

**EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO DDT EM  
ATIVIDADES DE CONTROLE DA MALÁRIA NO  
ESTADO DO PARÁ - UM ESTUDO DE CASO**

Celso Paiva Ferreira

**Rio de Janeiro  
2002**

<b>I – Introdução.....</b>	<b>4</b>
1. Antecedentes.....	4
2. O Aparecimento do DDT .....	6
3. Caracterização Química do DDT.....	7
4. Mecanismo de Ação do DDT .....	9
5. Perfil Toxicológico do DDT.....	11
5.1. Toxicidade aguda.....	12
5.2. Toxicocinética e metabolismo .....	14
5.3. Toxicidade genética .....	15
5.4. Carcinogenicidade e outros efeitos a longo prazo .....	16
5.5. Toxicidade reprodutiva e efeitos endócrinos .....	17
<b>II – Impacto do DDT no Controle da Malária.....</b>	<b>20</b>
1. A malária e seu controle.....	20
2. O Controle da Malária no Brasil.....	23
3. Situação Regulatória Atual do DDT .....	25
<b>III – Objetivos .....</b>	<b>31</b>
<b>IV – Material e Métodos .....</b>	<b>34</b>
1. Caracterização do grupo de trabalhadores estudado .....	34
2. Fontes secundárias a partir das quais os dados foram coletados e os cálculos realizados .....	36
3. Exames de Patologia Clínica: Métodos.....	43
4. Exames Complementares: EMG e EEG .....	44
5. Determinação dos níveis séricos de DDT e metabólitos.....	45
6. Cálculo da meia-vida biológica do DDT e DDE.....	46
7. Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) .....	50
8. Expressão dos níveis de DDE com base volume de soro e lípidos totais .....	50
<b>V – Resultados.....</b>	<b>52</b>
1. Características gerais do grupo de trabalhadores estudado .....	52
2. Exposição ocupacional e níveis de DDT e DDE encontrados no soro sanguíneo dos trabalhadores .....	54

3. Meia-vida biológica do $\Sigma$ -DDT e p,p'-DDE nos trabalhadores .....	59
4. Avaliação clínica dos trabalhadores expostos ao DDT.....	61
4.1. Exame clínico geral, hemograma, e bioquímica clínica .....	61
4.2 Exame clínico neurológico, EMG e EEG .....	644
<b>VI- Estabelecimento de nexos causais: Caso de Intoxicação Aguda por DDT .....</b>	<b>700</b>
<b>VII – Discussão.....</b>	<b>788</b>
1. Delimitação do estudo.....	788
2. Níveis de $\Sigma$ -DDT e p,p'-DDE no sangue dos trabalhadores expostos.....	800
3. Relação entre idade do indivíduo e níveis séricos de p,p'-DDE .....	877
4. Relação entre dose total estimada e níveis séricos de p,p'-DDE e $\Sigma$ -DDT .....	90
5. Relação entre tempo de exposição e níveis séricos de p,p'-DDE e $\Sigma$ -DDT .....	91
6. Eliminação do DDT: Estimativas da meia-vida biológica do p,p'-DDE.....	922
7. Relação entre Índice de Massa Corporal e meia-vida biológica do p,p'-DDE .....	101
8. Estado geral de saúde dos trabalhadores expostos ao DDT no Pará .....	1033
9. Exame clínico Neurológico, EMG, EEG .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>VIII – Conclusões.....</b>	<b>111</b>
<b>IX – Recomendações .....</b>	<b>115</b>
<b>X – Referências .....</b>	<b>117</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>127</b>
<b>Abstracts.....</b>	<b>128</b>
<b>Apêndice.....</b>	<b>129</b>

## **I – INTRODUÇÃO**

### ***1. Antecedentes***

Ao longo dos anos o Homem têm utilizado diferentes estratégias para tentar controlar microorganismos, insetos e roedores que ameaçam o suprimento de alimentos e fibras e a saúde. Entre os métodos empregados para proteção contra doenças e pragas, destaca-se o uso de substâncias químicas. Há registros históricos, por exemplo, revelando que os chineses já empregavam o enxofre como fumigante antes do ano 1000 AC (Ecobichon, 1996). O enxofre foi usado contra fungos de frutas na Europa do século XIX e ainda hoje é empregado com esta finalidade. No Japão do século XVI, o óleo de baleia misturado com vinagre era borrifado em campos cultivados para prevenir o crescimento de larvas de insetos através do enfraquecimento de suas cutículas (Ecobichon, 1996). O uso de inseticidas e rodenticidas obtidos de plantas ocorria já no final século XVII. Extratos aquosos de folhas do fumo (*Nicotiana tabacum*) e as sementes de *Strychnos nuxvomica* (contendo estriquinina) foram usadas a partir de 1690, respectivamente como inseticida e rodenticida. Em meados do século XIX, raízes pulverizadas de *Derris eliptica*, planta que contém o alcalóide rotenona, foram empregadas como inseticida. O amplo uso dos inseticidas piretróides nos dias atuais tem as suas origens em meados dos anos 1800 quando as flores do crisântemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*), contendo piretro e piretrinas naturais, já eram utilizadas para matar insetos.

Em que pese os numerosos registros históricos, digno de nota é o fato dos pesticidas existentes até meados do século XX aliarem as características de serem, por um lado, pouco eficientes contra o organismo alvo e, por outro, muito tóxicos para o homem e demais espécies não-alvo. Talvez o que melhor ilustre a precariedade do arsenal químico disponível para controlar pragas e doenças, antes de meados do século passado, seja o amplo emprego de compostos arsenicais na agricultura. Os chineses, no século XVI, já usavam pequenas quantidades de compostos contendo arsênico como inseticida. O Verde Paris (arsenito de cobre) foi utilizado para matar o besouro do Colorado (EUA) no final do século XIX, sendo posteriormente substituído pelo arsenato de cálcio. O arsenato de chumbo pode ser considerado como uma pedra angular no arsenal que os agricultores dispunham contra pragas de insetos no início do século XX (Ecobichon, 1996). Quando, na década de 1920, níveis elevados de arsênico foram encontrados em frutas e vegetais, o uso intenso e disseminado de pesticidas arsenicais começou a ser percebido como um grave problema de Saúde Pública (Ecobichon, 1996). Além de ser agudamente tóxico, pode-se dizer que o arsênico inorgânico foi uma das primeiras substâncias químicas para as quais o efeito carcinogênico em seres humanos foi bem estabelecido, pelo menos em relação ao câncer de pele (*As* ingerido) e de pulmão (*As* inalado) (Bates *et al*, 1992).

A partir dos anos 30, e durante a Segunda Guerra Mundial, o desabrochar da indústria química moderna levou ao aparecimento de uma variedade de pesticidas sintéticos, incluindo inseticidas como os alquiltiocianatos e o DDT, herbicidas como o ácido 2,4 diclorofenoxiacético, fungicidas como os ditiocarbamatos e fumigantes como o dibrometo de etileno, o brometo de metila e o dissulfeto de carbono (Ecobichon, 1996). Nos anos do pós-guerra, a generalização do uso de pesticidas foi responsável por um extraordinário aumento da produtividade agrícola, que passou a ser conhecido como

Revolução Verde, e por êxitos notáveis na área de Saúde Pública com o controle de várias doenças cujos vetores são insetos ou outros artrópodos. A contrapartida deste sucesso foi, no entanto, numerosos episódios de envenenamento humano, alguns de caráter epidêmico (e.g. intoxicações por hexaclorobenzeno na Turquia em 1955/59, e por organomercuriais no Iraque) e danos ao meio-ambiente de grandes proporções, denunciados de forma contundente no memorável livro de Rachel Carson 'Primavera Silenciosa' (*Silent Spring*) publicado em 1962.

## **2. O Aparecimento do DDT**

O diclorodifeniltricloroetano é um potente inseticida de contato mais conhecido pela acronimia DDT.

O DDT foi inicialmente sintetizado por Zeidler em 1874, mas as suas propriedades inseticidas só foram descobertas pelo químico suíço Paul Müller em 1939. Os químicos da indústria *J.R. Geigy AG* procuravam há mais de 20 anos um veneno de contato contra traças e brocas de roupas e tapetes, quando Paul Müller verificou que o DDT não só era altamente eficaz contra insetos como, aparentemente, era também pouco tóxico para o homem e animais de sangue quente. Uma formulação inseticida, mistura de DDT a 5% com um pó inerte, foi inicialmente denominada '*Gesarol*<sup>®</sup>' pela *Geigy AG*. Posteriormente, em 1942, um pó contendo DDT, denominado '*Neocid*<sup>®</sup>', foi produzido pela *Geigy AG* e anunciado como tendo resultados espetaculares contra os piolhos que afligiam o homem: '*...êles caíam no chão e...estavam mortos em 12 a 48 horas*'. O produto despertou grande interesse militar já que, entre outras razões, o tifo exantemático, doença transmitida por piolhos, é conhecido por propagar-se rapidamente em tempos de guerra e pouca higiene,

castigando exércitos e civis nas áreas conflagradas. Ingleses e americanos, com a participação ativa do adido militar dos EUA em Berna, obtiveram pequenas quantidades de DDT e, no final de 1942, iniciaram testes nas estações de agricultura, respectivamente, de Rothamsted e Orlando, na Florida. Os resultados da *Geigy AG* foram prontamente confirmados e, no Reino Unido, a produção de DDT recebeu do governo a máxima prioridade, junto com o radar e a penicilina, no esforço de guerra. A produção em larga escala do DDT começou na Inglaterra em abril de 1943 e, nos Estados Unidos, em maio do mesmo ano (Harrison, 1978).

No início, a produção inteira foi usada para a proteção de tropas contra malária, tifo exantemático e outras doenças transmitidas por insetos vetores ou então contra moscas hematófagas. À medida que o suprimento aumentava, o DDT foi usado nos EUA para controle de malária em áreas de guerra, isto é, nas vizinhanças de instalações militares, portos e centros de transporte. É importante assinalar que esta "revolução" no controle de malária e de tifo exantemático entre tropas aliadas e entre certas populações civis durante a II Guerra Mundial foi conseguido com relativamente pouca quantidade de DDT. Quantidades muito maiores eram necessárias para o controle das pragas agrícolas, o que tornou-se possível a partir de 1945, quando o produto foi liberado para uso comercial.

