

# Revista de Saúde Pública

JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Atualização

Current Comments

## Efeitos tardios dos praguicidas organoclorados no homem

*Delayed effects of organochlorine pesticides in man*

Mônica Vannucci Nunes e Eloiza Helena Tajara

*Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP - Brasil (M.V.N.),  
Departamento de Biologia do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista. São José do Rio Preto, SP - Brasil (E.H.T.)*

**NUNES, Mônica Vannucci e Eloiza Helena Tajara, Efeitos tardios dos praguicidas organoclorados no homem Rev. Saúde Pública, 32 (4): 372-383, 1998**

Atualização

Current Comments

## Efeitos tardios dos praguicidas organoclorados no homem

### *Delayed effects of organochlorine pesticides in man*

Mônica Vannucci Nunes e Eloiza Helena Tajara

*Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP - Brasil (M.V.N.),  
Departamento de Biologia do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista. São José do Rio Preto, SP - Brasil (E.H.T.)*

#### Resumo

Procurou-se relacionar as informações disponíveis sobre os organoclorados e os efeitos crônicos provocados pela exposição. Os compostos organoclorados são os praguicidas mais persistentes já fabricados. Embora sejam geralmente eficientes no controle das pragas, são importantes poluentes ambientais e potenciais causas de problemas de saúde para o homem, tendo sido proibidos ou controlados na maioria dos países. Com poucas exceções, os efeitos tardios desses compostos sobre a saúde humana são difíceis de detectar, em função de dificuldades metodológicas e da extrapolação dos resultados. A genotoxicidade está entre os mais sérios dos possíveis danos causados por esses compostos e merece atenção especial, devido à natureza irreversível do processo. Outro ponto a ser considerado é o aumento na incidência de alterações no desenvolvimento do trato reprodutivo e na fertilidade masculina observada nas últimas décadas provavelmente decorrente do aumento da exposição intra-uterina a compostos estrogênicos e anti-androgênicos, como os organoclorados.

**Praguicidas, efeitos adversos. Leucemia. Exposição a praguicidas.**

#### Abstract

*Available information on organochlorines and the chronic effects of exposure to them are set out. Organochlorinated compounds are the most persistent pesticides and can be found in all ecosystems. Although they are generally efficient in pest control, they are also a potent environment pollutant and can provoke health problems in man. The evidences of the carcinogenic potential of organochlorines are controversial and insufficient, but they have been related to an increase in the incidence of some kinds of tumors, such as leukemia and solid tumors. Reproductive effects, due to anti-androgenic and estrogenic action, on*

**Correspondência para/Correspondence to:** Mônica Vannucci Nunes - Rua Napoleão de Barros, 713 - 3º andar - 04024-003 São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: monica.dcir@epm.br

Edição subvencionada pela FAPESP (Processo nº 97/09815-2).

Recebido em 25.4.1997. Reapresentado em 30.1.1998. Aprovado em 30.3.1998.

*embryonic virilization, the incidence of abortion and the frequency of prematurity, have also been observed. The accumulation of the organochlorines in the adipous tissue is positively correlated to the increase in aging and could be implicated in the development of aging diseases, such as Parkinson's disease. The effects of pesticides on human health have not yet been completely elucidated. Genotoxicity is one of the most serious of the possible harmful effects caused by these compounds and calls for special attention in view of the irreversible nature of the process and to the long latency associated with its manifestation.*

***Pesticides, adverse effects. Leukemia. Pesticide exposure.***

## INTRODUÇÃO

Os riscos à saúde humana associados ao uso e à exposição a praguicidas e especificamente o risco de câncer têm sido objeto de grande interesse científico por vários anos.

O crescimento da população mundial e a demanda por alimentos têm exigido um sistema complexo de cultivo, transporte, estocagem e processamento de produtos agrícolas. Para um rendimento maior em cada uma dessas etapas, e também para o controle de vetores de diversas doenças, têm sido empregados diferentes praguicidas que, embora sejam geralmente eficientes, também são agentes poluidores e podem resultar em problemas de saúde para o homem.

O termo praguicida é utilizado para descrever uma ampla gama de agentes químicos e biológicos com atividades diversas, designadas para controlar ou eliminar plantas ou animais indesejáveis, incluindo insetos<sup>55</sup>. Algumas das evidências específicas associadas à exposição aos praguicidas e em especial aos compostos organoclorados são revistas e avaliadas.

Os inseticidas representam um grupo de praguicidas que são tradicionalmente utilizados em grande quantidade contra uma ampla variedade de pragas. A atividade biológica dos praguicidas implica que eles podem, se a dose for suficientemente alta e se houver exposição suficiente, exercer efeitos tóxicos sobre o homem. Portanto, utilizando tais compostos, o risco geral é função tanto do dano intrínseco quanto da frequência e da duração da exposição<sup>55</sup>.

A população em geral pode estar exposta a praguicidas através da ingestão de resíduos em alimentos (incluindo carne, peixe, laticínios, frutas e vegetais), por exposição dérmica após aplicações domésticas ou pulverizações em cultura ou ambientes públicos (praças, auditórios) ou inadvertidamente por

inalação durante a aplicação de spray. Assim, a exposição é quase sempre de natureza crônica, ocorrendo em período de anos<sup>55</sup>. Em termos populacionais, os efeitos mórbidos crônicos são mais prejudiciais que os agudos e existem evidências de que compreendem desde conseqüências deletérias na reprodução até seqüelas neurológicas e câncer<sup>62</sup>.

O cloro entra na composição de diversos praguicidas, que foram amplamente utilizados na agricultura e nos programas de controle de vetores de doenças por mais de 50 anos, com efeitos drásticos tanto em termos de vida e saúde, particularmente no controle de doenças como a malária nos países em desenvolvimento. Mais recentemente, o uso desses compostos entrou em queda devido à sua persistência ambiental e aos seus efeitos sobre a saúde humana. Tais problemas têm levado entidades governamentais de diversos países a buscar a utilização de métodos biológicos ou outros não-poluentes no combate às pragas<sup>20</sup>.

