, G., BENNETT, P., SHAW, J. and CAPRIO, S. - **The metabolic syndrome in children and adolescents? an IDF consensus report.** *Pediatr. Diabetes* 8, (2007) 299–306.
13. SKINNER, A. C., PERRIN, E. M. and SKELTON, J. A. - **Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2014.** *Pediatrics* 141, (2016) 1098–1275.
14. DATTA, J., PALMER, M. J., TANTON, C., GIBSON, L. J., JONES, K. G., MACDOWALL, W., GLASIER, A., SONNENBERG, P., FIELD, N., MERCER, C. H., JOHNSON, A. M. and WELLINGS, K. - **Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men** *Hum. Reprod.* 31, (2016) 2108–2118.
15. AYAZ, A., KOTHANDARAMAN, N., HENKEL, R. and SIKKA, S. C. **Impact of Environmental Factors on the Genomics and Proteomics Landscapes of Male Infertility.** In: SIKKA, S. AND HELLSTROM, W. *Bioenvironmental Issues Affecting Men's Reproductive and Sexual Health* (ed. Hellstrom, S. S. W.) (Elsevier Inc., 2017). 335–353.
16. DANIELSON, M. L., BITSKO, R. H., GHANDOUR, R. M., HOLBROOK, J. R., KOGAN, M. D. and BLUMBERG, S. J. - **Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016.** *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 47, (2018) 199–212.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health.** *World Heal. Organ.* (2012) (1-84) [Acedido a 19 de março de 2018] Disponível na Internet: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/75342>

18. GÉNÉRATIONS FUTURES - **PRÓTEGER las generaciones futuras des pesticides.** [Acedido a 22 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.generations-futures.fr/>
19. BAROUKI, R., GLUCKMAN, P. D., GRANDJEAN, P., HANSON, M. and HEINDEL, J. J. - **Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health.** *Environ. Heal.* 11, (2012) 42.
20. WONG, K. H. and DURRANI, T. S. - **Exposures to Endocrine Disrupting Chemicals in Consumer Products-A Guide for Pediatricians.** *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 47, (2017) 107–118.
21. COHEN, E. A., LINDA, H., BURKE, J. M., MCCURDY, T. R., BERRY, M. R., RIGAS, M. L., ZARTARIAN, V. G. and FREEMA, N. C. G. - **Children’s Exposure Assessment: A Review of Factors Influencing Children’s Exposure, and the Data Available to Characterize and Assess That Exposure.** *Environmetal Heal. Perspectives* 108, (2000) 475–486.
22. SCHILTER, B. and HUGGETT, A. C. - **The ADI as a basis to establish standards for pesticide residues in food products for infants and children.** *Food Addit. Contam.* 15, (1998) 83–89.
23. GLORENNEC, P., LUCAS, J. P., MANDIN, C. and LE BOT, B. - **French children’s exposure to metals via ingestion of indoor dust, outdoor playground dust and soil: Contamination data.** *Environ. Int.* 45, (2012) 129–134.
24. EUROPEAN COMMISSION - **Pesticides** [Acedido a 5 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides>
25. MNIF, W., HASSINE, A. I. H., BOUAZIZ, A., BARTEGI, A., THOMAS, O. and ROIG, B. - **Effect of endocrine disruptor pesticides: A review.** *Int. J. Environ. Res. Public Health* 8, (2011) 2265–2303.
26. MOSTAFALOU, S. and ABDOLLAHI, M. - **Pesticides: an update of human exposure and toxicity.** *Archives of Toxicology* 91, (2017) 549–599.
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Persistent Organic Pollutants: Impact on Child Health.** *World Health Organization* (2010) 1–67
28. JAYARAJ, R., MEGHA, P. and SREEDEV, P. - **Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment.** *Interdiscip. Toxicol.* 9, (2016) 90–100.
29. RIZZATI, V., BRIAND, O., GUILLOU, H. and GAMET-PAYRASTRE, L. - **Effects of pesticide mixtures in human and animal models: An update of the recent literature.** *Chem. Biol. Interact.* 254, (2016) 231–246.

30. WIELOGÓRSKA, E., ELLIOTT, C. T., DANAHER, M. and CONNOLLY, L. - **Endocrine disruptor activity of multiple environmental food chain contaminants.** *Toxicol. Vit.* 29, (2015) 211–220.
31. SYED, J. H., ALAMDAR, A., MOHAMMAD, A., AHAD, K., SHABIR, Z., AHMED, H., ALI, S. M., SANI, S. G. A. S., BOKHARI, H., GALLAGHER, K. D., AHMAD, I. and EQANI, S. A. M. A. S. - **Pesticide residues in fruits and vegetables from Pakistan: a review of the occurrence and associated human health risks.** *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21, (2014) 13367–13393.
32. NOUGADÈRE, A., SIROT, V., KADAR, A., FASTIER, A., TRUCHOT, E., VERGNET, C., HOMMET, F., BAYLÉ, J., GROS, P. and LEBLANC, J. C. - **Total diet study on pesticide residues in France: Levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers.** *Environment International* 45, (2012) 135–150.
33. WEE, S. Y. and ARIS, A. Z. - **Endocrine disrupting compounds in drinking water supply system and human health risk implication.** *Environ. Int.* 106, (2017) 207–233.
34. BATISTA, S., SILVA, E., GALHARDO, S., VIANA, P. and CEREJEIRA, M. J. - **Evaluation of pesticide contamination of ground water in two agricultural areas of Portugal.** *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 82, (2002) 601–609.
35. GALBÁN-MALAGÓN, C. J., DEL VENTO, S., BERROJALBIZ, N., OJEDA, M. J. and DACHS, J. - **Polychlorinated biphenyls, hexachlorocyclohexanes and hexachlorobenzene in seawater and phytoplankton from the Southern Ocean (Weddell, South Scotia, and Bellingshausen Seas).** *Environ. Sci. Technol.* 47, (2013) 5578–5587.
36. QUIRÓS-ALCALÁ, L., BRADMAN, A., SMITH, K., WEERASEKERA, G., NICAS, M., HAMMOND, S. K., MCKONE, T. E. and ESKENAZI, B. - **Organophosphorous pesticide breakdown products in house dust and children's urine.** *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 22, (2012) 559–568.
37. RICHARDS, J., REIF, R., LUO, Y. and GAN, J. - **Distribution of pesticides in dust particles in urban environments.** *Environ. Pollut.* 214, (2016) 290–298.
38. GARRISON, V. H., MAJEWSKI, M. S., FOREMAN, W. T., GENUALDI, S. A., MOHAMMED, A. and MASSEY SIMONICH, S. L. - **Persistent organic contaminants in Saharan dust air masses in West Africa, Cape Verde and the eastern Caribbean.** *Sci. Total Environ.* 468–469, (2014) 530–543.