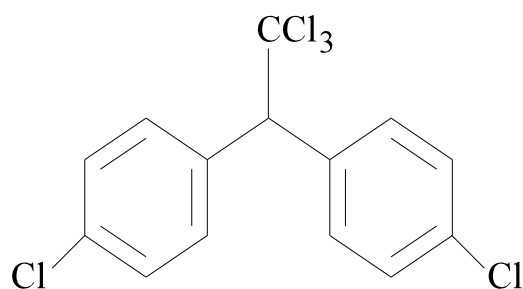
### ***3. Caracterização Química do DDT***

O DDT é um inseticida que pertence à classe química dos Organoclorados. Os organoclorados, como o próprio nome sugere, são compostos orgânicos que possuem átomos de cloro na molécula. Entre os organoclorados usados como pesticidas destacam-se quatro grupos de substâncias:

- i. Diclorodifeniletanos (DDT, DDD, Dicofol, Perthane, Metoxiclor e Metoclor)
- ii. Ciclodienos clorados (Aldrin ,Dieldrin, Endrin, Heptaclor, Clordane , Endosulfan)
- iii. Benzenos clorados (HCB, hexaclorobenzeno)
- iv. Ciclohexanos clorados (*e.g.* BHC ou HCH, hexaclorociclohexano incluindo os isômeros  $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\delta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH ou lindano e outros).

O termo DDT geralmente empregado para referir-se ao *p,p'*-DDT. O termo é também empregado para o produto comercial. O DDT-técnico que é uma mistura de isômeros consiste principalmente do *p,p'*-DDT e algum *o,p'*-DDT. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, um exemplo típico de DDT-técnico conteria *p,p'*-DDT (77,1%); *o,p'*-DDT (14,9%); *p,p*-TDE (0,3%); *p,p'*-TDE (0,1%); *p,p'*-DDE (4,0%); *o,p'*-DDE (0,1%) e outros compostos não identificados (3,5%) (WHO, 1979). A ATSDR dos Estados Unidos, todavia, atribui ao *p,p'*-DDT até 85% da composição do DDT técnico (ATSDR; 1994).

**Figura 1**



**p, p' – DDT**

1, 1, 1-tricloro-2, 2-bis (4-clorofenil)etano

**Nome químico (*p,p'*-DDT):** 1,1'-(2,2,2-tricloroetilideno)bis[4-clorobenzeno] ou 1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil)etano

**Numero CAS (Chemical Abstracts Services Registry Number):** 50-29-3 (*p,p'*-DDT)

**Peso molecular:** 354.51



**Solubilidade aquosa:** 0,0034 mg/litro à 25 graus °C; *i.e.* praticamente insolúvel

**Solubilidade em solventes orgânicos [à 27-30°C]:** ciclohexanona (116 g/100mL) > clorofórmio (96 g/100 mL) > benzeno (78 g/100 mL) > acetona (58 g /100 mL) > dietil éter (28 g/100mL).

**Ponto de fusão:** 108.5-109 graus °C

**Ponto de ebulição:** 260 graus °C

**Pressão de vapor:**  $5,5 \times 10^{-6}$  mmHg ou  $0,73 \times 10^{-6}$  kPa à 20 graus °C

**Coefficiente de partição octanol : água (P):**  $\log P = 6,19$

**Coefficiente de adsorção:** 100,000

**Aparência:** o *p,p'*-DDT é sólido cristalino incolor, sem odor ou com fraco odor aromático.

**Estabilidade:** É estável à oxidação e corrosivo para o ferro. O *p,p'*-DDT é desclorado à *p,p'*-DDE (que não apresenta atividade inseticida) em temperaturas superiores ao ponto de fusão, sendo esta reação catalisada por ferro (III), cloreto de alumínio, pela luz ultra-violeta e, em solução, por álcalis.

**Principais isômeros e derivados:** *para,para'*-DDT (CAS: 50-29-3), *orto,para'*-DDT (CAS: 789-02-6), *para,para'*-TDE (CAS: 72-54-8), *orto,para'*-TDE (CAS: 53-19-0), *para,para'*-DDE (CAS: 72-55-9).

(Fontes: IARC, Occupational Exposures in Insecticide Application and Some Pesticides, *DDT and Associated Compounds, IARC Monographs* (1991) volume 53, p.179-248.; US Environmental Protection Agency - Environmental Fate and Effects Division, Pesticide Environmental Fate Summary: *p,p'*-DDT ; (Washington, 2002)

#### **4. Mecanismo de Ação do DDT**

O mecanismo subjacente tanto à ação inseticida, quanto aos efeitos tóxicos agudos do DDT, envolve a alteração da excitabilidade elétrica de neurônios, respectivamente de insetos e vertebrados. Em axônios expostos ao DDT ocorre um prolongamento da fase descendente do Potencial de Ação (Pós-Potencial Negativo) que, desta forma, retorna mais

lentamente ao potencial de repouso (linha de base). Assim sendo a membrana da célula nervosa tratada com DDT, permanece parcialmente despolarizada após o Potencial de Ação, situação em que se torna altamente sensível à estimulação. Em outras palavras, neste estado de despolarização parcial (Pós-Potencial Negativo) estímulos de pequena intensidade, antes insuficientes para deflagrar Potenciais de Ação, tornam-se agora eficazes (limiar mais baixo) e desencadeiam novos Potenciais de Ação. Estas alterações causadas pelo DDT manifestam-se como um quadro de hiperexcitabilidade neuronal em que ocorrem descargas repetitivas de Potenciais de Ação após a estimulação sensorial (hiper-responsividade a estímulos). Por exemplo, a estimulação de nervos sensoriais pelo tato ou pelo som (nervos aferentes) é consideravelmente amplificada no Sistema Nervoso Central causando tremores generalizados no corpo (nervos eferentes e músculos). É por esta razão que tanto o inseto envenenado, quanto o mamífero agudamente intoxicado, exibem como sintomas característicos da ação neurotóxica do DDT sequências periódicas de tremores persistentes e ou convulsões.

Há possivelmente quatro mecanismos que poderiam explicar como o DDT prolonga o Pós-Potencial Negativo e aumenta a excitabilidade de neurônios do Sistema Nervoso Central e Periférico :

- i. O DDT altera a permeabilidade da membrana axonal ao potássio, reduzindo assim a passagem deste cátion para fora da célula o que retarda a repolarização.
- ii. O DDT não afeta a abertura do canal de sódio na fase inicial do Potencial de Ação, mas torna a sua inativação (fechamento do canal de sódio) mais lenta o que também contribui para retardar a repolarização da membrana neuronal.

- iii. O DDT inibe a adenosina trifosfatase (*ATPase*) neuronal, particularmente a *ATPase*  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - dependente e, também, a  $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$  - *ATPase*, enzimas que são fundamentais para o processo de repolarização e para manutenção dos gradientes de concentração iônica através da membrana e, portanto, do Potencial de Repouso (Saunders & Harper, 1994).
- iv. O DDT inibe a capacidade da calmodulina – uma proteína ligante de cálcio - de ligar e transportar os íons cálcio que são essenciais para a liberação intra-neuronal de neurotransmissores. O acúmulo intracelular de cálcio livre facilita a liberação de neurotransmissores armazenados nas vesícula sinápticas e a propagação do impulso nervosos através das sinapses.

### ***5. Perfil Toxicológico do DDT***

Apesar do DDT ser um potente inseticida de contato, com prolongada ação residual nos locais em que é aplicado, e do mecanismo subjacente aos seus efeitos neurotóxicos ser essencialmente o mesmo em insetos e vertebrados, a ficha toxicológica deste composto organoclorado pode ser considerada como relativamente limpa. Em que pese o uso intenso e descuidado por várias décadas em muitos países, são raros os casos conhecidos de intoxicação aguda por DDT em seres humanos e mais raros ainda, se é que de fato existem, os relatos de mortes causadas por este inseticida. Esta seletividade em termos da ação biocida é explicada pelo fato do DDT ser prontamente absorvido pelo exoesqueleto quitinoso do inseto, enquanto o estrato córneo de células queratinizadas, presente na pele de mamíferos, é uma eficiente barreira à penetração deste inseticida.

### **5.1. TOXICIDADE AGUDA**

Embora, como mencionamos, o DDT não atravesse bem a pele de mamíferos, ele é facilmente absorvido no trato gastro-intestinal, sendo esta absorção ainda maior na presença de gorduras (ATSR, 1994, WHO, 1979). DDT exibe uma ampla margem de segurança e, a despeito de seu uso disseminado durante décadas e de sua ampla disponibilidade, não há relatório documentado e inequívoco de um envenenamento humano fatal. As poucas mortes humanas associadas com excessiva exposição ao produto, em geral por ingestão intencional ou acidental, provavelmente resultaram mais do solvente (querosene) do que do inseticida em si. Nestes casos de ingestão de doses elevadas, efeito mais proeminente a curto prazo foi a estimulação do Sistema Nervoso Central e Periférico (Ecobichon, 1996).

Em seres humanos, os efeitos agudos mais comuns das exposições entre moderadas e altas incluem, em geral, alterações clínicas tais como náuseas, diarreia, atividade enzimática hepática aumentada, irritação de mucosas (olhos, nariz e garganta). No homem, exposições agudas – por via oral - a doses muito altas de DDT podem causar tremores (sinal típico de intoxicação aguda por este inseticida), parestesias da língua, dos lábios e da face, apreensão, irritabilidade, tonturas, mal-estar acentuado, perturbações da marcha (ataxia), fasciculações, mioclonias, hiper-responsividade a estímulos sensoriais e convulsões (Ecobichon, 1996; ASTDR, 1994, WHO, 1979).

O DDT, após administração única por via oral, mostrou-se ligeira à moderadamente tóxico para as várias espécies de mamíferos em que foi estudado. As doses letais 50% (DL50s) por via oral relatadas na literatura variam amplamente entre espécies: 113 a 800 mg/kg em ratos; 150 a 300 mg/kg em camundongos; 300 mg/kg em cobaios; 400 mg/kg em coelhos; 500 a 750 mg/kg em cães e superior a 1000 mg/kg em caprinos (WHO, 1979, ASTDR, 1994).

Entre os sinais e sintomas que precederam a morte, nas várias espécies investigadas, destacam-se as manifestações de hiperexcitabilidade do Sistema Nervoso com o aparecimento de convulsões generalizadas. Alterações cardiovasculares induzidas pelo DDT também podem aparecer como sintomas da intoxicação aguda em animais de laboratório. Alguns estudos revelaram que a administração intravenosa de DDT pode causar morte por fibrilação ventricular. Aparentemente, o DDT compartilha com outros hidrocarbonetos clorados uma tendência em sensibilizar o miocárdio e, em virtude da sua ação no SNC e na medula supra-renal, pode produzir o estímulo adicional necessário para desencadear a fibrilação ventricular.