A exposição do homem aos praguicidas é resultado de vários fatores, sendo que indivíduos que participam da fabricação ou da aplicação em larga escala podem estar sujeitos a riscos diferentes dos da população em geral. As principais vias de absorção são as vias dérmica, digestiva e respiratória. Os compostos organoclorados são altamente lipossolúveis, sendo rápida e eficazmente absorvidos pelo trato digestivo, embora esse processo possa ocorrer também através das vias dérmica e respiratória.

A absorção pela via respiratória ocorre principalmente em indivíduos que trabalham na aplicação dessas substâncias sob a forma de pulverização ou nebulização<sup>30</sup>. Nos casos de intoxicação aguda, esses compostos possuem uma ação tóxica prevalente no sistema nervoso, devido à sua grande lipossolubilidade. O sítio primário da ação tóxica faz-se na fibra nervosa e na córtex motora do

Sistema Nervoso Central (SNC). Ressalta-se que, devido à exposição a esses praguicidas ocorrem alterações do traçado eletrencefalográfico. Em doses elevadas, não habituais pela exposição ocupacional, esses compostos são também dotados de atividade hepatotóxica e atuam provocando hepatomegalia e sucessiva necrose centro-lobular. No caso do hexaclorobenzeno (BHC) e lindane, aparecem primeiramente as convulsões isoladas e, em alguns casos, convulsões ocasionais acompanhadas de cefaléia, náuseas, vômitos, vertigens e distúrbios clônico-musculares. A lesão do SNC pode ser observada por alteração eletrencefalográfica. Os efeitos tóxicos agudos do lindane são semelhantes aos já descritos, porém os estudos realizados não permitem conclusões absolutamente seguras<sup>29</sup>.

Os compostos organoclorados, entre eles o DDT, encontram-se presentes em quase todo ambiente e armazenam-se em plantas e em tecidos animais. As restrições à sua utilização originam-se da grande capacidade residual dos mesmos e da possível ação carcinogênica. A população toda está exposta a eles, seja pela água, ar ou alimentos. Uma vez que as vias de absorção são variadas e eficazes, torna-se difícil estabelecer relações entre causa e efeito, pois sinais e sintomas clínicos podem surgir após longo período. Em vista disso, procurou-se relacionar as informações disponíveis sobre os organoclorados e os efeitos crônicos provocados pela exposição. Como são os mais persistentes dentre os praguicidas, representam maior perigo à saúde humana, decorrente de sua significância como poluentes ambientais.

## ORGANOCORADOS E CÂNCER

Na espécie humana, as evidências quanto ao potencial carcinogênico dos organoclorados são insuficientes. Entretanto, limitações desses estudos bem como dados consistentes em animais indicam que tais agentes podem realmente levar ao desenvolvimento de neoplasias no homem. Além disso, sua persistência no ambiente e o uso contínuo em países do Terceiro Mundo, como no caso do DDT, reforçam a necessidade de novas investigações. De qualquer modo, os organoclorados não são os únicos praguicidas suspeitos de envolvimento na indução de neoplasias<sup>62</sup>.

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) revisou o potencial carcinogênico de uma grande variedade de inseticidas, fungicidas, herbicidas e outros compostos praguicidas. Dos 56 compostos avaliados, apenas um apresentou dados suficientes em humanos, em dois os dados em

humanos eram limitados e os demais tiveram dados insuficientes ou não existentes. Em adição, em 26 dos trabalhos, os dados disponíveis para carcinogenicidade animal foram considerados inadequados, em 29 as evidências foram limitadas ou insuficientes e apenas um composto, o metil parathion foi considerado não carcinogênico. Sob essa avaliação geral, a IARC concluiu que não era possível classificar o risco carcinogênico em potencial para humanos em 35 dos compostos testados, e outros 16 foram considerados como prováveis ou possíveis carcinógenos ao homem. Com base nos estudos em animais, apenas o arsênico e os compostos arseniacais apresentaram evidências suficientes para concluir-se que essas substâncias são carcinogênicas em humanos<sup>55</sup>.

O grupo dos organoclorados compreende hidrocarbonetos intensamente utilizados na agricultura e que se caracteriza por conter em sua estrutura um ou mais anéis aromáticos ou cíclicos saturados. Sua ação no ambiente é controlada por três de suas propriedades, ou seja, lipossolubilidade, apreciável pressão de vapor em temperatura ambiente e grande estabilidade, o que os torna geralmente resistentes à degradação biótica ou abiótica<sup>30</sup>. Incluem produtos como o clordane, o heptacloro, além do DDT, aldrin e dieldrin, já citados. Diferentes autores<sup>14,48,49,76</sup> têm relacionado alguns desses agentes como “prováveis carcinógenos na espécie humana” e sua ação indutora de tumores tem sido demonstrada em estudos com animais<sup>11</sup>. Em particular, o DDT exibe atividade neoplásica significativa em fígado, tecido linfático e pulmões de roedores, enquanto o dieldrin apresenta dados menos significativos quanto a essa atividade<sup>62</sup>.

Os possíveis mecanismos envolvidos no processo de malignização pelos organoclorados são inúmeros e podem envolver direta ou indiretamente o material genético. Telang e col<sup>66</sup>. (1982), por exemplo, estudando o efeito epigenético do clordane e do heptacloro, verificaram que esses, do mesmo modo que já havia sido observado para o DDT, inibem a comunicação intercelular entre hepatócitos de rato em cultura, uma propriedade de muitos agentes promotores de tumor. Como os compostos organoclorados são lipofílicos e, conseqüentemente tendem a se acumular na parte lipídica da membrana celular, é possível que sua presença interfira diretamente nas “gap-junctions” e, portanto, na comunicação intercelular. Como a restrição ao crescimento imposta por células normais sobre células iniciadas no processo de transformação maligna pode ser resultado da transmissão de fatores

reguladores de divisão e diferenciação, o bloqueio na comunicação intercelular provavelmente libera células iniciadas para uma proliferação desordenada.