39. GÉNÉRATIONS FUTURES. **Enquête EXPERT 8: Des perturbateurs endocriniens dans l' eau?** (2017) [Acedido a 3 de julho de 2018] Disponível na Internet <https://www.generations-futures.fr/publications/expert-8-pesticides-perturbateurs-endocriniens-leau/>
40. FENSKE, R. A., KEDAN, G., LU, C., FISHER-ANDERSEN, J. A. and CURL, C. L. - **Assessment of organophosphorous pesticide exposures in the diets of preschool children in Washington State.** *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 12, (2002) 21–28.
41. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, DO DESENVOLVIMENTO RURAL E DAS PESCAS - **Decreto-Lei n.º 39/2009.** *Diário da República* (2009) 896–899.
42. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO - **REGULAMENTO (CE) N.º 396/2005 relativo aos limites máximos de resíduos de pesticidas no interior e à superfície dos géneros alimentícios e dos alimentos para animais, de origem vegetal ou animal.** *Journal oficial da União Europeia.* (2005).
43. CECCHINI, M., SASSI, F., LAUER, J. A., LEE, Y. Y., GUAJARDO-BARRON, V. and CHISHOLM, D. - **Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: Health effects and cost-effectiveness.** *Lancet* 376, (2010) 1775–1784.
44. GÉNÉRATIONS FUTURES - **Enquête EXPERT 2: Endocriniens (PE) dans des fraises.** (2013) [Acedido a 12 de julho de 2018] Disponível na Internet: <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2013/07/EXPERT-2-fraises-final.pdf>
45. GÉNÉRATIONS FUTURES - **Enquête EXPERT 5: Des pesticides interdits ou suspectés d' être Perturbateurs Endocriniens (PE) dans des salades.** (2015) [Acedido a 12 de julho de 2018] Disponível na Internet: <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2015/09/EXPERT-5-Final.pdf>
46. QUIJANO, L., YUSÀ, V., FONT, G. and PARDO, O. - **Chronic cumulative risk assessment of the exposure to organophosphorus, carbamate and pyrethroid and pyrethrin pesticides through fruit and vegetables consumption in the region of Valencia (Spain).** *Food Chem. Toxicol.* 89, (2016) 39–46.
47. MOJSAK, P., ŁOZOWICKA, B. and KACZYŃSKI, P. - **Estimating acute and chronic exposure of children and adults to chlorpyrifos in fruit and vegetables based on the new, lower toxicology data.** *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 159, (2018) 182–189.

48. POLDER, A., MÜLLER, M. B., BRYNILDRUD, O. B., DE BOER, J., HAMERS, T., KAMSTRA, J. H., LIE, E., MDEGELA, R. H., MOBERG, H., NONGA, H. E., SANDVIK, M., SKAARE, J. U. and LYCHE, J. L. - **Dioxins, PCBs, chlorinated pesticides and brominated flame retardants in free-range chicken eggs from peri-urban areas in Arusha, Tanzania: Levels and implications for human health.** *Sci. Total Environ.* 551–552, (2016) 656–667.
49. GONZÁLEZ-CURBELO, M. Á., DIONIS-DELGADO, S., ASENSIO-RAMOS, M. and HERNÁNDEZ-BORGES, J. - **Pesticide analysis in toasted barley and chickpea flours.** *J. Sep. Sci.* 35, (2012) 299–307.
50. SCHECTER, A. and LI, L. - **Dioxins, dibenzofurans, dioxin-like PCBs, and DDE in U.S. fast food, 1995.** *Chemosphere* 34, (1997) 1449–1457.
51. GÉNÉRATIONS FUTURES - **Enquête EXPPERT I- Quelles expositions aux insecticides perturbateurs endocriniens au quotidien?** (2013) [Acedido a 10 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.generations-futures.fr/actualites/etude-expPERT-I-exposition-aux-pesticides-perturbateurs-endocriniens/>
52. GÉNÉRATIONS FUTURES. **Enquête EXPPERT 7: des pesticides perturbateurs endocriniens dans des mueslis** (2016) [Acedido a 15 de maio de 2018] Disponível na Internet: https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2016/10/Enquete_7_final.pdf
53. FERNANDES, V. C., DOMINGUES, V. F., MATEUS, N. and DELERUE-MATOS, C. - **Pesticide residues in Portuguese strawberries grown in 2009-2010 using integrated pest management and organic farming.** *Environ. Sci. Pollut. Res.* 19, (2012) 4184–4192.
54. MELO, A., CUNHA, S. C., MANSILHA, C., AGUIAR, A., PINHO, O. and FERREIRA, I. M. P. L. V. O. - **Monitoring pesticide residues in greenhouse tomato by combining acetonitrile-based extraction with dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas-chromatography-mass spectrometry.** *Food Chem.* 135, (2012) 1071–1077.
55. CAMPOS, A., LINO, C. M., CARDOSO, S. M. and SILVEIRA, M. I. N. - **Organochlorine pesticide residues in European sardine, horse mackerel and Atlantic mackerel from Portugal.** *Food Addit. Contam.* 22, (2005) 642–646.
56. REFFSTRUP, T. K., LARSEN, J. C. and MEYER, O. - **Risk assessment of mixtures of pesticides. Current approaches and future strategies.** *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 56, (2010) 174–192.