Outras alterações clínicas, no entanto, tem sido notadas após administrações únicas de doses menores, não letais. Por exemplo, doses únicas de 50 mg/kg administradas à ratos comprometeram a função tiroideana, enquanto uma dose única de 150 mg/kg, dada a macacos, elevou os níveis sanguíneos de enzimas hepáticas e alterou a química celular no sistema nervoso central (ASTDR, 1994). De qualquer modo, predominam nos testes agudos em animais, mesmo em doses mais baixas, os efeitos sobre o Sistema Nervoso Central. Doses únicas de 50 a 160 mg/kg produziram tremores em ratos, e doses únicas de 160 mg/kg provocaram paralisia de patas traseiras em cobaios (ASTDR, 1994). Camundongos adultos sofreram convulsões em seguida à dose oral única de 200 mg/kg. Foi relatado também que administrações únicas de doses baixas à camundongos com 10 dias de vida causaram efeitos sutis sobre o desenvolvimento neuromotor (ASTDR, 1994).

Como pode ser antecipado pelas suas características toxicocinéticas, o DDT foi ligeiramente tóxico ou praticamente não tóxico quando a exposição de animais de laboratório ocorreu pela via dérmica. As DL<sub>50</sub>s - por via dérmica - relatadas na literatura são da ordem de 2500 a 3000 mg/kg em ratas fêmeas (ASTDR, 1994), 1000 mg/kg em

cobaios e 300 mg/kg em coelhos (ASTDR, 1994). Embora o DDT não seja facilmente absorvido através da pele, cumpre frisar que alguns solventes orgânicos podem aumentar muito a absorção dérmica deste inseticida (ASTDR, 1994).

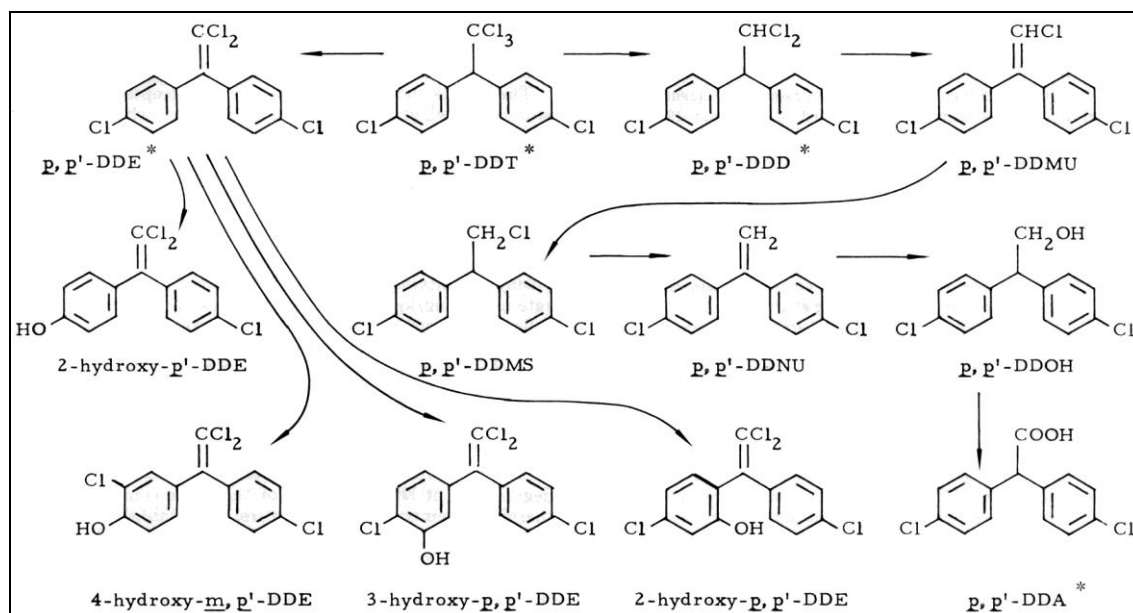
Acredita-se que a exposição ao DDT técnico por via inalatória não resulte em absorção significativa ao nível dos alvéolos pulmonares. A volatilidade do DDT é baixa e as partículas do pó do produto técnico e, eventualmente, aerossóis são retidos, dependendo do tamanho, no nariz ou nas porções superiores da árvore traqueobrônquica. Neste caso a absorção, quando ocorre, se dá porque o inseticida retido na secreção mucosa brônquica é transportado no muco para o orofaringe, e a partir daí é então deglutido (ASTDR, 1994).

## **5.2. TOXICOCINÉTICA E METABOLISMO**

Devido à ubiquidade do DDT, pode-se dizer que quase todas as pessoas nascidas a partir da metade dos anos 40 foram expostas a este inseticida durante grande parte de suas vidas e o acumularam no seu tecido gorduroso. Mantida uma taxa constante de entrada no corpo, a concentração de DDT no tecido adiposo atinge um nível de estado estacionário (*steady state*) e mantém-se então relativamente constante. Nesses casos, quando a exposição cessa inteiramente, há uma lenta eliminação do composto do organismo, eliminação esta que se tem estimado ocorrer a uma taxa de aproximadamente 1% do DDT armazenado (carga corporal total) por dia. Para ser excretado o DDT é lentamente desclorado e oxidado pelas monooxigenases citocromo P450-dependentes a metabólitos intermediários, entre os quais o *p,p'*-DDE que é um dos mais persistentes no organismo de mamíferos. Uma via metabólica, diferente da que tem como intermediário o *p,p'*-DDE, resulta no DDA (Ácido bis[p-clorofenil]acético) que é excretado na urina. O DDA, originário do *p,p'*-DDT do DDT-técnico, mas não do *p,p'*-DDE, é encontrado na urina em

quantidade apreciáveis em casos de intoxicação aguda e exposição ocupacional intensa e recente.

**Figura 2** Metabólitos do *p,p'*-DDT em ratos



\* Encontrados no ser humano.

In: Hayes Jr., W.J. "Pesticides studied in Man". Williams & Wilkins, Baltimore, 1982.p.188

### 5.3. TOXICIDADE GENÉTICA

As evidências experimentais disponíveis indicam de forma consistente que o *p,p'*-DDT, metabólitos (*p,p'*-DDE) e análogos não são substâncias genotóxicas.

Tem sido amplamente demonstrado, por exemplo, que o DDT não é mutagênico para diferentes linhagens da bactéria *Salmonella typhimurium* (Khudoley *et al*, 1987). O DDT apresentou ainda resultados negativos em vários ensaios de mutagenicidade com microorganismos, incluindo o *rec assay* com diferentes cepas de *Bacillus subtilis*, com *Escherichia coli* (linhagem WP2) e teste de Ames em *Salmonella typhimurium*, com e sem ativação metabólica (Shirasu *et al* 1976, WHO, 1979). A ausência de mutagenicidade do DDE foi também notada no teste de Ames (McCann *et al*, 1975, McCann & Ames, 1976).

Outros ensaios com procariotos (*e.g.* indução de profago lambda em *Eschericia coli*) usados para triagem de substancias que causam dano genético também foram negativos para o *p,p'*- DDT embora tenham sido positivos para outros pesticidas organoclorados tais como o captan, o diclorvos, o toxafeno, o lindano e o clordano (Houk & De-Marini, 1987).

Em estudo relativamente recente, a possível genotoxicidade do *p,p'*-DDT e de outros pesticidas organoclorados (toxafeno e clordano), foi investigada *in vitro*, em culturas de fibroblastos obtidos da pele de baleias Beluga (*Delphinapterus leucas*) (Gauthier *et al*, 1999). Neste ensaio o toxafeno, o clordano e o *p,p'*- DDT, nesta ordem de potência, induziram um aumento da frequência de micronúcleos (indicador de clastogenicidade, ou dano cromossômico) na ausência de fator extrínseco de ativação metabólica (fração S9) (Gauthier *et al*, 1999). Entretanto, na presença da fração S9, situação que mimetiza melhor o que ocorre *in vivo*, os resultados foram claramente negativos com o clordano e o *p,p'*- DDT (Gauthier *et al*, 1999).

#### **5.4. CARCINOGENICIDADE E OUTROS EFEITOS A LONGO PRAZO**

Cocco *et al* (1997<sub>a,b</sub>) realizaram um estudo de mortalidade proporcional envolvendo 1043 mortes, entre 1956 e 1992, de homens que usaram DDT na campanha anti-malária que ocorreu na Sardenha, Itália, no fim da década de 1940. Estes autores encontraram um aumento da razão de mortalidade proporcional (PMR, *Proportional Mortality Ratio*) foram maior para cancer do fígado e trato biliar, e de mieloma múltiplo, em relação às taxas para população masculina geral da Itália, mas as PMRs para cancer do fígado e vias biliares e para leucemia mielóide estavam também aumentadas entre trabalhadores que não tiveram contato ocupacional direto com o DDT.



Baris *et al* (1998) analisando conjuntamente (*'pooled analysis'*) três estudos tipo 'caso-controle' envolvendo agricultores do meio-oeste americano (total de 993 casos e 2918 controles), examinaram a hipótese da exposição passada ao DDT estar associada a um maior risco de ocorrência de linfoma não-Hodgkin. Nesta análise os autores não encontraram evidências da existência de associação entre exposição ao DDT e risco de linfoma não-Hodgkin e atribuem o excesso de risco evidenciado anteriormente, pelo menos em parte, à exposição a outros pesticidas de uso agrícola.

### **5.5. TOXICIDADE REPRODUTIVA E EFEITOS ENDÓCRINOS**

O DDT parece cruzar a placenta com facilidade, sendo encontrado no sangue do cordão umbilical de recém-natos cuja mãe foi exposta ao inseticida. (Saxena *et al.*, 1981). Todavia, não existem evidências, quer oriundas de estudos experimentais, quer originárias de investigações epidemiológicas, que indiquem que o DDT seja teratogênico para mamíferos, *i.e.* não há indícios consistentes de que este inseticida induza o aparecimento de malformações na prole exposta durante o desenvolvimento pré-natal.

O DDT, administrado a camundongos fêmeas, na dose de 1 mg/kg, nos dias 10, 12 e 17 de gravidez, não foi teratogênico, mas alterou a fertilidade da prole feminina exposta *in utero* (McLachlan & Dixon, 1972).

A ausência de teratogenicidade do DDT foi ainda constatada em vários estudos multigeração de toxicidade reprodutiva realizados em ratos (2 gerações), camundongos (6 gerações) e cães (3 gerações) (WHO, 1979).