Um outro mecanismo pelo qual esses compostos poderiam agir na malignização envolve danos no material genético. Diferentes estudos sobre a ação dos organoclorados têm revelado frequência elevada de aberrações cromossômicas em indivíduos ocupacionalmente expostos<sup>14,19,30,36,40,48,51,54,57,58,59,76</sup>. Por exemplo, Hashimoto<sup>30</sup> (1990), como parte de um estudo epidemiológico em trabalhadores encarregados da aplicação de praguicidas para combate a endemias, realizou uma investigação citogenética em 20 indivíduos-controles e em 29 indivíduos expostos a diversos compostos por períodos superiores a 20 anos. Seus resultados mostraram que a frequência de células com aberrações cromossômicas estruturais instáveis ou estáveis foram significativamente mais frequentes no grupo exposto.

Em nível molecular, Chuang e Chuang<sup>12</sup> (1991), estudando culturas de células de sangue periférico provenientes de indivíduos com leucemia mieloblástica, verificaram que a inibição da proliferação celular e da indução da diferenciação pelo organoclorado heptacloro é acompanhada por um decréscimo na expressão aparente do gene *NRAS*, medida pela quantidade total de RNAm sintetizada. As consequências de tal decréscimo causado pelo heptacloro, seja por supressão na taxa de transcrição ou por degradação de RNAm, não são conhecidas. De qualquer modo, esse achado é interessante, dado que o gene *NRAS* faz parte de uma família de proto-oncogenes que estão envolvidos no desenvolvimento e progressão de diferentes tipos de neoplasias<sup>68</sup>.

Do ponto de vista epidemiológico, a avaliação do potencial carcinogênico dos organoclorados e dos demais praguicidas é extremamente complexa. As dificuldades são inúmeras em face da heterogeneidade dos compostos utilizados, da variabilidade nos métodos de aplicação e da ausência de dados adequados sobre a natureza da exposição<sup>7</sup>.

Segundo Viel e Richardson<sup>70</sup> (1991), as estimativas do risco de exposição a praguicidas ou a outros agentes tóxicos fazem uso de duas abordagens: a ecológica e a individual. No nível individual, são utilizados dados tais como o tipo e a duração das atividades agropecuárias, obtidos por questionários ou entrevistas com o indivíduo ou com seus familiares. Contudo, erros inerentes a essa abordagem são inevitáveis devido à sua susceptibilidade. Também são empregadas matrizes estatísticas que

atribuem uma certa probabilidade de exposição a compostos químicos ou físicos a uma determinada profissão e fornecem estimativas qualitativas dessa exposição. As medidas do nível dos compostos no ambiente são igualmente usadas, pois permitem detectar picos de exposição, apesar de serem influenciadas pelas condições climáticas. Outra abordagem individual consiste na análise de amostras de tecidos de pessoas expostas e na monitorização biológica, que inclui medidas de compostos originais, de seus metabólitos ou de um marcador de resposta como a acetilcolinesterase. Essas análises, contudo, exigem metodologias complexas e de alto custo e são, sem dúvida, impraticáveis para um grande número de indivíduos.

Fica evidente, portanto, que o nível de exposição a praguicidas estimado em estudos epidemiológicos nem sempre representa a sua intensidade real. Como a abordagem quantitativa precisa é difícil de ser realizada, acabam sendo utilizadas medidas subjetivas como, por exemplo, tempo de exposição, área geográfica ou frequência de uso<sup>7</sup>.

Assim, os resultados de estudos populacionais que têm sido utilizados para investigar a relação entre praguicidas e câncer muitas vezes não esclarecem se esses, ou outros agentes, estão realmente associados ao aumento na incidência dessa doença. Tais estudos envolvem abordagens indiretas ou diretas, utilizando, respectivamente, indivíduos expostos ocupacionalmente através de atividades agrícolas ou desinsetizadores e trabalhadores com conhecida exposição a esses produtos. Em qualquer das duas situações, raramente é possível correlacionar os efeitos clínicos com compostos específicos<sup>7,62</sup>. Além disso, a análise é dificultada pelo longo período necessário para a indução do câncer e pelos problemas na obtenção de dados precisos sobre exposições anteriores a substâncias tóxicas<sup>35</sup>.

Em relação a esse aspecto, Viel e Richardson<sup>70</sup> (1991) desenvolveram um índice de exposição (IEP) para pequenas unidades geográficas, levando em consideração diferentes práticas no tratamento dos vários tipos de culturas, bem como uma estimativa do tempo que cada trabalhador rural gasta em cada uma delas. As medidas de exposição, por exemplo através do tipo de ocupação e das medidas de estratificação, por produtos agrícolas ou agrotóxicos usados em uma região, correspondem a uma abordagem ecológica. O fato de serem medidas indiretas gera problemas de validação e precisão, que tornam frágil qualquer conclusão sobre as associações observadas. Entretanto, Sharp e col.<sup>62</sup> (1986) acreditam que características comuns entre

os diferentes estudos realizados levam à credibilidade das inferências a partir dos dados, que podem ser seguidos com abordagens epidemiológicas e experimentais mais diretas. Na revisão feita por esses citados autores, os estudos consultados, estratificados por idade de óbito, demonstraram índices significativamente maiores de leucemia, mieloma múltiplo e linfoma em indivíduos que trabalham no campo e revelaram associações significativas entre altos níveis de exposição a criadouros de aves domésticas ou a praguicidas e essas neoplasias. Essa consistência dos resultados sugeriu a ocorrência de interação entre diferentes agentes, tais como substâncias químicas e vírus relacionados com leucemias e linfomas no homem e em animais.

Apesar das dificuldades citadas, diversos autores têm conseguido relacionar determinados tipos de exposição ocupacional a neoplasias hematológicas. Por exemplo, atividades ligadas à agricultura, ao processamento de alimentos e à exposição a solventes orgânicos, freqüentemente utilizados na aplicação de praguicidas, têm sido associadas a mieloma múltiplo, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin<sup>27,39</sup>. Situações mais específicas, como exposição ao benzeno e outros derivados de petróleo têm sido relacionadas a mielodisplasia<sup>23,44</sup> e anemia aplástica<sup>33,41</sup> e exposição ao DDT a leucemia linfóide crônica<sup>25</sup>. Alterações pré-leucêmicas<sup>28</sup>, leucemias agudas<sup>8,12,13,15,21,34,53,60</sup>, leucemias em geral<sup>26</sup> e câncer do tecido linfático<sup>27</sup> têm sido associados com o uso de praguicidas em geral.