57. EUROPEAN COMMISSION - **Cumulative Risk Assessment** [Acedido a 8 de julho de 2018] Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/cumulative_risk_en
58. ROBERTS, J. W., WALLACE, L. A., CAMANN, D. E., DICKEY, P., GILBERT, S. G., LEWIS, R. G. and TAKARO, T. K. - **Monitoring and Reducing Exposure of Infants to Pollutants in House Dust.** in *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 201, (2009). 1–39.
59. GÉNÉRATIONS FUTURES - **Enquête EXPERT 6 (analyses de poussières): des riverains de zones cultivées exposés aux pesticides perturbateurs endocriniens chez eux , tout au long de l ’ année!** (2016). [Acedido a 10 de julho de 2018]. Disponível na Internet; <https://www.generations-futures.fr/actualites/analyses-poussiere/>
60. LU, C., FENSKE, R. A., SIMCOX, N. J. and KALMAN, D. - **Pesticide exposure of children in an agricultural community: Evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways.** *Environ. Res.* 84, (2000) 290–302.
61. TAMARO, C. M., SMITH, M. N., WORKMAN, T., GRIFFITH, W. C., THOMPSON, B. and FAUSTMAN, E. M. - **Characterization of organophosphate pesticides in urine and home environment dust in an agricultural community.** *Biomarkers* 23, (2017) 174–187.
62. BRADHAM, K. D., EGEHY, P. P., JONES, P. A., CROGHAN, C. W., ASHLEY, P. A., PINZER, E., FRIEDMAN, W., BRINKMAN, M. C., NISHIOKA, M. G. and COX, D. C. - **American Healthy Homes Survey: A National Study of Residential Pesticides Measured from Floor Wipes.** 43, (2009) 4294–4300.
63. BOUVIER, G., BLANCHARD, O., MOMAS, I. and SETA, N. - **Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some occupational exposure: A French pilot study.** *Sci. Total Environ.* 366, (2006) 74–91.
64. KIM, H. H., LIM, Y. W., YANG, J. Y., SHIN, D. C., HAM, H. S., CHOI, B. S. and LEE, J. Y. **Health risk assessment of exposure to chlorpyrifos and dichlorvos in children at childcare facilities.** *Sci. Total Environ.* 444, (2013) 441–450.
65. MORGAN, M. K., WILSON, N. K. and CHUANG, J. C. - **Exposures of 129 preschool children to organochlorines, organophosphates, pyrethroids, and acid herbicides at their homes and daycares in North Carolina.** *Int. J. Environ. Res. Public Health* 11, (2014) 3743–3764.

66. GARCIA-JARES, C., REGUEIRO, J., BARRO, R., DAGNAC, T. and LLOMPART, M. - **Analysis of industrial contaminants in indoor air. Part 2. Emergent contaminants and pesticides.** *J. Chromatogr. A* 1216, (2009) 567–597.
67. WILSON, N. K., CHUANG, J. C., LYU, C., MENTON, R. and MORGAN, M. K. - **Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home.** *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 13, (2003) 187–202.
68. JÖNSSON, B., FANIBAND, M. and LINDH, C. - **Human biological monitoring of suspected endocrine-disrupting compounds.** *Asian J. Androl.* 16, (2014) 5–16.
69. CALAFAT, A. M., YE, X., SILVA, M. J., KUKLENYIK, Z., NEEDHAM, L. L., KOLOSSA, M., TUOMISTO, J. and ASTRUP JENSEN, A. - **Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring.** *Int. J. Androl.* 29, (2005) 166–171.
70. MORENO FRÍAS, M., JIMÉNEZ TORRES, M., GARRIDO FRENICH, A., MARTÍNEZ VIDAL, J. L., OLEA-SERRANO, F. and OLEA, N. - **Determination of organochlorine compounds in human biological samples by GC-MS/MS.** *Biomed. Chromatogr.* 18, (2004) 102–111.
71. WESSELS, D., BARR, D. B. and MENDOLA, P. - **Use of biomarkers to indicate exposure of children to organophosphate pesticides: Implications for a longitudinal study of children’s environmental health.** *Environ. Health Perspect.* 111, (2003) 1939–1946.
72. LUO, D., PU, Y., TIAN, H., CHENG, J., ZHOU, T., TAO, Y., YUAN, J., SUN, X. and MEI, S. - **Concentrations of organochlorine pesticides in umbilical cord blood and related lifestyle and dietary intake factors among pregnant women of the Huaihe River Basin in China.** *Environ. Int.* 92-93, (2016) 276–283.
73. GÉNÉRATIONS FUTURES - **Enquête EXPPERT 4: Quelles expositions aux perturbateurs endocriniens pour des franciliennes en âge de procréer?** (2015). [Acedido a 10 de julho de 2018]. Disponível na Internet: https://www.generationsfutures.fr/wpcontent/uploads/2015/03/Enquete_EXPPERT_4_pour_Exposition_aux_Perturbateurs_Endocriniens_final2.pdf.
74. OSTREA, E. M., BIELAWSKI, D. M., POSECION, N. C., CORRION, M., VILLANUEVA-UY, E., BERNARDO, R. C., JIN, Y., JANISSE, J. J. and AGER, J. W. - **Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides.** *Environ. Res.* 6, (2009) 116–122.