Como foi relatado que o DDE, metabólito persistente do DDT, bloqueia a ligação do andrógeno ao seu receptor e antagoniza as ações androgênicas em roedores, estudos epidemiológicos recentes tem investigado a hipótese desta substância interferir com o

desenvolvimento da genitália em indivíduos do sexo masculino. Neste sentido, Longnecker *et al* (2002) não observaram associações (*i.e. odds ratios* estatisticamente significantes) quando compararam filhos de mães com níveis séricos inferiores a 21,4 µg DDE / L com mães com níveis maiores ou iguais a 85,6 µg/L quanto as seguintes malformações: criptorquidismo, hipospadias, e politelia (ocorrência de mamilos extras).

Amostras de tecido adiposo de 48 crianças, 18 das quais com testículos que não descenderam, foram analisadas quanto aos níveis de compostos organoclorados no sangue por Hosie *et al* (2000). Estes autores não encontraram diferenças entre crianças com testículos que não descenderam e um grupo normal quanto aos níveis de DDT e metabólitos, bifenilas policloradas (PCBs), toxafenos, hexacloro-ciclohexanos (HCH) e outros. Concentrações mais elevadas de heptacloro-epóxido (Hep) e hexaclorobenzeno (HCB), no entanto, foram notadas entre as crianças que não exibiam descida dos testículos (Hosie *et al*, 2000).

A exposição *in vitro* de blastocistos de camundongo ao DDT (29 µg/mL) levou a completa degeneração dos embriões sendo a concentração máxima em que não se observa efeito (em comparação ao controle não exposto) igual a 3,625 µg/mL (Alm *et al*, 1996). Efeitos semelhantes sobre embriões pré-implantação de camundongos foram também observados com o lindano (gama-HCH) e com o metoxiclor (Alm *et al*, 1996). Antes que se possa associar estes achados experimentais a perdas gestacionais precoces, é importante destacar que os efeitos embrietais pré-implantação foram observados *in vitro*, e apenas em concentrações relativamente altas do inseticida.

Estudo epidemiológico recente, realizado na costa leste da Suécia, numa coorte retrospectiva de esposas de pescadores, verificou que o alto consumo de peixes do mar Báltico (principal fonte de contaminação desta população por compostos organoclorados

persistentes, incluindo PCBs, PCDD/Fs e DDT) não está associado à maior frequência de abortamentos e natimortalidade (Axmon *et al*, 2000).

## II – IMPACTO DO DDT NO CONTROLE DA MALÁRIA

### *1. A malária e seu controle*

A malária humana é doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e é transmitida entre indivíduos por mosquitos anofelinos. Conhecida desde a mais remota antiguidade a malária foi, durante muitos séculos, uma das principais doenças que afligiam o Homem. Os agentes etiológicos e o mecanismo vetorial de transmissão da malária, todavia, só começaram a ser desvendados no final do século XIX.

São conhecidas quatro espécies do gênero *Plasmodium* que produzem doenças no ser humano: *Plasmodium vivax*, a espécie com mais ampla distribuição no mundo; *P. falciparum*, a espécie responsável pelas formas mais graves da doença; *P. malariae*, espécie de prevalência muito baixa nos dias atuais e *P. ovale*, cuja distribuição geográfica é restrita a algumas regiões da África.

Em função da duração do intervalo afebril entre dois episódios de febre, durante a evolução cíclica da doença, as malárias produzidas pelo *P. vivax* e *P. ovale* são conhecidas como febres terças benignas; enquanto a induzida pelo *P. falciparum* e denominada de febre terça maligna; e a causada pelo *P. malariae* e chamada de febre quartã.

Além da transmissão natural que ocorre por meio da picada de mosquitos anofelinos, a malária humana pode também ser transmitida, eventualmente, por transfusão sanguínea, pelo uso de seringas contaminadas com sangue infectado, e por ocasião do parto. A interrupção da transmissão da malária em determinada região pode ser alcançada

pelo tratamento dos indivíduos infectados (diminuição das fontes dos plasmódios), pela redução da população de mosquitos vetores da doença e, também, de forma muito eficiente, pela integração destas duas intervenções.

A história da malária e seu controle pode ser dividida em quatro períodos:

- \* da antiguidade até a descoberta do agente etiológico por Laveran em 1880, e do mecanismo natural de transmissão por Ross, em 1897;
- \* das descobertas de Laveran e Ross até a introdução do DDT na profilaxia da doença, em 1944;
- \* do início do uso de DDT até princípios da década de 1970, quando iniciou-se a busca de uma estratégia de controle integrado da endemia;
- \* desta época até nossos dias

O primeiro período foi caracterizado pela utilização do quinino, à partir de 1820. Esse alcalóide, isolado da casca da quina, foi levado do Peru para a Europa em 1640 e, posteriormente, revelou-se um agente terapêutico eficaz para as 'febres', tanto que o quinino era tido como medicamento anti-febril ou anti-pirético. Apesar dos vários medicamentos antimaláricos atualmente existentes, o quinino ainda hoje é usado no tratamento da malária.

Durante o segundo período iniciou-se o combate às larvas dos vetores por meio de aterros ou drenagens de coleções de águas, e pelo uso de substâncias larvicidas, como os derivados de petróleo e do Verde-Paris. Pertence ainda a este período o início da telagem das casas e o uso de mosquiteiros como medida preventiva, bem como a aplicação espacial de inseticidas sem efeito residual, como o piretro, para a eliminação de mosquitos adultos.

Em 1906 Carlos Chagas chamou a atenção para o fato da transmissão da doença ser fundamentalmente intradomiciliar, e para a importância das medidas de prevenção

aplicadas no interior das casas. Data deste período também a descoberta de novas drogas antipalúdicas, como a Plasmoguina (datada de 1924), uma 8-aminoquinoleína que atuava sobre as formas tissulares hepáticas do parasita, porém com alta toxicidade para o paciente, e a Atebrina (descoberta em 1930), que possuía ação sobre as formas sanguíneas assexuadas.

A descoberta da ação inseticida de contato do DDT, na década de 1930, revolucionou a luta contra a malária. O DDT, aplicado em superfícies, possuía efeito inseticida residual prolongado, e era relativamente barato, o que viabilizava economicamente a realização de campanhas de controle da doença. A euforia criada pelo aparecimento do DDT alimentou a expectativa de erradicação da malária. Alguns inseticidas que surgiram após o DDT eram até mesmo mais eficazes que este, porém apresentavam custo ou toxicidade maiores, não conseguindo substituí-lo como a principal arma disponível para o controle da malária. Neste período foram alcançados progressos notáveis no conhecimento do ciclo dos parasitas no Homem e no mosquito e, também, na descoberta de novas e poderosas drogas antimaláricas, como as 4-aminoquinoleínas (Amodiaquina , Cloroquina), as biguanidas (Paludrina), as diaminopirimidinas (Pirimetamina), e outras 8-aminoquinoleínas menos tóxicas como a Primaquina, as sulfas de ação ultralenta e os quinolinometanóis (Mefloquina, Halofantrina). Foi neste período que surgiram as atividades articuladas ao nível mundial para combate à doença e as campanhas de erradicação da malária baseadas, fundamentalmente, no uso do DDT e no tratamento das pessoas febris das áreas endêmicas com as 4-aminoquinoleínas.

O quarto período caracteriza-se pela identificação das dificuldades de erradicação da malária em diferentes países da Ásia, da África e da América Latina. A partir de então são evidenciados e considerados os múltiplos fatores responsáveis pela persistência e até

mesmo pelo aumento da transmissão. Fatores antes pouco valorizados passaram a ter maior importância, como os de natureza econômica, social, política, ambiental e antropológica, ao lado daqueles de natureza puramente biológica, que até então eram os únicos considerados prioritários. Neste período a estratégia mundial voltada para a erradicação da malária é substituída pela estratégia do controle da doença, com todas as implicações trazidas por esta decisão, na teoria e na prática dos programas de luta contra a endemia. A ênfase deixava de ser o combate ao mosquito para ser o tratamento do doente, buscando-se evitar as mortes pela doença, a gravidade dos casos e a redução da influência dos diferentes fatores responsáveis pela incidência dos casos em geral.

## ***2. O Controle da Malária no Brasil***

Até meados da década de 40, a malária alastrava-se por todo o solo brasileiro, estimando-se, na época, a existência de 6 milhões de pessoas sofrendo da doença, o que representava 1/7 da então população do país.

A luta organizada contra a malária teve como forte estímulo o aumento e o êxito do programa de erradicação do mosquito *Anopheles gambiae* na região Nordeste. O Serviço de Malária do Nordeste, criado em 1939, expande-se e ganha dimensões nacionais, transformando-se no Serviço Nacional da Malária que, mais tarde, deu lugar ao Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERu), que absorveu também os serviços de Febre Amarela e da Peste. (Deane, 1988)

Em 1959, diante da possibilidade de erradicação da malária, foi instituído o Grupo de Trabalho para a Erradicação da Malária (GTEM), passo inicial que levou à criação, em 1965, da Campanha de Erradicação da Malária (CEM). Enquanto as instituições que a

precederam usaram diferentes meios para o controle da doença - obras de saneamento, larvicidas e inseticidas - a CEM passou a empregar o DDT em aspersões domiciliares como a arma fundamental, complementada pelo diagnóstico e tratamento dos casos de malária. Após uma fase preparatória, seguia-se a fase de ataque, com ênfase na aspersão intradomiciliar e, posteriormente, a fase de consolidação e manutenção.

A cobertura com as aplicações do inseticida foi gradativa e somente no final da década de 60 atingiu-se a cobertura integral da Amazônia e do Centro-Oeste, já que extensas regiões do país (Nordeste, Sudeste e Sul) já estavam excluídas da fase de ataque, uma vez que a transmissão, nessas áreas, já havia sido interrompida.

Em 1970, a conveniência de reunir todos os programas contra as doenças endêmicas em uma única estrutura fez com que o Ministério da Saúde criasse a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM), onde passaram a ser planejadas, coordenadas e desenvolvidas as campanhas contra a malária e outras endemias. Também nesta época, o Governo Militar dava início ao Programa de Integração da Amazônia, com abertura de grandes rodovias (BR364), a construção de hidrelétricas (Tucuruí, Balbina), a implantação de projetos de colonização e de projetos agropecuários. Esta situação fez com que ocorresse uma migração em massa de pessoas vindas de outros estados para a região amazônica, o que contribuiu para o grande aumento no número de casos de malária. Ao final da década de 70, pela constatação de que nem todas as áreas respondiam da mesma forma às medidas de ataque, a estratégia do programa foi revista, considerando-se características geográficas, epidemiológicas e sócio-econômicas das áreas atingidas pela malária. A Amazônia Legal passou então a receber ações de erradicação à longo prazo. (Marques, 1987) (Sawyer, 1993)

À partir da segunda metade da década de 80 registrava-se no Brasil anualmente mais de 500 mil casos de malária, com grande concentração na Amazônia - cerca de 98%



dos casos registrados. A tendência ascendente dos casos de malária foi interrompida a partir de 1990, com pequeno declínio à partir de 1991.