Um estudo interessante da associação leucemias-praguicidas, que demonstra bem a problemática envolvida em investigações epidemiológicas, foi descrito por Mulder e col.<sup>46</sup> (1994). Na Holanda, durante o cultivo de bulbos florais, que são muito susceptíveis a doenças, a aplicação de diferentes compostos é realizada intensamente (em média, 120 Kg de ingrediente ativo/hectare/ano) durante os vários estágios de crescimento da planta. Os citados autores, estudando a região de Aalsmeer, que constitui um dos maiores centros mundiais do cultivo de flores, próxima ao principal aeroporto do país, verificaram aumento de mais de quatro vezes na incidência de tumores hematopoéticos em adultos jovens no período de 1980 a 1985, em relação a outros locais. A análise das águas de uma lagoa natural, utilizada para banho, em uma área de recreação nas proximidades do aeroporto, revelou contaminação por praguicidas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e benzeno, em níveis acima dos limites aceitáveis. As amostras de sedimentos da lagoa apresentaram, por exemplo, concentrações de DDT e endrin vinte vezes superiores às de lagoas de outros

locais. Embora não tenha sido possível descartar efeitos de outros fatores ambientais, foi observada uma colinearidade evidente entre exposição a defensivos agrícolas, recreação na lagoa e neoplasias. Os citados autores salientaram que muito pouco é conhecido sobre o período de latência de neoplasias malignas do sistema hematopoético e, desse modo, não foi possível determinar o período de exposição relevante em nível individual. Não há razão para assumir, entretanto, que a exposição foi sistematicamente medida de forma diferente para o grupo-controle e para o grupo exposto. Ao contrário, os dados podem, na verdade, ter resultado em uma subestimação dos riscos.

Um outro estudo sobre o mesmo problema foi realizado por Brown e col.<sup>8</sup> (1990), em um grupo constituído por 578 homens com leucemia e 1.245 indivíduos-controle, residentes em Iowa e Minnesota (EUA). Os dados mostraram uma pequena, mas significativa, elevação no risco de diferentes tipos de leucemia entre indivíduos relacionados a atividades agropecuárias em comparação aos com outras atividades. Não foram encontradas associações com compostos específicos, mas com um grupo de praguicidas de uso veterinário, incluindo os organofosforados crotoxicifós, diclorvós e famphur, as piretrinas, os organoclorados metoxicloro e DDT e a nicotina.

Viel e Richardson<sup>70</sup> (1991), em estudo desenvolvido no sul da Normandia, região da França que exibe fortes contrastes de atividades agropecuárias, também verificaram aumento estatisticamente significativo na mortalidade por leucemia entre homens, com idade superior a 15 anos, expostos a praguicidas, em áreas de cultivo de cereais.

Em investigação posterior, Viel e Richardson<sup>71</sup> (1993) chamaram a atenção para o fato de que nenhum fator agrícola isolado foi consistentemente associado com neoplasias. Além disso, sugeriram que também devem ser consideradas outras substâncias utilizadas por agricultores como, por exemplo, o benzeno ou o cloranfenicol (de estrutura semelhante à dos clorofenóis), que podem estar relacionados a processos leucemogênicos.

Buckley e col.<sup>9</sup> (1989), num estudo sobre exposição ocupacional de pais de crianças com leucemia aguda não linfoblástica, verificaram associação positiva entre o risco de desenvolvimento de leucemia na progênie e exposição a praguicidas. Esse estudo sugeriu, portanto, que ocorrem não apenas alterações genéticas somáticas, mas também germinativas.

Embora as neoplasias hematopoéticas sejam aparentemente as mais comuns entre os agri-

cultores estudados, diferentes tumores sólidos têm sido associados com o uso de praguicidas. No caso especial dos organoclorados, entretanto, algumas investigações têm falhado em revelar ligação com neoplasias, como sarcomas, câncer de cólon e de pulmão, apesar de sugerirem o envolvimento do DDT em hipertensão, doença vascular cerebral e aterosclerose<sup>72,73</sup>.

Outros estudos, ao contrário, encontraram altas taxas de mortalidade por câncer em diversos grupos ocupacionalmente expostos a praguicidas. Por exemplo, Barthel (1976, 1981), segundo Sharp e col.<sup>62</sup> (1986), observou frequência significativamente alta de câncer de pulmão, independente do hábito de fumar ou não, em um grupo de trabalhadores agrícolas que utilizaram praguicidas entre 1948 e 1972, na Alemanha. Ditraglia e col.<sup>18</sup> (1981), estudando indivíduos empregados em 4 indústrias de organoclorados nos EUA, referiram mortes por pneumonia e “outras doenças respiratórias” acima do número esperado entre aqueles que trabalhavam na manufatura de aldrin, dieldrin e endrin. Observaram igualmente número maior de mortes causadas por câncer em outros locais do organismo que não o pulmão, como estômago, esôfago, reto, fígado e sistemas linfático e hematopoético e, por isso, recomendaram o acompanhamento dos padrões de mortalidade desse grupo durante vários anos. Resultados semelhantes foram encontrados por Blair e col.<sup>6</sup> (1983), que relataram aumento significativo na mortalidade por câncer de pulmão, de cérebro e leucemia, particularmente leucemia mielóide aguda, em grupo de aplicadores de praguicidas na Flórida, com uma possível relação entre o período de exposição e desenvolvimento da doença.

Nos EUA, o clordane e o heptacloro foram comumente utilizados em formulações para propósitos agrícolas e para erradicação de cupins domésticos. Infante e col.<sup>32</sup> (1978) relataram cinco casos de neuroblastoma em crianças, associados a exposição por clordane durante o período pré e pós-natal. Três casos de anemia aplástica e três casos de leucemia aguda foram também associados à exposição a esse composto.