75. BERMAN, T., HOCHNER-CELNIKIER, D., BARR, D. B., NEEDHAM, L. L., AMITAI, Y., WORMSER, U. and RICHTER, E. - **Pesticide exposure among pregnant women in Jerusalem, Israel: Results of a pilot study.** *Environ. Int.* 37, (2011) 198–203.
76. SILVER, M. K., SHAO, J., CHEN, M., XIA, Y., LOZOFF, B. and MEEKER, J. D. - **Distribution and predictors of pesticides in the umbilical cord blood of Chinese newborns.** *Int. J. Environ. Res. Public Health* 13, (2016) 1–14.
77. PIRSAHEB, M., LIMOEE, M., NAMDARI, F. and KHAMUTIAN, R. - **Organochlorine pesticides residue in breast milk: A systematic review.** *Med. J. Islam. Repub. Iran* 29, (2015).
78. HARTLE, J. C., COHEN, R. S., SAKAMOTO, P., BARR, D. B. and CARMICHAEL, S. L. - **Chemical Contaminants in Raw and Pasteurized Human Milk.** *J. Hum. Lact.* 34, (2018) 1–10.
79. CHEN, X., PANUWET, P., HUNTER, R. E., RIEDERER, A. M., BERNOUDY, G. C., BARR, D. B. and RYAN, P. B. - **Method for the quantification of current use and persistent pesticides in cow milk, human milk and baby formula using gas chromatography tandem mass spectrometry.** *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 970, (2014) 121–130.
80. MANNETJE, A., COAKLEY, J., BRIDGEN, P., SMITH, A. H., READ, D., PEARCE, N. and DOUWES, J. - **Estimated infant uptake of persistent organic pollutants through breast milk in New Zealand.** *N. Z. Med. J.* 127, (2014) 56–68.
81. YILDIZDAS, H. Y., OZLU, F., EFEOGLU, P., DAGLIOGLU, N. and SATAR, M. - **Non-persistent pesticides in breast milk in an agricultural area in Turkey.** *J. Matern. Neonatal Med.* 0, (2018) 1–6.
82. DIMITRIADOU, L., MALARVANNAN, G., COVACI, A., IOSSIFIDOU, E., TZAFETTAS, J., ZOURNATZI-KOIOU, V. and KALANTZI, O. I. - **Levels and profiles of brominated and chlorinated contaminants in human breast milk from Thessaloniki, Greece.** *Sci. Total Environ.* 539, (2016) 350–358.
83. MINH, N. H., SOMEYA, M., MINH, T. B., KUNISUE, T., IWATA, H., WATANABE, M., TANABE, S., VIET, P. H. and TUYEN, B. C. - **Persistent organochlorine residues in human breast milk from Hanoi and Hochiminh city, Vietnam: Contamination, accumulation kinetics and risk assessment for infants.** *Environ. Pollut.* 129, (2004) 431–441.

84. HERNIK, A., GÓRALCZYK, K., STRUCIŃSKI, P., CZAJA, K., KORCZ, W., MINORCZYK, M., ŁYCZEWSKA, M. AND LUDWICKI, J. K. - **Characterising the individual health risk in infants exposed to organochlorine pesticides via breast milk by applying appropriate margins of safety derived from estimated daily intakes.** *Chemosphere* 94, (2014) 158–163.
85. ÇOK, I., MAZMANCI, B., MAZMANCI, M. A., TURGUT, C., HENKELMANN, B. and SCHRAMM, K. W. - **Analysis of human milk to assess exposure to PAHs, PCBs and organochlorine pesticides in the vicinity Mediterranean city Mersin, Turkey.** *Environ. Int.* 40, (2012) 63–69.
86. JONES, K., EVERARD, M. and HARDING, A. H. - **Investigation of gastrointestinal effects of organophosphate and carbamate pesticide residues on young children.** *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217, (2014) 392–398.
87. ROCA, M., MIRALLES-MARCO, A., FERRÉ, J., PÉREZ, R. and YUSÀ, V. - **Biomonitoring exposure assessment to contemporary pesticides in a school children population of Spain.** *Environ. Res.* 131, (2014) 77–85.
88. PÉREZ-MALDONADO, I. N., TREJO-ACEVEDO, A., PRUNEDA-ALVAREZ, L. G., GASPAR-RAMIREZ, O., RUVALCABA-ARANDA, S. and PEREZ-VAZQUEZ, F. J. - **DDT, DDE, and 1-hydroxypyrene levels in children (in blood and urine samples) from Chiapas and Oaxaca, Mexico.** *Environ. Monit. Assess.* 185, (2013) 9287–9293.
89. YUSA, V., MILLET, M., COSCOLLA, C., PARDO, O. and ROCA, M. - **Occurrence of biomarkers of pesticide exposure in non-invasive human specimens.** *Chemosphere* 139, (2015) 91–108.
90. GÉNÉRATIONS FUTURES - **Enquête EXPERT 3: Quelles expositions des enfants aux pesticides perturbateurs endocriniens?** (2014). [Acedido a 22 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2014/04/rapport_expert_3.pdf
91. ACQUAVELLA, J. F., ALEXANDER, B. H., MANDEL, J. S., GUSTIN, C., BAKER, B. and CHAPMAN, P. - **Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: Results from the farm family exposure study.** *Environ. Health Perspect.* 112, (2004) 321–326.
92. KNUDSEN, L. E., HANSEN, P. W., MIZRAK, S., HANSEN, H. K., MØRCK, T. A., NIELSEN, F., SIERSMA, V. and MATHIESEN, L. - **Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate.** *Rev. Environ. Health* 32, (2017) 279–290.