Em 1993, em toda a área endêmica foram confirmados laboratorialmente 466 mil casos de malária, dos quais 462 mil estavam na Amazônia Legal e 4 mil nas demais regiões do país, com declínio de todos os indicadores malariométricos naquela área específica.

No Brasil, a Amazônia Legal possui características geográficas e ecológicas altamente favoráveis à interação do plasmódio e do anofelino vetor, tais como fatores sócio-culturais, econômicos e políticos, originando níveis endêmicos diferentes na dependência da variedade e intensidade da interação daqueles fatores predisponentes apontados. (Sawyer, 1993)

O uso de DDT na agricultura foi proibido no Brasil em 1985 (Brasil 1985) mas continuou permitido para utilização em campanhas de saúde pública até 1998, quando uma portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS) cancelava a monografia deste pesticida organoclorado persistente (Brasil 1998), completando a Diretiva 164, de 21 de março de 1997, do CCDTV/DEOPE da Fundação Nacional de Saúde.

### ***3. Situação Regulatória Atual do DDT***

A segurança (*probabilidade da substância não causar efeitos adversos nas condições preconizadas para uso*) ou a sua recíproca, o risco (*probabilidade da substância causar efeitos adversos nas condições preconizadas para uso*), são conceitos relativos. Neste sentido pode-se dizer que não há substâncias, aí incluídos os pesticidas, desprovidas de risco ou absolutamente seguras. No caso dos pesticidas, ou *agrotóxicos*, entretanto, há uma particularidade e motivo adicional preocupação: todo pesticida é por

definição um biocida. Assim, o risco de pesticidas para a saúde humana (e para espécies não alvo) dependerá, por um lado da seletividade da toxicidade para as espécies-alvo (insetos, fungos, ervas daninhas, *etc*) e, por outro lado, das condições de uso e exposição do homem (*e.g.* uso de equipamento de proteção individual, higiene pessoal, obediência a prazos de carência, quantidade aplicada, *etc*). Em alguns casos a seletividade da ação tóxica dos pesticidas decorre de diferenças de metabolismo (biotransformação) entre a espécie alvo e mamíferos (*e.g.* o inseticida organofosforado malation, que requer ativação metabólica para bloquear a acetil-colinesterase) e, em outros, do fato do mecanismo de ação envolver a inibição de vias metabólicas que existem nos organismos alvo, mas não em vertebrados (*e.g.* a ação de herbicidas). No caso do DDT, como já comentamos, a ação neurotóxica básica (aumento da excitabilidade neuronal) é semelhante em insetos e mamíferos, mas a absorção através da quitina de artrópodos é rápida, e a penetração através da pele de vertebrados é pequena. Este fato confere uma boa seletividade ao DDT e explica o fato deste inseticida, em virtude destas diferenças de toxicidade aguda, ter sido considerado como muito seguro (ou mesmo 'inócuo').

Os êxitos conseguidos com o emprego de pesticidas na área da Saúde Pública tem sido documentados e, entre eles, destacam-se a supressão de epidemia de tifo exantemático em Nápoles, Itália, pelo DDT no inverno de 1943-1944 (Brooks,1974); o controle da oncocercose na África Ocidental pela erradicação do inseto vetor (mosca negra) (Walsh,1986) e o controle da malária na África, no Oriente Médio, na Ásia e na América Central e do Sul (Matsumura,1985) pelo ataque aos mosquitos vetores dos plasmódios.

Entre a sua introdução em meados dos anos 1940, e antes das restrições impostas ao seu uso por muitos países na década de 1970, o DDT era o melhor conhecido, o menos caro

e provavelmente um dos mais eficientes inseticidas sintéticos disponíveis e, por estas razões, foi intensamente usado em todo o mundo.

O *p,p'*-DDT, assim como outros compostos organoclorados, é uma molécula muito estável, resistente à degradação biótica e abiótica no meio ambiente, e além disso, tem alta afinidade lipídica e é lentamente biotransformado nos organismos, apresenta notáveis propriedades de bioacumulação (*i.e.* armazenamento na gordura dos animais) e biomagnificação (*i.e.* os organismos situados ao longo de uma cadeia trófica acumulam progressivamente maiores quantidades de DDT em sua gordura). Em virtude destas características, espécies situadas no topo de cadeias alimentares parecem ser particularmente vulneráveis aos efeitos adversos do DDT.

Principalmente a partir dos anos 1960, observou-se a ocorrência de uma série de problemas reprodutivos com aves de rapina, tais como frequência aumentada de quebra de ovos, em virtude da diminuição da espessura das cascas, e redução da população de filhotes, alterações estas que foram atribuídas ao DDT (Radcliffe, 1967). As ameaças do DDT e de outros pesticidas à vida selvagem encontraram ampla repercussão a partir do livro de Rachel Carson "*Silent Spring*" (Primavera Silenciosa) cujo título faz uma referência poética ao possível desaparecimento dos pássaros.

Ao longo da década de 1960 a preocupação com as consequências ambientais do uso em larga escala do DDT cresceu em virtude de uma série de fatos alarmantes, tais como:

- i.* a ameaça ao desempenho reprodutivo de animais que ocupam posições no topo de cadeias tróficas.

- ii.* distribuição ubíqua do DDT e notável capacidade de espalhamento, demonstrada pelo fato dele ter sido encontrado em lugares muito distantes daqueles em que havia sido aplicado (*e.g.* Antártica).
- iii.* prolongada persistência ambiental e notável poder de bioacumulação e bioconcentração em cadeias alimentares.
- iv.* o fato do DDT ter sido encontrado em quantidade mensurável no tecido gorduroso e leite humano de indivíduos vivendo em diferentes partes do mundo incluindo regiões remotas.
- v.* lenta biotransformação do DDT e metabólitos (*e.g.* DDE) e, conseqüentemente, lenta eliminação do organismo.
- vi.* indícios de carcinogenicidade (embora de natureza não genotóxica) em ensaios a longo prazo em roedores.
- vii.* possibilidade de desenvolvimento de resistência de mosquitos vetores da malária ao DDT.

Em virtude da crescente preocupação com o DDT, principalmente em relação ao impacto ambiental do seu uso em larga escala, a maioria dos países industrializados restringiu ou baniu o uso deste inseticida na década de 1970. Assim sendo, o DDT foi proibido na Suécia, o primeiro país a tomar esta decisão, em 1970, e em seguida foi banido em vários outros países, incluindo os Estados Unidos em 1972 (WHO, 1979). No Brasil o DDT foi proibido para uso agrícola, mas não para emprego em campanhas de Saúde Pública, em 1985 (Brasil, 1985), sendo a sua monografia retirada finalmente pelo Ministério da Saúde em 1998 (Brasil 1998). Vale a pena ressaltar, que não só no Brasil, mas também em outros países que baniram o DDT a possibilidade de uso em emergências de saúde pública (*e.g.* epidemia de malária) continuou a existir (ASTDR, 1994).

Cumpra registrar aqui que as ponderações risco  $\times$  benefício em relação ao DDT nos países desenvolvidos, onde não há atualmente malária, e nos países em desenvolvimento da América Latina, África e Ásia, acometidos por esta e outras doenças veiculadas por insetos, são completamente diferentes. Assim, o DDT e outros inseticidas organoclorados persistentes ainda são usados em nações em desenvolvimento, porque são baratos para fabricar, altamente eficientes e relativamente seguros, e porque existem poucos substitutos de baixo custo. Pode-se dizer que a relação risco-benefício pesa bastante a favor do uso continuado destes pesticidas para controle de insetos que causam problemas de saúde e devastação nas culturas de alimentos nestes cenários de pobreza.

O DDT foi classificado pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA-USA) como pesticida pertencente à Classe Toxicológica II, *i.e.* moderadamente tóxico. Por outro lado, a Agência Internacional de Pesquisas em Câncer (IARC, 1991) classificou o DDT no Grupo 2B (*possivelmente carcinogênico para humanos*) considerando haver *‘evidência inadequada de carcinogenicidade em humanos’* e *‘evidência suficiente de carcinogenicidade em animais de laboratório’*.

A Reunião Conjunta da FAO / WHO sobre Resíduos de Pesticidas avaliou o DDT em várias ocasiões entre 1963 e 1985. A Ingestão Diária Aceitável (IDA, *ou Acceptable Daily Intake, ADI*) para o DDT em alimentos foi fixada em 0,005 mg/ kg peso corporal em 1963, limite este aumentado para 0,01 mg / kg peso corporal em 1965. Em 1967 este nível (IDA) foi ampliado para incluir os metabólitos do DDT. A IDA foi subsequentemente reduzida para 0,005 mg/kg peso corporal em 1969 e, posteriormente, elevada para 0,02 mg/kg em 1984 (IARC, 1991). Os níveis máximos de resíduos de DDT (somatório de isômeros e metabólitos lipossolúveis do DDT) fixados pela Comissão do *Codex Alimentarius* em 1990 para vários tipos de alimentos são os seguintes: carne (gordura), 5

mg/kg; frutas e vegetais, 1 mg/kg; ovos, 0,5 mg/kg; cereais e grãos, 0,1 mg/kg; leite e produtos lácteos, 0,05 mg/kg (IARC, 1991).

A Organização Mundial de Saúde (OMS, ou, acronímia em inglês: *WHO*) recomendou, em 1984, o valor de referência de 1 µg/L de DDT (soma de isômeros) na água potável e a Agência de Proteção Ambiental Americana (*USEPA*), em 1980, fixou para o DDT um critério para qualidade do ar correspondente ao máximo de 2,85 µg/L (IARC, 1991).

No âmbito ocupacional, limites de exposição ao DDT foram fixados por diferentes países como se segue: TWA = 1mg/ m<sup>3</sup> (Alemanha, em 1989, EUA, OSHA e ACGIH, 1989; Reino Unido, 1987; Dinamarca, 1988, México, 1987; Índia, 1987), TWA = 0,3 mg/ m<sup>3</sup> (China, 1987), MAC = 0,1 mg/ m<sup>3</sup> (URSS; 1987), STEL = 3 mg/ m<sup>3</sup> (Finlândia, 1987; Índia 1987) (IARC, 1991).