Estudos epidemiológicos examinando uma possível ligação entre exposição a compostos organoclorados e o desenvolvimento de tumores estrógeno-sensíveis apresentaram resultados controversos<sup>43,74</sup>. Níveis de DDT encontram-se aumentados em leiomiomas<sup>61</sup>, um tumor benigno do útero, e não há estudos epidemiológicos sobre a associação de xenobióticos estrogênicos e câncer endometrial<sup>5</sup>. A análise dos níveis séricos de DDT

mostrou ligação<sup>75</sup> ou ausência dela<sup>38</sup> em relação ao câncer de mama. Níveis tissulares de  $\beta$ -HCH mas não de DDT foram maiores na gordura em redor de tumores de mama do que naquela ao redor de tecido normal de mama. Tais análises epidemiológicas, baseadas em medidas de níveis séricos e dos tecidos, nunca podem descrever adequadamente o risco dessas moléculas de organoclorados, uma vez que numerosos estudos confirmam que pessoas de todas as partes do mundo têm esses compostos em sua gordura e sangue<sup>67</sup>. Além disso, com tais níveis basais intrínsecos, não é possível comparar grupos de pacientes expostos e não expostos, uma vez que a biodisponibilidade desses compostos pode ser regulada pela integridade do armazenamento de gordura, e compostos individuais apresentam variações quanto à lipólise dieta-induzida, o que pode gerar resultados equívocos<sup>5</sup>.

Van't Veer e col.<sup>69</sup> (1997) verificaram que mulheres com câncer de mama tiveram níveis de dicloro bis clorofeniletileno (DDE) no tecido adiposo 9,2% mais baixos do que as mulheres do grupo-controle, não sendo verificado aumento do risco em virtude de concentrações maiores, embora associações com outros organoclorados não possam ser excluídas.

## ORGANOCORADOS E REPRODUÇÃO

Em relação aos efeitos reprodutivos do DDT e dos praguicidas organoclorados em geral, algumas considerações devem ser feitas. Por exemplo, sabe-se que eles passam através da placenta, atingindo um valor médio no sangue do feto de um terço daquele encontrado no sangue materno, e que seus níveis são mais elevados no leite do que no sangue da mãe<sup>62</sup>.

Procianoy e Schvartsman<sup>50</sup> (1981), analisando populações brasileiras, detectaram altos níveis de DDT no sangue de cordão umbilical de bebês de mulheres saudáveis, em boas condições nutricionais e com história negativa de exposição ocupacional ou recente a esse organoclorado. Seus resultados foram obtidos em 54 pares mãe-filho, sendo 30 bebês nascidos a termo e 24 prematuramente. Os níveis de DDT no sangue das mulheres grávidas dos dois grupos não foram significativamente diferentes, ao contrário do que foi observado entre os bebês nos dois grupos, bem como entre os níveis sangüíneos das mães e dos neonatos. Além disso, a concentração de DDT no sangue do cordão estava correlacionada negativamente ao peso da criança ao nascimento, o que sugere associação entre prematuridade e níveis elevados de DDT no sangue de cordão umbilical no grupo

estudado, mesmo sem exposição recente conhecida.

Segundo Rita e col.<sup>54</sup> (1987), foi observado aumento significativo na incidência de abortos e natimortos, além de possível envolvimento com esterilidade, em indivíduos ocupacionalmente expostos a praguicidas. Os organoclorados têm efeitos estrogênicos fracos e podem precipitar o parto<sup>62</sup>. Esse fato pode ser importante, dado que já foram descritas gestantes de uma área agrícola do Mississippi (EUA) com resíduos desses compostos no plasma comparáveis aos encontrados em homens ocupacionalmente expostos<sup>16</sup>. É bom lembrar que, embora alguns deles não sejam mais utilizados na maioria dos países, seus resíduos são muito persistentes<sup>62</sup>.

Os efeitos estrogênicos dos organoclorados, quando estudados individualmente, podem sugerir que apresentam pouca influência sobre os sistemas biológicos. No entanto, têm sido realizados estudos *in vitro* utilizando-se a combinação de dois estrógenos ambientais fracos, como o dieldrin, endossulfan, clordane ou toxafeno, que se apresentaram de 150 a 1.600 vezes mais potentes do que eram isoladamente como agentes estrogênicos<sup>1,45,52</sup>. Esse sinergismo pode ter implicações ambientais profundas, embora ainda haja controvérsias sobre a importância real dessa interação<sup>2</sup>.

Estudos têm sugerido que o aumento na incidência de câncer do endométrio e de mama está ligado a fatores ambientais<sup>17,22,47,75</sup>. Compostos sintéticos com ação estrogênica têm contribuído para esse efeito. Diversos compostos organoclorados, incluindo resíduos de praguicidas e de compostos bifenil-policlorados (PCBs) hidroxilados foram caracterizados como estrogênicos. Tais xenoestrógenos persistem no ambiente, participam da cadeia alimentar e produzem efeitos endócrinos dramáticos sobre a vida selvagem<sup>5</sup>.

Compostos ambientais com ação estrogênica, como o DDT, PCBs e dioxinas têm sido associados ao desenvolvimento sexual alterado em diversas espécies, a um decréscimo na qualidade do sêmen e a um risco aumentado de tumor de mama em mulheres<sup>10,64,65</sup>. Tais efeitos estrogênicos fracos podem resultar de um metabolismo alterado e de uma competição por ligação aos receptores de hormônios esteróides do citosol e do núcleo<sup>69</sup>.