93. MOZAFFARIAN, D. - **Foods, obesity, and diabetes-are all calories created equal?** *Nutr. Rev.* 75, (2017) 19–31.
94. LEON, F., SEARS, M., BROPHY, J., KEITH, M., GILBERSTO, M. AND FORD, A. - **Scientific Justification to Address Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs): A Roadmap for Action 2.** *Canadian Environmental Law Association and Prevent Cancer Now* (2017) (1-23).
95. AYWARD, L.L., HAYS, S.M., KIRMAN, C.R., MARCHITTI, S.A., KENNEKE, J.F., ENGLISH, C., MATTISON, D.R. AND BECKER, R.A. - **Relationships of Chemical Concentrations in Maternal and Cord Blood: A Review of Available Data.** *Journal of Toxicol. Environ. Heal. - Part B Crit. Rev.* 17, (2014) 175–203.
96. GORE, A. C., CHAPPELL, V. A., FENTON, S. E., FLAWS, J. A., NADAL, A., PRINS, G. S., TOPPARI, J. and ZOELLER, R. T. - **EDC-2: The Endocrine Society’s Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals.** *Endocr. Rev.* 36, (2015) 1–150
97. HEINDEL, J. J. et al. - **Parma consensus statement on metabolic disruptors.** *Environ. Heal.* 14, (2015) 1–7.
98. WARNER, M., SCHALL, R. A., HARLEY, K. G., BRADMAN, A., BARR, D. and ESKENAZI, B. **In utero DDT and DDE exposure and obesity status of 7-year-old Mexican-American children in the CHAMACOS cohort.** - *Environ. Health Perspect.* 121, (2013) 631–636.
99. DEBOST-LEGRAND, A., WAREMBOURG, C., MASSART, C., CHEVRIER, C., BONVALLOT, N., MONFORT, C., ROUGET, F., BONNET, F. and CORDIER, S. - **Prenatal exposure to persistent organic pollutants and organophosphate pesticides, and markers of glucose metabolism at birth.** *Environ. Res.* 146, (2016) 207–217.
100. LEE, D.-H., STEFFES, M. W., SJÖDIN, A., JONES, R. S., NEEDHAM, L. L., JACOBS, D. R. and JR. - **Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case–Control Study.** *Environ. Health Perspect.* 118, (2010) 1235–1242.
101. JAACKS, L. M. and STAIMEZ, L. R. - **Association of persistent organic pollutants and non-persistent pesticides with diabetes and diabetes-related health outcomes in Asia: A systematic review.** *Environ. Int.* 76, (2015) 57–70.
102. SHAFER, T. J., MEYER, D. A. and CROFTON, K. M. - **Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs.** *Environ. Health Perspect.* 113, (2005) 123–136.
103. GONZALEZ-ALZAGA, B., LACASAN&TILD;A, M., AGUILAR-GARDUN&TILD;O, C., RODRI’GUEZ-BARRANCO, M., BALLESTER, F., REBAGLIATO, M. and HERNA’NDEZ, A. F. - **A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal**