No Brasil, em 1983, a NR-7 estabeleceu os níveis séricos de até 30 ppb para caracterização de populações não expostas ocupacionalmente e o limite de tolerância biológica (LTB) de 500 ppb, para os indivíduos expostos no trabalho. As edições mais recentes da NR-7, no entanto, não citam o DDT porque o uso deste inseticida não é mais permitido no país.

### **III – OBJETIVOS**

Neste trabalho estudamos as informações funcionais, ocupacionais, toxicológicas (níveis de DDT) e médicas disponíveis na FUNASA (prontuários e outros registros) sobre um grupo de 119 indivíduos que estiveram envolvidos em atividades de controle da malária, empregando DDT, no sul do Pará. Este grupo, embora represente apenas uma amostra da totalidade dos servidores que foram expostos, é particularmente interessante pela abundância de informações (exames repetidos de níveis de DDT no sangue) e pelo fato destes trabalhadores terem sido submetidos em 2001 a uma abrangente avaliação médica segundo um protocolo elaborado por um grupo de especialistas em toxicologia. Este estudo, pelas limitações em relação ao estabelecimento de associações causa-efeito, pode ser melhor caracterizado como um Estudo de Caso.

Os objetivos do presente estudo, em grande parte descritivos, podem ser relacionados como se segue:

1. Analisar os dados disponíveis sobre a situação atual de saúde, com ênfase em distúrbios neurológicos, de 106 agentes de saúde expostos ocupacionalmente ao DDT em atividades de controle da malária no estado do Pará e de 13 outros servidores, lotados na mesma área, mas cujas atividades em princípio não implicavam em contato direto com o inseticida.

2. Procurar identificar a partir das informações disponíveis sobre os 119 trabalhadores (prontuários, exames médicos, laboratoriais, complementares e registros da história ocupacional e funcional) casos suspeitos de intoxicação por DDT e possíveis agravos à saúde persistentes ou seqüelas decorrentes desta exposição.
3. Descrever as alterações dos níveis de DDT, e de seu metabólito mais persistente (DDE), no sangue destes trabalhadores em 1997, quando este inseticida deixou de ser usado no Brasil e, posteriormente, em 1998 e 2001. Comparar estes níveis com os que tem sido relatados em outros contextos de exposição ocupacional e ambiental, no Brasil e em outros países.
4. Avaliar a velocidade de eliminação do *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE do organismo destes trabalhadores, estimando a meia-vida biológica e comparando os valores obtidos nesta situação de exposição ocupacional com estimativas anteriormente relatadas na literatura feitas, fundamentalmente, a partir de exposições ambientais.
5. Procurar verificar se há correlação entre a meia-vida de eliminação do *p,p'*-DDE e o Índice de Massa Corporal (IMC), tal como sugerido anteriormente por Wolff *et al* (2000).



6. Elaborar recomendações para o acompanhamento médico e estudo futuro da população de trabalhadores expostos ao DDT em atividades de controle da malária, da qual o grupo analisado no presente estudo é apenas uma parte.

## **IV – MATERIAL E MÉTODOS**

### ***1. Caracterização do grupo de trabalhadores estudado***

Neste trabalho foram analisados dados sobre a saúde e atividade laboral de 119 servidores da FUNASA que trabalharam no controle da malária no estado do Pará no período em que o DDT foi usado para este fim, *i.e.* entre 1946 e 1997. Esses servidores, em sua grande maioria (106 indivíduos), estiveram diretamente envolvidos na aplicação intradomiciliar com DDT. Alguns deles (nove indivíduos) tiveram supostamente contato indireto com o DDT trabalhando como motoristas envolvidos no transporte do inseticida e equipes de aplicadores. Em quatro casos incluídos no presente estudo, a atividade funcional dos servidores não exigia, em princípio, contato direto com inseticidas: 01 funcionário administrativo, 02 laboratoristas e 01 mecânico.

Os 119 servidores incluídos no presente estudo – em sua quase totalidade - foram examinados quanto aos níveis séricos de DDT, e seu principal metabólito DDE, em pelo menos três momentos distintos em 1997, 1998 e 2001, o que nos permitiu utilizar estes dados para estimar a meia-vida de eliminação deste inseticida.

Em maio de 2001, todos os 119 servidores foram levados pela FUNASA à Brasília e submetidos a uma abrangente bateria de exames, para avaliar a situação geral de saúde e possíveis seqüelas decorrentes da exposição ocupacional ao DDT.

Esta avaliação ocorreu segundo protocolo elaborado por um grupo de trabalho de médicos e especialistas em toxicologia constituído pela presidência da FUNASA e incluiu:

- i. exame clínico geral incluindo anamnese e exame físico, realizado por um generalista.
- ii. exame clínico neurológico, realizado por um neurologista.
- iii. eletromiograma (EMG)
- iv. eletroencefalograma (EEG)
- v. hemograma completo
- vi. bioquímica clínica
  - a) uréia,
  - b) creatinina,
  - c) ácido úrico,
  - d) glicemia,
  - e) lipidograma,
  - f) gama-glutamil transferase,
  - g) transaminase glutâmico-oxalacética (AST),
  - h) transaminase glutâmico-piruvica (ALT),
  - i) desidrogenase láctica
- vii. níveis séricos de DDT e derivados

O resultado desta avaliação foi analisado por um grupo de médicos, especialistas em toxicologia e higiene do trabalho sendo elaborados laudos individuais.

As fontes de dados consultadas para a realização deste estudo de caso são os prontuários funcionais com informações sobre a atividade laboral e história ocupacional, os

resultados dos exames de DDT no sangue, os laudos e prontuários com os resultados dos exames realizados em maio de 2001 e, em alguns casos, outros exames eventualmente realizados pela FUNASA para avaliar possíveis agravos à saúde causados pela exposição ocupacional do servidor à inseticidas.

O acesso a essas informações, que possibilitaram a realização do presente trabalho, foi autorizado pela presidência da FUNASA, depositária dos registros, com as condições de que os servidores não fossem identificados em eventuais publicações, e que cópia do estudo, com suas conclusões e recomendações, fosse encaminhada ao órgão. Os registros foram consultados na sede da FUNASA em Brasília, na Coordenação de Recursos Humanos do Departamento de Administração e, também, em Belém, junto à Coordenação Regional do Pará.

Para preservar a privacidade dos sujeitos, no âmbito deste estudo, os 119 servidores serão identificados apenas por números quando forem relacionados dados individuais.

## ***2. Fontes secundárias a partir das quais os dados foram coletados e os cálculos realizados***

**2.1.** Dados obtidos do prontuário funcional do servidor, da história ocupacional e de um questionário dirigido (anexo) disponíveis na Coordenação de Recursos Humanos e consultas aos técnicos da área operacional da FUNASA:

Figura 3: Prontuário Funcional

**FATORES DE RISCO RELACIONADOS COM EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO DDT NO ESTADO DO PARÁ**

**I – DADOS DEMOGRÁFICO**

1. Identificação: \_\_\_\_\_
2. Nome: \_\_\_\_\_
3. Idade (anos): \_\_\_\_\_ 4. Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino
4. Estado Civil: ( ) Solt. ( ) Cas. ( ) Desq. ( ) Viuvo ( ) Outro: \_\_\_\_\_
5. Escolaridade:  
( ) Alfabetizado ( ) 1ª a 4ª Série ( ) 4ª a 8ª Série ( ) Segundo Grau  
( ) Superior Completo ( ) Superior Incompleto ( ) NR
6. Local de trabalho:  
( ) Conceição do Araguaia ( ) Marabá
7. Cargo:  
( ) Ag. Saúde Pública ( ) Motorista ( ) Outro, Especificar \_\_\_\_\_

**II – HISTÓRICO OCUPACIONAL**

1. Tempo de exposição ao DDT: \_\_\_\_\_ Meses
2. Tempo decorrido da última exposição até a realização do exame \_\_\_\_\_ Anos
3. Tipo de exposição:  
( ) Borrifação ( ) Diluição -preparo ( ) Outro tipo de contato \_\_\_\_\_
4. Média de DDT utilizado por dia de borrifação: \_\_\_\_\_ Cargas
5. Além do DDT já se expôs aos seguintes praguicidas:  
( ) Malation ( ) Paration ( ) K-otrine ( ) Dieldrin ( ) Simition  
( ) Outros \_\_\_\_\_
6. Como se vestia durante o manuseio com o inseticida:  
( ) Calça comprida ( ) Camisa manga comprida ( ) Camisa manga curta ( ) Botas  
( ) Sapatos ( ) Chinelos ( ) Avental ( ) Óculos ( ) capacete ( ) Chapéu  
( ) Boné ( ) Luvas ( ) Máscara ( ) Viseira ( ) Outros \_\_\_\_\_
7. Frequência que lava as roupas usadas durante a exposição ao DDT  
( ) Diariamente ( ) Dias alternados ( ) 3 em 3 dias ( ) Semanalmente ou mais
8. As roupas utilizadas eram lavadas separadamente? ( ) Sim ( ) Não
9. Ocorreu algum acidente com o equipamento durante seu uso: ( ) Sim ( ) Não  
Se SIM, de que tipo: ( ) Vazamento de conexão com umidificação do uniforme  
( ) Rompimento de mangueira  
( ) Outros: \_\_\_\_\_
10. Já trabalhou em garimpo? ( ) Sim ( ) Não. Se SIM por quanto tempo? \_\_\_\_\_ meses

**III – ATIVIDADE OCUPACIONAL**

1. Horas de trabalho por dia: \_\_\_\_\_
2. Como classifica seu volume de trabalho: ( ) Adequado ( ) Excessivo ( ) insatisfatório
3. Como classifica seu relacionamento com a chefia:  
( ) Ótimo ( ) Bom ( ) Regular ( ) Péssimo
4. Como classifica seu grau de satisfação com a atividade que desenvolve:  
( ) Alto ( ) Médio ( ) Baixo

a) tempo estimado de exposição ao DDT (em meses)

b) estimativa da dose diária de DDT aplicada (em gramas de Ingrediente Ativo, IA):

Para preparo da calda era usado o **Pó Molhável** (WHO/SIF/1.R5 ref.30 e VBC/DS/77.21, contendo cada carga de 670 gramas do produto comercial, 500 gramas de DDT grau técnico) ou o **Concentrado Emulsionável** (WHO/SIF/4.R5,ref.30 e VBC/DS/77.21, contendo cada carga de 800 gramas do produto comercial, 500 gramas de DDT técnico), ou ainda a **Pasta DDT 80%** (suspensão a 80% de DDT técnico em solução em xilol ou querosene, especificação WHO/SIT/1.R5 ; que continha entre 760-840 gramas de DDT técnico / kg de produto). O DDT técnico, em princípio, deveria ser constituído basicamente do isômero *p,p'*-DDT conforme as exigências especificadas internacionalmente.