Ainda com relação à semelhança de atuação entre os organoclorados e determinados hormônios, Kelce e col.<sup>37</sup> (1995) verificaram que o p,p'-DDE, o principal metabólito do DDT no organismo, é um potente agente anti-androgênico. Isto significa que o DDT tem a capacidade de interagir com receptores

anti-androgênicos e possui também ação estrogênica. Como os andrógenos têm um papel decisivo no desenvolvimento do trato reprodutivo masculino e na virilização fetal, pode-se especular a associação do DDT e seus metabólitos com malformações do sistema reprodutor<sup>63</sup>. De fato, anti-andrógenos, comumente utilizados no tratamento do câncer da próstata, administrados a ratos durante o período fetal e neonatal, podem resultar em uma série de anomalias do trato reprodutivo, como pênis pequeno, hipospádias e criptorquidismo<sup>31</sup>.

É surpreendente que a concentração de p,p'-DDE requerida para inibir a atividade transcricional em cultura de células renais CV-1 de macaco (0,2 µM ou 63,6 ppb) é muito menor do que os níveis encontrados, por exemplo, nos ovos de crocodilo do lago Apopka, na Flórida (5.800 ppb), e em indivíduos residentes em áreas nas quais o DDT ainda é usado ou está presente no ecossistema<sup>37</sup>. Portanto, não seria difícil imaginar que, nesses organismos, alterações da atividade transcricional estejam presentes em células germinativas ou em células somáticas durante o desenvolvimento.

A incidência de alterações no desenvolvimento do trato reprodutivo masculino aumentou mais que o dobro nos últimos 30-50 anos, enquanto a contagem dos espermatozoides caiu aproximadamente à metade. Existem também evidências de aumento progressivo na incidência de câncer testicular na última metade do século<sup>63</sup>. Tais achados podem estar relacionados com o aumento da exposição intra-uterina a estrógenos<sup>64</sup>, com fatores da dieta ou do estilo de vida após o nascimento ou na puberdade, ou mesmo com poluentes ambientais<sup>3</sup>.

## ORGANOCLORADOS E O SISTEMA NERVOSO

São raros os estudos sobre efeitos neurotóxicos relacionados a praguicidas em seres humanos, principalmente porque a estimativa de exposição é complicada pela heterogeneidade química do grupo e pela própria complexidade das condições de exposição. Entretanto, alguns dados devem ser citados. Por exemplo, sabe-se que a exposição crônica a praguicidas diminui a velocidade de condução em nervos motores nos indivíduos com atividades ocupacionais relacionadas a tais compostos<sup>56</sup>.

Estudos epidemiológicos também têm sugerido uma relação entre exposição a praguicidas e doença de Parkinson. Fleming e col.<sup>24</sup> (1994) encontraram níveis de organoclorados (dieldrin, DDT e seus metabólitos) mais altos em cérebros de indivíduos

portadores dessa doença do que em indivíduos normais, podendo esses compostos estar relacionados à degeneração dos neurônios. Evidências epidemiológicas indicam que pacientes com doença de Parkinson podem apresentar aumento de ansiedade, desordens afetivas, queda no consumo de cigarros e álcool, além de exposição a praguicidas. Bell e col.<sup>4</sup> (1994), investigando uma amostra de 783 estudantes, selecionaram 4 grupos de acordo com características psicológicas. Entre os com comportamento mais defensivo e tímido, observaram uma maior intolerabilidade ao álcool, ao odor de praguicidas, aos produtos de limpeza e à tinta. Levando em consideração pesquisas anteriores, os autores sugeriram que certos adultos jovens, em especial aqueles com esse comportamento, podem estar entre a fração da população com risco aumentado para desenvolvimento de doença de Parkinson na idade madura. O acúmulo de organoclorados e de outras substâncias no tecido adiposo está positivamente relacionado ao aumento de idade e poderia, assim, estar implicado no desencadeamento de doenças características da idade avançada, associado ao aumento de sensibilidade a esses compostos<sup>42</sup>.

## COMENTÁRIOS FINAIS

Com poucas exceções, os efeitos tardios dos praguicidas sobre a saúde humana são difíceis de detectar. Para Sharp e col.<sup>62</sup> (1986), os riscos à saúde podem ser tão pequenos que estejam abaixo do poder de detecção dos estudos epidemiológicos. É possível também que tenham sido observadas falsas associações positivas. Entretanto, não há dúvida da necessidade de investigação dos efeitos mórbidos na espécie humana decorrentes de exposição a praguicidas, embora com algumas alterações na sua ênfase e na metodologia.

Devido à sua lipofilicidade e longa meia vida, os

organoclorados acumulam-se na cadeia alimentar. Tipicamente, o consumo de peixe, carne e leite é responsabilizado pelo aumento na concentração relacionado à idade de DDT e de seus metabólitos no tecido adiposo<sup>69</sup>.

A genotoxicidade está entre os mais sérios dos possíveis danos causados por produtos químicos agrícolas e merece atenção especial devido à natureza geralmente irreversível do processo e ao longo período de latência associado à sua manifestação. A monitorização biológica, com análise de marcadores em tecidos e líquidos corporais de indivíduos expostos, apesar de laboriosa e de alto custo, constitui instrumento importante nessa avaliação e pode contornar as incertezas envolvidas na interpretação de resultados obtidos em experimentos realizados com animais e extrapolados para o homem.

Embora existam evidências, tanto em animais como no homem, da atividade carcinogênica dos organoclorados, as limitações nesses estudos impedem uma ligação consistente desses compostos ao câncer.

Em relação às conclusões apresentadas pelas pesquisas sobre os efeitos neurocomportamentais dos praguicidas, os resultados são limitados pela sensibilidade e pela confiabilidade dos testes neuropsicológicos e neurofisiológicos utilizados para avaliar os trabalhadores, estando repletas de inconsistências e problemas metodológicos<sup>62</sup>.