- organophosphate pesticide exposure.** *Toxicol. Lett.* 230, (2014) 104–121.
104. WANG, Y., ZHANG, Y., JI, L., HU, Y., ZHANG, J., WANG, C., DING, G., CHEN, L., KAMIJIMA, M., UHEYAMA, J., GAO, Y. and TIAN, Y. - **Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China.** *Environ. Int.* 108, (2017) 119–126.
105. ROWE, C., GUNIER, R., BRADMAN, A., HARLEY, K. G., KOGUT, K., PARRA, K. and ESKENAZI, B. - **Residential proximity to organophosphate and carbamate pesticide use during pregnancy, poverty during childhood, and cognitive functioning in 10-year-old children.** *Environ. Res.* 150, (2016) 128–137.
106. GUNIER, R. B., BRADMAN, A., CASTORINA, R., HOLLAND, N. T., AVERY, D., HARLEY, K. G. and ESKENAZI, B. - **Residential proximity to agricultural Pesticide use and IQ in 7-year old children.** *Environ. Health Perspect.* 125, (2017) 1–8.
107. VIEL, J. F., WAREMBOURG, C., LE MANER-IDRISSI, G., LACROIX, A., LIMON, G., ROUGET, F., MONFORT, C., DURAND, G., CORDIER, S. and CHEVRIER, C. - **Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort.** *Environ. Int.* 82, (2015) 69–75.
108. QUIRÓS-ALCALÁ, L., MEHTA, S. and ESKENAZI, B. - **Pyrethroid pesticide exposure and parental report of learning disability and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children: NHANES 1999–2002.** *Environ. Health Perspect.* 122, (2014) 1336–1342.
109. PHILIPPAT, C., BARKOSKI, J., TANCREDI, D. J., ELMS, B., BARR, D. B., OZONOFF, S., BENNETT, D. H. and HERTZ-PICCIOTTO, I. - **Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 years in a high-risk cohort.** *Int. J. Hyg. Environ. Health* 221, (2018) 548–555.
110. RICHARDSON, J. R., ROY, A., SHALAT, S. L., VON STEIN, R. T., HOSSAIN, M. M., BUCKLEY, B., GEARING, M., LEVEY, A. I. and GERMAN, D. C. - **Elevated Serum Pesticide Levels and Risk for Alzheimer Disease.** *JAMA Neurol.* 71, (2014) 284–290.
111. NARAYAN, S., LIEW, Z., BRONSTEIN, J. M. and RITZ, B. - **Occupational pesticide use and Parkinson’s disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study.** *Environ. Int.* 107, (2017) 266–273.
112. GRAVES, J. S., CHITNIS, T., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., RUBIN, J., ZELIKOVITCH, A. S., NOURBAKHSB, B., SIMMONS, T., WALTZ, M., CASPER, T. C. and WAUBANT, E. - **Maternal and Perinatal Exposures Are Associated With Risk for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis.** *Pediatrics* 139, (2017) 1-9.

113. THOMA, M. E., PH, D., MCLAIN, A. C., PH, D., LOUIS, J. F., ROSALIND, B., PH, D., TRUMBLE, A. C., PH, D., SUNDARAM, R., PH, D., BUCK, G. M. and PH, D. - **The prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach.** *Natl. Inst. Heal.* 99, (2014) 1324–1331.
114. CHIU, Y. H., AFEICHE, M. C., GASKINS, A. J., WILLIAMS, P. L., PETROZZA, J. C., TANRIKUT, C., HAUSER, R. and CHAVARRO, J. E. - **Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic.** *Hum. Reprod.* 0, (2015) 1–10.
115. WANG, C., YANG, L., WANG, S., ZHANG, Z., YU, Y., WANG, M., CROMIE, M., GAO, W. and WANG, S. L. **The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: A systematic review with meta-analysis.** *Sci. Rep.* 6, (2016) 1–11.
116. CREMONESE, C., PICCOLI, C., PASQUALOTTO, F., CLAPAUCH, R., KOIFMAN, R. J., KOIFMAN, S. and FREIRE, C. - **Occupational exposure to pesticides, reproductive hormone levels and sperm quality in young Brazilian men.** *Reprod. Toxicol.* 67, (2017) 174–185.
117. MICHALAKIS, M., TZATZARAKIS, M. N., KOVATSI, L., ALEGAKIS, A. K., TSAKALOF, A. K., HERETIS, I. and TSATSAKIS, A. - **Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides.** *Toxicol. Lett.* 230, (2013) 139–145.
118. TRABERT, B., LONGNECKER, M. P., BROCK, J. W., KLEBANOFF, M. A. and MCGLYNN, K. A. **Maternal pregnancy levels of trans-nonachlor and oxychlorodane and prevalence of cryptorchidism and hypospadias in boys.** *Environ. Health Perspect.* 120, (2012) 478–482.
119. KALFA, N., PHILIBERT, P., BASKIN, L. S. and SULTAN, C. **Hypospadias: Interactions between environment and genetics.** *Mol. Cell. Endocrinol.* 335, (2011) 89–95.
120. UPSON, K., DE ROOS, A. J., THOMPSON, M. L., SATHYANARAYANA, S., SCHOLLES, D., BARR, D. B. and HOLT, V. L. - **Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: Findings from a population-based case-control study.** *Environ. Health Perspect.* 121, (2013) 1319–1324.
121. COONEY, M. A., BUCK LOUIS, G. M., HEDIGER, M. L., VEXLER, A. and KOSTYNYIAK, P. J. - **Organochlorine pesticides and endometriosis.** *Reprod. Toxicol.* 30, (2010) 365–369.