**Técnica de Borrifação:** A bomba utilizada para borrifação intradomiciliar com DDT era a Hudson, com bico T-jet, permitindo 80 graus de abertura do leque de dispersão, com vazão de 757 mL / minuto. Cada 10 litros de água para borrifação deveria conter 500 gramas de DDT-técnico. A técnica de aplicação exigia que 01 carga (10 litros, 500 gramas de DDT técnico) fosse empregada para cada 250 m<sup>2</sup> de superfície, ou seja, 2,0 gramas de DDT por metro quadrado da superfície a ser borrifada. Na prática, usava-se – via de regra- uma carga (500 gramas de DDT técnico) por casa.

**Estimativa da exposição:** Para estimar a exposição de cada indivíduo ao longo dos anos de trabalho, considerou-se, levando em conta a rotina de trabalho de campo, que cada aplicador trabalhava em média 10 meses por ano,

20 dias por mês, 5 dias por semana, tratando 5 casas por dia, o que teoricamente o expunha à 2500 gramas de DDT técnico por dia de trabalho.

**c)** o tempo decorrido após a última exposição (em meses), foi calculado até a data de fevereiro de 1997 (época em que foi coletado sangue para a primeira das três determinações dos níveis séricos de DDT;

**d)** Roupas e Equipamento de Proteção Individual usados: camisa de mangas longas e calça ou macacão, botas, luvas, óculos e capacete. Vários servidores relataram que o uso destas roupas e equipamentos de proteção era muito irregular e que não havia registro da sua entrega ou do treinamento na sua utilização.

**e)** Acidentes de trabalho; incidentes com pesticidas - relatos citando vazamento de conexão molhando o uniforme, ou de rompimento de mangueira da bomba, ou outros problemas, foram feitos por cerca de 40% dos servidores

**f)** Registros de relatos de exposição concomitante à outros pesticidas e agentes químicos (Malathion, Parathion, Kotrine®, Dieldrin, Sumithion®, e possivelmente mercúrio em áreas de garimpo)

**2.2.** Dados obtidos de registros da história médica geral disponíveis na Coordenação de Recursos Humanos da FUNASA e ou na Coordenação Regional do Pará:

**a)** antecedentes (pessoais e familiares)

**b)** uso de medicação; hábitos; estilo de vida (atual e passado)

- 2.3. Dados obtidos dos registros do exame médico completo realizado no Hospital São Lucas, em Brasília,DF, em maio de 2001, feito por clínico geral segundo o protocolo desenhado pelo grupo de trabalho.
- 2.4. Laudos e registros do exame neurológico clínico, EEG e EMG, realizados no mesmo período, por médico especialista em Neurologia, no Instituto de Neurologia e Neurofisiologia de Brasília,DF.
- 2.5. Resultados dos exames laboratoriais (hemograma e bioquímica de sangue) realizados no Laboratório da Rede Sabin, de Brasília,DF.
- 2.6. Resultados das determinações de  $\Sigma$ -DDT e DDE, em amostras de soro sanguíneo, coletadas em fevereiro de 1997, fevereiro de 1998 e maio de 2001. Todas as análises foram realizadas pelo Instituto Adolfo Lutz da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, no laboratório de resíduos de pesticidas coordenado pela Dra. Heloisa H. C. Barretto de Toledo.
- 2.7. Relatórios individuais de cada servidor, elaborados pelo Grupo de Trabalho criado pela Portaria FUNASA de numero 202 de 11/04/2001 - Sumário da Avaliação Clínico-Toxicológica (formato anexo).



**Figura 4**

## SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO CLÍNICO-TOXICOLÓGICA

**Dados Pessoais:**

**Nome:** XXXXXXXX

**Idade:** 60 a      **Ocupação:** Guarda de Endemias

**1. Passado médico de interesse:**       não       sim  
Quais?  
Malária, Etilismo, transtornos mentais.

**2. Achados clínicos anormais:**       não       sim  
Quais?  
Hipertensão arterial (17x10), Obesidade, Hérnia abdominal, etilismo, lesão nos Meniscos (joelho) bilateral.

**3. Achados neurológicos anormais:**

Clínico:       não       sim  
Quais?  
Reflexos osteo-tendinosos hipoativos membros inferiores:  
Parestesia membros inferiores (> membro inferior esquerdo)

EEG:       não       sim  
Quais

EMG:       não       sim  
Quais?  
Polineuropatia, sensitivo-motora axônio-desmielinizante, de predomínio motor, em grau moderado, membros inferiores.

**4. Exames complementares anormais (bioquímica de sangue e hematologia):**

Quais?       não       sim  
Lípides totais: 567 mg/dl  
Glicemia: 110 mg/dl

### 5. Necessidade de tratamento por especialistas:

Quais?

não

sim

Ortopedia (joelho); Neurologia (neuropatia periférica);  
Clínico (hipertensão arterial e obesidade)

### 6. Exames toxicológicos referentes aos anos 2001, 1998 e 1997:

	*DDT total	*DDE	DDE/DDT	DDE corrigido (ppm)	**IMC
2001	33,4	31,2	0,93	5,50	33,9
1998	117,9	78,6	0,66	-----	-----
1997	236,4	182,4	0,77	-----	-----

\* Valores em ppb

\*\* IMC – Índice de Massa Corporal

### 7. Considerações clínico-toxicológicas:

Última exposição 1992 – Período exposto: 340 meses; Dose teórica total: 1700kg – Meses após última exposição: 100.

Todas as dosagens realizadas o Limite de Tolerância Biológica para DDT (500 ppb) não foi atingido e em 2001 o valor estava muito próximo ao nível encontrado em populações não expostas (30 ppb).

Considerando a eliminação de DDE entre 1998 e 2001 (60%), esta foi constante e adequada.

Os achados médicos deverão ser tratados pelos especialistas indicados.

Importante observar que as patologias progressivas (malária, etilismo), relatadas pelo paciente, e seus tratamentos podem estar associados aos achados eletromiográficos de neuropatia periférica.

### 8. CONCLUSÕES:

Não há base clínico-toxicológica para supor que os quadros clínicos apresentados pelo paciente possam estar relacionadas com os níveis de DDT e DDE encontrados.

2.8. Relatório final do Grupo de Trabalho, apresentado à FUNASA em março de 2002.

- 2.9.** Determinação da meia-vida de eliminação do  $\Sigma$ -DDT e do *p,p'*-DDE para cada indivíduo.
- 2.10.** Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) para cada indivíduo a partir dos dados obtidos em 2001.
- 2.11.** Cálculo dos valores de DDE corrigidos com base em lípidos totais para cada indivíduo em 2001.
- 2.12.** Existência ou ausência de correlação linear direta entre algumas das variáveis levantadas para cada indivíduo, tais como:
- i. valores de DDT e DDE *versus* idade,
  - ii. valores DDT e DDE *versus* 'tempo total de exposição ocupacional' ou 'tempo decorrido após cessada a exposição ocupacional' ,
  - iii. valores obtidos para meia-vida biológica *versus* Índice de Massa Corporal (ICM),
  - iv. Meia-vida de eliminação *versus* idade,
  - v. valores de lípidos totais *versus* Índice de Massa Corporal.

### **3. Exames de Patologia Clínica: Métodos**

#### **3.1. Bioquímica:**

Equipamento usado nas determinações:

Analizador automático *ADVIA 1650*, produzido por Bayer AG.

- i.* Lipidograma : enzimática e automação
- ii.* Uréia : uréase gluDH e automação
- iii.* Creatinina: picrato alcalino e automação

- iv.* Glicemia: enzimático e automação
- v.* Desidrogenase láctica: piruvato-lactato e automação
- vi.* AST: enzimático em automação
- vii.* ALT: enzimático em automação
- viii.* Gama-GT ; colorimétrico-cinético e automação

### 3.2. Hemograma:

Equipamento usado nas determinações:

CELLDYN 3500 (pós-dispersão de laser polarizado e leitura de impedância elétrica para contagem total e diferencial de leucócitos; contagem de hemácias e plaquetas em segunda câmara, por leitura de impedância elétrica; hemoglobina dosada por espectrofotometria - CianoHb)

## 4. Exames Complementares: EMG e EEG

### 4.1. Eletroencefalograma (EEG) :

EEG digital segundo protocolo internacional

### 4.2. Eletromiograma (EMG):

EMG segundo protocolo internacional, descrito em *Electrodiagnostic Medicine* de Daniel Dumitru e em *Clinical Electromyography* de W.F.Brown & C.F.Bolton.

Equipamento usado: AMPLAID EMG-14 , com agulha concêntrica 40mm

Foram avaliados:

- i.* Condução motora (latência distal, latência proximal, velocidade de condução, amplitude do potencial de ação);

- ii.* Condução sensitiva (latência, velocidade de condução, amplitude do potencial de ação).
- iii.* Na EMG de agulha: padrão de potencial de unidade motora, amplitude, polifasismo, taxa de recrutamento aos pequenos, médios e grandes esforços, padrão de recrutamento aos grandes esforços.

### ***5. Determinação dos níveis séricos de DDT e metabólitos***

As concentrações de DDT e metabólitos, incluindo DDE, foram determinadas por cromatografia gasosa (CG) em equipamento com detector de captura de elétrons (ECD), fundamentalmente como descrito por Dale *et al* (1966, 1970).

Amostras de sangue (7 a 10 mL) foram coletadas por venopunção de vaso superficial do antebraço usando dispositivo *Vacuntainer*<sup>®</sup> acoplado a tubos sem anticoagulante. Após a formação do coágulo o soro foi separado por centrifugação a 2500 rpm durante 10 minutos. O soro obtido (3 a 5 mL) foi então congelado e armazenado a – 15 °C. As coletas de sangue feitas em 1997 e 1998 ocorreram no próprio local onde os servidores estavam lotados (municípios de Conceição do Araguaia e Marabá, no estado do Pará) e a de 2001 teve lugar em Brasília DF. Em todos os casos o soro congelado foi enviado imediatamente ao Instituto Adolfo Lutz em São Paulo SP onde as análises dos níveis de DDT/DDE foram realizadas.