Toda atividade humana envolve risco. Como indivíduos e como sociedade, diariamente são feitas avaliações risco/benefício, conscienciosamente ou não. Entretanto, tais decisões são mais complicadas quando doenças crônicas, como o câncer, resultam de decisões impróprias ou incorretas feitas muitos anos antes e, particularmente, quando se percebe que essas decisões foram impostas sobre nós ou representam valores sobre os quais se exerce pouca ou nenhuma influência. Riscos involuntários dessa natureza geralmente são maiores do que os riscos assumidos voluntariamente<sup>55</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. ARNOLD, S.F. et al. Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science*, **272**(5267):1489-92, 1996.
2. ASHBY, J. et al. Synergy between synthetic oestrogens? *Nature*, **385**(6616):494, 1997.
3. AUGER, J. et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New Engl. J. Med.*, **332**:281-5, 1995.
4. BELL, I.R. et al. Psychological characteristics and subjective intolerance for xenobiotic agents of normal young adults with trait shyness and defensiveness. A parkinsonian-like personality type? *J. Nerv. Ment. Dis.*, **182**:367-74, 1994.
5. BIGSBY, R.M. et al. Xenobiotics released from fat during fasting produce estrogenic effects in ovariectomized mice. *Cancer Res.*, **57**: 865-9, 1997.
6. BLAIR, A. et al. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *JNCI*, **71**:31-7, 1983.
7. BROUWER, D.H. et al. Estimation of long-term exposure to pesticides. *Am. J. Ind. Med.*, **25**:573-88, 1994.
8. BROWN, L.M. et al. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.*, **50**:6585-91, 1990.
9. BUCKLEY, J.D. et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the childrens cancer study group. *Cancer Res.*, **49**:4030-7, 1989.
10. CARLSEN, E. et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*, **305**: 609-13, 1992.
11. CHADWICK, R.W. et al. Effects of age and obesity on the metabolism of lindane by black *a/a*, yellow *A vy/a* and pseudoagouti *Avy/a* phenotypes of (YS x VY) F1 Hybrid mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **16**:771-96, 1985.
12. CHUANG, L.F. & CHUANG, R.Y. The effect of the insecticide heptachlor on *ras* proto-oncogene expression in human myeloblastic leukemia (ML-1) cells. *Toxicolog.*, **70**:283-92, 1991.
13. CRANE, M.M. & KEATING, M.J. Exposure histories in acute nonlymphocytic leukemia patients with a prior preleukemic condition. *Cancer*, **67**:2211-4, 1991.
14. CROSSEN, P.E. et al. Cytogenetic studies of pesticide and herbicide sprayers. *N. Z. Med. J.*, **88**:192-5, 1978.
15. CUNEO, A. et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic studies in acute myeloid leukemia following occupational exposure to pesticides and organic solvents. *Leukemia Res.*, **16**:789-96, 1992.
16. D'ERCOLE, A.J. et al. Insecticide exposure of mothers and newborns. In: A rural agricultural area. *Pediatrics*, **57**:869-74, 1976.
17. DEWAILLY, E. et al. High organochlorine body burden in women with estrogen receptor positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **86**: 232-4, 1994.
18. DITRAGLIA, D. et al. Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**:140-6, 1981.
19. DULOUT, F.N. et al. Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. *Mut. Res.*, **143**:237-44, 1985.
20. EL-SHARKAWY, A.M. et al. Biochemical effects of some insecticides on the metabolic enzymes regulating glutathione metabolism. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **52**:505-10, 1994.
21. FAGIOLI, F. et al. Distinct cytogenetic and clinicopathologic features in acute myeloid leukemia after occupational exposure to pesticides and organic solvents. *Cancer*, **70**:77-85, 1992.
22. FALK, F. et al. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch. Environ. Health*, **47**: 143-6, 1992.
23. FARROW, A. et al. Myelodysplasia, chemical exposure, and other environmental factors. *Leukemia*, **3**:33-5, 1989.
24. FLEMING, F. et al. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann. Neurol.*, **36**:100-3, 1994.
25. FLODIN, U. et al. Chronic lymphatic leukaemia and engine exhausts, fresh wood, and DDT: a case-referent study. *Brit. J. Ind. Med.*, **45**:33-8, 1988.
26. GODON, D. et al. Incidence of cancers of the brain, the lymphatic tissues, and of leukemia and the use of pesticides among Quebec's rural farm population, 1982-1983. *Geogr. Med.*, **14**:213-32, 1989.
27. GODON, D. et al. Mortalité par cancers du cerveau, des tissus lymphatiques et la leucémie selon l'utilisation des pesticides, en agriculture, au Québec (1976-1985). *Rev. Can. Santé Publique*, **82**:174-80, 1991.