122. KUMAR, S. - **Occupational, environmental and lifestyle factors associated with spontaneous abortion.** *Reprod. Sci.* 18, (2011) 915–930.
123. PATHAK, R., MUSTAFA, M., AHMED, R. S., TRIPATHI, A. K., GULERIA, K. and BANERJEE, B. D.- **Association between recurrent miscarriages and organochlorine pesticide levels.** *Clin. Biochem.* 43, (2010) 131–135.
124. PARVEZ, S., GERONA, R. R., PROCTOR, C., FRIESEN, M., ASHBY, J. L., REITER, J. L., LUI, Z. and WINCHESTER, P. D. - **Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: A prospective Indiana birth cohort study.** *Environ. Heal.* 17, (2018) 1–12.
125. PATHAK, R., SUKE, S. G., AHMED, T., AHMED, R. S., TRIPATHI, A., GULERIA, K., SHARMA, C., MAKHIJANI, S. and BANERJEE, B. - **Organochlorine pesticide residue levels and oxidative stress in preterm delivery cases.** *Hum. Exp. Toxicol.* 29, (2010) 351–358.
126. ESKENAZI, B., HARLEY, K., BRADMAN, A., WELTZIEN, E., JEWELL, N. P., BARR, D. B., FURLONG, C. E. and HOLLAND, N. T. - **Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population.** *Environ. Health Perspect.* 112, (2004) 1116–1124.
127. STAYNER, L. T., ALMBERG, K., JONES, R., GRABER, J., PEDERSEN, M. and TURYSK, M. - **Atrazine and nitrate in drinking water and the risk of preterm delivery and low birth weight in four Midwestern states.** *Environ. Res.* 152, (2017) 294–303.
128. FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., DIKSHIT, R., ESER, S., MATHERS, C., REBELO, M., PARKIN, D. M., FORMAN, D. and BRAY, F. - **Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** *Int. J. Cancer* 136, (2015) E359–E386.
129. LYNAM, D. R. and PFEIFER, G. D. - **Chapter 5- Human Health Effects of Highway-Related Pollutants.** in *Studies in Environmental Science* 44, (1991). 259–280.
130. ATTAULLAH, M., YOUSUF, M. J., SHAUKAT, S., ANJUM, S. I., ANSARI, M. J., BUNERI, I. D., TAHIR, M., AMIN, M., AHMAD, N. and KHAN, S. U. - **Serum organochlorine pesticides residues and risk of cancer: A case-control study.** *Saudi J. Biol. Sci.* (2018) doi:10.1016/j.sjbs.2017.10.023
131. SALERNO, C., CARCAGNI, A., SACCO, S., PALIN, L. A., VANHAECHT, K., PANELLA, M. and GUIDO, D. **An Italian population-based case-control study on the association between farming and cancer: Are pesticides a plausible risk factor?** *Archives of Environmental and Occupational Health* 71, (2016).
132. ARREBOLA, J. P., BELHASSEN, H., ARTACHO-CORDÓN, F., GHALI, R., GHORBEL, H., BOUSSEN, H., PEREZ-CARRASCOSA, F. M., EXPÓSITO, J., HEDHILI, A. and OLEA, N. - **Risk of female**

- breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: A case-control study in Tunisia.** *Sci. Total Environ.* 520, (2015) 106–113.
133. HE, T.-T., ZUO, A.-J., WANG, J.-G. and ZHAO, P. - **Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case–control study.** *Tumor Biol.* 39, (2017) 1–6.
134. COHN, B. A., LA MERRILL, M., KRIGBAUM, N. Y., YEH, G., PARK, J. S., ZIMMERMANN, L. and CIRILLO, P. M. - **DDT exposure in utero and breast cancer.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, (2015) 2865–2872.
135. LERRO, C. C., KOUTROS, S., ANDREOTTI, G., FRIESEN, M. C., ALAVANJA, M. C., BLAIR, A., HOPPIN, J. A., SANDLER, D. P., LUBIN, J. H., MA, X., ZHANG, Y. and FREEMAN, L. E. B. - **Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study.** *Occup. Environ. Med.* 72, (2015) 736–744.
136. GIANNANDREA, F., GANDINI, L., PAOLI, D., TURCI, R. and FIGÀ-TALAMANCA, I. - **Pesticide exposure and serum organochlorine residuals among testicular cancer patients and healthy controls.** *J. Environ. Sci. Heal. Part B* 46, (2011) 780–787.
137. KOUTROS, S., LANGSETH, H., GRIMSRUD, T. K., BARR, D. B., VERMEULEN, R., PORTENGEN, L., WACHOLDER, S., BEANE FREEMAN, L. E., BLAIR, A., HAYES, R. B., ROTHMAN, N. and ENGEL, L. S. - **Prediagnostic Serum Organochlorine Concentrations and Metastatic Prostate Cancer: A Nested Case–Control Study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort.** *Environ. Health Perspect.* 123, (2015) 867–872.
138. KOUTROS, S., BEANE FREEMAN, L. E., LUBIN, J. H., HELTSHE, S. L., ANDREOTTI, G., BARRY, K. H., DELLAVALLE, C. T., HOPPIN, J. A., SANDLER, D. P., LYNCH, C. F., BLAIR, A. and ALAVANJA, M. C. R. - **Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study.** *Am. J. Epidemiol.* 177, (2013) 59–74.
139. BAILEY, H. D. et al. - **Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium.** *Int. J. Cancer* 137, (2015) 2644–2663.
140. VAN MAELE-FABRY, G., LANTIN, A. C., HOET, P. and LISON, D. - **Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis.** *Environ. Int.* 37, (2011) 280–291.
141. VAN MAELE-FABRY, G., GAMET-PAYRASTRE, L. and LISON, D. - **Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis.** *Environ. Int.* 106, (2017) 69–90.

142. GREENOP, K. R., PETERS, S., BAILEY, H. D., FRITSCHI, L., ATTIA, J., SCOTT, R. J., GLASS, D. C., DE KLERK, N. H., ALVARO, F., ARMSTRONG, B. K. and MILNE, E. - **Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors.** *Cancer Causes Control* 24, (2013) 1269–1278.
143. TRAVERS, R., LASAREV, M., MUNIZ, J. and NAILON, R. - **Effectiveness of Cleaning Practices in Removing Pesticides from Home Environments.** *J. Agromedicine* 11, (2006) 81–88.
144. SINGH, R. B. - **Clean up the Air in Your Home.** *Sci. Report.* (2017) 26–29.
145. DEL PUP, L., MANTOVANI, A., LUCE, A., CAVALIERE, C., FACCHINI, G., DI FRANCA, R., CARAGLIA, M. and BERRETTA, M. - **Endocrine disruptors and female cancer: Informing the patients (Review).** *Oncol. Rep.* 34, (2015) 3–11.
146. GREY, C. N. B., NIEUWENHUIJSEN, M. J. and GOLDING, J. - **The use and disposal of household pesticides.** *Environmental Research* 97, (2005) 109–115.
147. MCCAULEY, L. A. P. R. N. F., MICHAELS, S. M., ROTHLEIN, J. P., MUNIZ, J. M. S., LASAREV, M. M. S. and EBBERT, C. R. N. - **Pesticide Exposure and Self Reported Home Hygiene.** *AAOHN J.* 51, (2003) 113–119.
148. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE AGRICULTURA BIOLÓGICA **O que é a agricultura biológica?** (2011). [Acedido a 5 de julho de 2018] Disponível na Internet: <http://www.agrobio.pt/pt/o-que-e-a-agricultura-biologica.T136.php>.
149. SOLIMAN, K. M. - **Changes in concentration of pesticide residues in potatoes during washing and home preparation.** *Food Chem. Toxicol.* 39, (2001) 887–891.
150. BONNECHERE, A., HANOT, V., BRAGARD, C., BEDORET, T. and VAN LOCO, J. - **Effect of household and industrial processing on the levels of pesticide residues and degradation products in melons.** *Food Control* 25, (2012) 397–406.
151. GÉNÉRATIONS FUTURES - **Manger bio sans augmenter son budget : c'est possible Les clés d'une alimentation saine à moindre coût.** (2018). [Acedido a 15 de julho de 2018] Disponível na Internet: <https://www.generations-futures.fr/actualites/manger-bio-sans-augmenter-son-budget/>
152. BAROUKI, R. - **Endocrine disruptors: Revisiting concepts and dogma in toxicology.** *Comptes Rendus - Biologies* 340, (2017) 410–413.
153. KANNO, J. - **Introduction to the concept of signal toxicity.** *J. Toxicol. Sci.* 41, (2016) 105–109.
154. GÉNÉRATIONS FUTURES - **Menus Toxiques.** (2010). [Acedido a 15 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.menustoxiques.fr/>

155. EUROPEAN CHEMICALS AGENCY (ECHA) and EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) - **Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009.** *EFSA J.* 2018 16, (2018).
156. ATTINA, T. M., HAUSER, R., SATHYANARAYANA, S., HUNT, P. A., BOURGUIGNON, J. P., MYERS, J. P., DIGANGI, J., ZOELLER, R. T. and TRASANDE, L. - **Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4, (2016) 996–1003.
157. LEE, D. H. - **Evidence of the Possible Harm of Endocrine-Disrupting Chemicals in Humans: Ongoing Debates and Key Issues.** *Endocrinol. Metab.* 33, (2018) 1-44.
158. UNICEF. **A Convenção sobre os Direitos da Criança.** (1989) 1-54. [Acedido a 4 de setembro de 2018]. Disponível na Internet: https://www.unicef.pt/docs/pdf_publicacoes/convencao_direitos_crianca2004.pdf

de EDCs detetáveis no seu organismo, que possam ser transmitidos ao feto. Assim, o objetivo deve passar pela eliminação de todos os EDCs, reduzindo progressivamente a exposição a estes químicos. A EFSA em conjunto com a ECHA, a pedido da Comissão Europeia, elaborou um guia com base em critérios científicos para a identificação de pesticidas EDCs que será implementado a partir do dia 10 de novembro de 2018¹⁵⁵. Este guia em conjunto com a base de dados de suspeitos EDCs TEDX, pode ser um ponto de partida para a adoção de medidas legislativas mais estritas a nível global que protejam a saúde das crianças.

Na União Europeia, estima-se que a exposição a EDCs contribuiu para doenças e disfunções associadas com custos anuais de cerca de \$217 biliões, sendo que destes, \$121 biliões estão associados com a exposição a pesticidas¹⁵⁶. Estas doenças incluem vários tipos de cancro (mama, próstata, tumores cerebrais, etc.), doenças metabólicas como a diabetes tipo 2 e obesidade, problemas cognitivos, défice de atenção e outros problemas neurológicos, infertilidade e outras perturbações no sistema reprodutor. Contudo, os testes laboratoriais in vitro e in vivo e estudos epidemiológicos em humanos ainda não conseguiram demonstrar resultados consistentes que permitam estabelecer uma relação de causalidade¹⁵⁷.

Considerando este grande impacto na saúde e a nível económico, deve haver um incentivo à investigação com a finalidade de obter resultados mais concisos que permitam “alertar os nossos líderes para a necessidade de medidas imediatas e fortes para reduzir a exposição de pessoas a pesticidas, particularmente daqueles suspeitos de serem disruptores endócrinos” diz François Veillerette, porta-voz da *Générations Futures*. É importante o estabelecimento de um quadro de biomonitorização em crianças na EU com o fim de melhorar a avaliação do impacto na saúde infantil e a redução da exposição.

A saúde das crianças constitui um direito humano elementar: a convenção das Nações Unidas sobre os Direitos das Crianças “reconhecem à criança o direito a gozar do melhor estado de saúde possível (...)”¹⁵⁸.