28. GOLDBERG, H. et al. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome: correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. *Cancer Res.*, **50**:6876-81, 1990.
29. GONÇALVES, F.M. Estudo clínico-epidemiológico em trabalhadores de campanhas de saúde pública expostos cronicamente a inseticidas - SUCEN - São José do Rio Preto - SP. Ribeirão Preto, 1991. [Dissertação de Mestrado em Medicina Preventiva - FMRP da USP].
30. HASHIMOTO, E.M. Estudo cromossômico em linfócitos de aplicadores de inseticidas. São José do Rio Preto, 1990. [Dissertação de Mestrado em Ciências Biológicas, IBILCE da UNESP].
31. IMPERATO-McGINLEY J. et al. Comparison of the effects of the 5 $\alpha$ -reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies. *Endocrinology*, **131**:1149-56, 1992.
32. INFANTE, P.P. et al. Blood dyscrasias and childhood tumors and exposure to chlordane and heptachlor. *Scand. J. Environ. Health*, **4**:137-50, 1978.
33. JACOBS, A. et al. Haematological disorders and occupational hazards: a british society. *Brit. J. Haematol.*, **84**:555-7, 1993.
34. JANICKI, K. Leukemias In the Cracow region in the years 1961-1968 and contamination of the environment by pesticides. *Ata Med Pol.*, **13**:49-71, 1972.
35. JOHNSON, R.A. et al. Data on prior pesticide use collected from self- and proxy respondents. *Epidemiology*, **4**:157-64, 1993.
36. KASHYAP, S.K. Health surveillance and biological monitoring of pesticides formulators in India. *Toxicol. Lett.*, **33**: 107-14, 1986.
37. KELCE, W.R. et al. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, **375**:581-5, 1995.
38. KRIEGER, N. et al. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black and Asian women. *J. Natl. Cancer Inst.*, **86**: 589-99, 1994.
39. LA VECCHIA, C. et al. Occupation and lymphoid neoplasms. *Brit. J. Cancer*, **60**:385-8, 1989.
40. LIPKOWITZ, S. et al. Interlocus V-J recombination measures genomic instability in agriculture workers at risk for lymphoid malignancies. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **89**:5301-5, 1992.
41. LORAND, I.C.H. et al. Haematological toxicity associated with agricultural chemicals in Brazil. *Lancet*, **1**:404, 1984.
42. LUDWICKI, J.K. & GÓRALCZYK, K. Organochlorine pesticides and PCBs in human adipose tissues in Poland. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **52**:400-3, 1994.
43. MACMAHON, B. Pesticide residues and breast cancer? *J. Natl. Cancer Inst.*, **86**: 572-3, 1994.
44. MANSOOR, A.M. et al. Analysis of karyotype, SCE, and point mutations of *ras* oncogene in indian MDS patients. *Cancer Genet. Citogenet.*, **65**:12-20, 1993.
45. MCLACHLAN, J.A. Activation of estrogen receptors. *Science*, **274**: 1285-6, 1996.
46. MULDER, I. et al. Case-control study on the association between a cluster of childhood haematopoietic malignancies and local environmental factors in Aalsmeer, The Netherlands. *J. Epidemiol. Community Health*, **8**:161-5, 1994.
47. MUSSALO-RAUHAMAA, H. et al. Occurrence of beta-hexachloro cyclohexane in breast cancer patients. *Cancer*, **66**: 2124-8, 1990.
48. PÁLDY, A. et al. Cytogenetic studies on rural populations exposed to pesticides. *Mut. Res.*, **187**:127-32, 1987.
49. PEDNEKAR, M.D. et al. Evaluation of mutagenic activities of endosulfan, phosalone, malathion, and permethrin, before and after metabolic activation, in the Ames *Salmonella* test. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **38**:925-33, 1987.
50. PROCIANOY, R.S. & SCHVARTSMAN, S. Blood pesticide concentration. In: Mothers and their newborn infants. *Acta Paediatr. Scand.*, **70**:925-8, 1981.
51. RABELLO, M.N. et al. Cytogenetic study on individuals occupationally exposed do DDT. *Mut. Res.*, **28**:449-54, 1975.
52. RAMAMOORTHY, K. et al. Potency of combined estrogenic pesticides. *Science*, **275**(5298):405, 1997.
53. RICHARDSON, S. et al. Occupational risk factors for acute leukaemia: a case-control study. *Int. J. Epidemiol.*, **21**:1063-73, 1992.
54. RITA, P. et al. Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. *Environ. Res.*, **44**:1-5, 1987.
55. RITTER, L. Report of a panel on the relationship between public exposure to pesticides and cancer. *Cancer*, **80**: 2019-33, 1997.
56. RUIJTEN, M.W.M.M. et al. Effect of chronic mixed pesticide exposure on peripheral and autonomic nerve function. *Arch. Environ. Health*, **43**:188-95, 1994.
57. RUPA, D.S. et al. Analysis of sister-chromatid exchanges, cell kinetics and mitotic index in lymphocytes of smoking pesticide sprayers. *Mut. Res.*, **223**:253-8, 1989.
58. RUPA, D.S. et al. Screening of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of vegetable garden workers. *Human Toxicol.*, **7**:333-6, 1988.
59. SAITO, I. et al. Relationship between chlordane and its metabolites in blood of pest control operators and spraying conditions. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **58**:91-7, 1986.
60. SANDLER, D.P. & COLLMAN, G.W. Cytogenetic and environmental factors in the etiology of the acute leukemias in adults. *Am. J. Epidemiol.*, **126**:1017-32, 1987.

61. SAXENA, S.P. et al. DDT and its metabolites in leiomyomatous and normal human uterine tissue. *Arch. Toxicol.*, **59**: 453-5, 1987.
62. SHARP, D.S. et al. Delayed health hazards of pesticide exposure. *Ann. Rev. Public Health*, **7**:441-71, 1986.
63. SHARPE, R.M. Another DDT connection. *Nature*, **375**:538-9, 1995.
64. SHARPE, R.M. & SKAKKEBAEK, N.E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, **341**:1392-5, 1993.
65. STONE, R. Environmental estrogens stir debate. *Science*, **265**: 308-10, 1994.
66. TELANG, S. et al. Epigenetic membrane effects of a possible tumor promoting type on cultured liver cells by the non-genotoxic organochlorine pesticides chlordane and heptachlor. *Carcinogenesis*, **3**: 1175-8, 1982.
67. TOPPARI, J. et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspectives*, **104**: 741-803, 1996.
68. VAN MANSFELD, A.D.M. & BOS, J.L. PCR-based approaches for detection of mutated RAS genes. *PCR Meth. Appl.*, **1**:211-6, 1992.
69. VAN'T VEER, P. et al. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ*, **315**: 81-5, 1997.
70. VIEL, J.F. & RICHARDSON, S.T. Adult leukemia and farm practices: an alternative approach for assessing geographical pesticide exposure. *Soc. Sci. Med.*, **32**:1067-73, 1991.
71. VIEL, J.F. & RICHARDSON, S.T. Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among french farmers in relation to pesticide exposure. *Soc. Sci. Med.*, **37**:771-7, 1993.
72. WANG, H.H. & MacMAHON, B. Mortality of pesticide applicators. *J. Occup. Med.*, **21**:741-4, 1979.
73. WANG, H.H. & MacMAHON, B. Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor. *J. Occup. Med.*, **21**:745-8, 1979.
74. WOLFF, M.S. & LANDRIGAN, P.J. Environmental estrogens. *Science*, **266**: 526-7, 1994.
75. WOLFF, M.S. et al. Blood levels of organochlorines residues and risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **85**: 648-52, 1993.
76. YODER, J. et al. Lymphocyte chromosome analysis of agricultural workers during extensive occupational exposure to pesticides. *Mut. Res.*, **21**:335-40, 1973.