Os resíduos de compostos organoclorados - incluindo DDT/DDE - foram extraídos do soro com *n*-hexano (grau resíduo) e analisados por cromatografia gasosa com detecção por captura de elétrons (<sup>63</sup>Ni). Nitrogênio, com alto grau de pureza, foi o gás de arraste a 1 mL / minuto. Os parâmetros cromatográficos foram como se segue: temperatura da coluna:

60 a 190 °C, 25 °C / minuto, 190 a 280 °C, 5 °C / minuto, 280 °C, 2 minutos; temperatura do injetor: 250 °C; e temperatura do detector: 320 °C. Foi utilizada uma coluna capilar (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm) empacotada com fenil-metil-siloxane. Os limites de quantificação para resíduos de pesticidas organoclorados que foram validados para o presente método foram os seguintes: *o,p'*-DDE = 1,6 µg/L, *o,p'*-DDT = 1,6 µg/L, *p,p'*-DDT = 1,6 µg/L, *p,p'*-DDE = 1,6 µg/L, hexaclorobenzeno = 0,4 µg/L, hexaclorociclohexano-total (HCH-total) = 0,4 µg/L, dieldrin = 0,8 µg/L, endrin = 0,8 µg/L, heptacloro = 0,4 µg/L, heptacloro-epóxido = 0,4 µg/L e dodecacloro = 3,0 µg/L.

#### **6. Cálculo da meia-vida biológica do DDT e DDE**

O cálculo da meia-vida biológica ( $t_{1/2}$ ) do DDT e DDE foi realizado, tal como sugerido anteriormente por Phillips (1989), Kim & Dubin (1996) e Wolff *et al* (2000), levando em conta os seguintes pressupostos:

1. não houve, no intervalo de tempo considerado para o cálculo, absorção adicional significativa da substância em questão (DDT, DDE), refletindo portanto as variações de concentração sérica fundamentalmente o processo de eliminação do organismo,
2. não houve, no intervalo de tempo considerado para o cálculo, variações expressivas da massa corporal ou, em outras palavras, do volume de distribuição ( $V_d$ ) da substância em questão (DDT, DDE) no organismo, refletindo portanto, as variações de concentração no soro, preponderantemente o processo de eliminação do corpo,

3. o decaimento dos níveis das substâncias no soro ao longo do tempo pode ser descrito, razoavelmente, por um modelo cinético de 01 compartimento

Considerando os três pressupostos acima, o decaimento da concentração no soro (ou plasma) ao longo do tempo deve ocorrer segundo a seguinte equação exponencial:

$$[C_t] = [C_0] \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

onde:

$C_t$  = concentração sérica no tempo  $t$  (qualquer, variável)

$C_0$  = concentração sérica no tempo 0 (inicial, constante)

$e$  = base dos logaritmos naturais (ou logaritmos Neperianos,  $\ln$ )

$k_{el}$  = constante de eliminação

$t$  = tempo (qualquer, variável)

Esta função exponencial simples pode ser transformada em função linear, substituindo os dois termos pelos seus respectivos logaritmos ( $\ln$ ) como se segue:

$$\ln [C_t] = \ln \{ [C_0] \cdot e^{-k_{el} \cdot t} \} \text{ ou}$$

$$\ln [C_t] = \ln [C_0] - k_{el} \cdot t$$

*i.e.*  $y = b - ax$  onde

$b$  ( $\ln C_0$ ) é a intersecção da reta com o eixo das ordenadas e,

$a$  ( $-k_{el}$ ) é a inclinação da reta.

A meia-vida de eliminação, ou meia-vida biológica ( $t_{1/2}$ ), é definida como o tempo necessário para a concentração (sérica, plasmática ou sanguínea) decrescer à metade do seu valor anterior (*e.g.* o tempo para  $C_0$  cair até  $C_0/2$ , ou para  $C_0/2$  decrescer até  $C_0/4$ ).

$$\text{Se: } \ln [C_t] = \ln [C_0] - k_{el} \cdot t$$

$$\text{então: } \ln [C_t / C_0] = -k_{el} \cdot t$$

Quando  $t = t_{1/2}$ , *i.e.* transcorrido um intervalo de tempo igual a  $t_{1/2}$  após  $C_0$ , por definição (meia-vida é o tempo necessário para a concentração cair a metade) temos:  $t = t_{1/2}$  e  $[C_t / C_0] = 0,5$

o que permite reescrever a equação anterior da forma que se segue:

$$\ln 0,5 = -k_{el} \cdot t_{1/2}$$

neste caso, como  $\ln 0,5 = -0,693$ , temos:

$$t_{1/2} = 0,693 \div k_{el}$$

A meia-vida pode ser determinada a partir de  $k_{el}$  segundo a equação acima.

Portanto, determinando a inclinação ( $a$ , ou melhor  $k_{el}$ ) da reta que relaciona o logaritmo natural ( $\ln$ ) da concentração de DDT ou DDE no soro com o tempo, podemos calcular a meia-vida biológica destes compostos no organismo usando a relação acima ( $t_{1/2} = 0,693 / k_{el}$ ).

No presente trabalho, transformamos os valores das concentrações da substância ( $\Sigma$ -DDT e DDE) no soro em seus respectivos logaritmos naturais ( $\ln$ ), a cada intervalo de tempo em que estes níveis foram medidos (1997, 1998 e 2001).

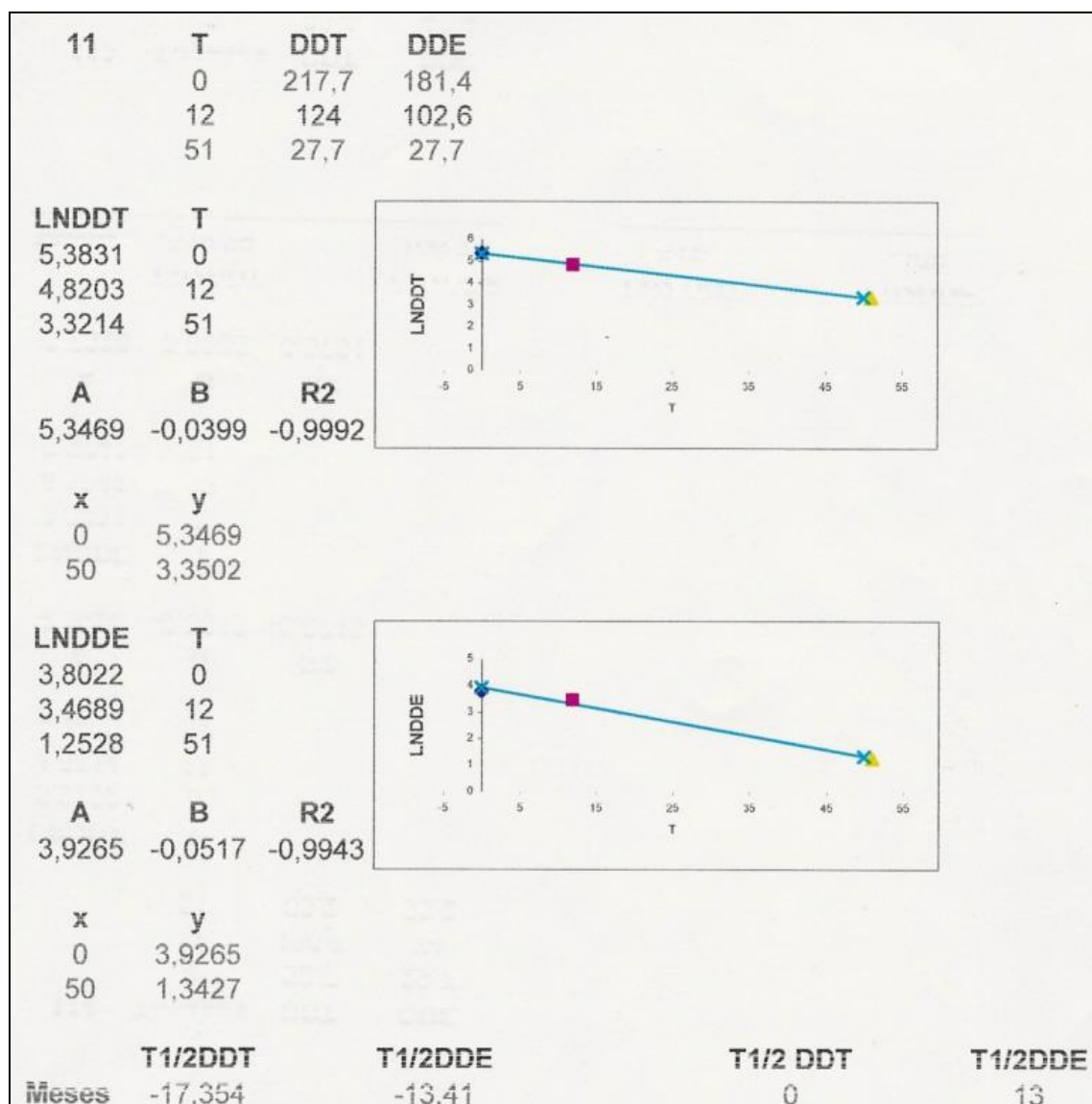
A equação da reta que melhor se ajustava a estes pontos foi determinada por Regressão Linear Simples ( $y = ax + b$ ) utilizando *software* estatístico existente na planilha *Excel 97 (Microsoft Corporation®)* o que nos forneceu diretamente o valor da inclinação ( $-k_{el}$ ). O valor da meia-vida biológica foi então obtido multiplicando-se  $k_{el}$  por 0,693.

O tempo decorrido entre as determinações de DDT / DDE no soro foram expressos em meses, precisando-se o mês em que foi realizada cada coleta de sangue, e, portanto, a meia-vida biológica estimada neste trabalho também foi expressa em meses.



Para cálculo da meia-vida biológica, obviamente, foram utilizados apenas os casos em que houve uma diminuição das concentrações ao longo do tempo. A grande maioria dos indivíduos do grupo estudado enquadrava-se nesta situação tendo sido assim possível o cálculo das suas  $t_{1/2}$  para o DDE e  $\Sigma$ -DDT. Nos poucos casos em que houve aumento, ou não houve diminuição da concentração a meia-vida biológica não foi calculada.

**Figura 5: Exemplo do cálculo da Meia-vida**



## **7. Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC)**

O índice de Massa Corporal foi calculado dividindo-se o peso corporal do indivíduo, expresso em quilogramas, pelo quadrado de sua altura expressa em metros.

$$\text{IMC} = \text{P} \div \text{h}^2$$

sendo: P = peso corporal em kg

h = altura em m.

## **8. Expressão dos níveis de DDE com base volume de soro e lípidos totais**

As concentrações de DDT e metabólitos, incluindo o DDE, foram expressos em termos de volume de soro como miligramas por litro (mg/L) ou, de forma equivalente, como 'partes-por-milhão' (ppm) ou, alternativamente, como microgramas por litro ( $\mu\text{g/L}$ ) ou, de forma equivalente, como partes-por-bilhão (ppb).

Os níveis de DDE expressos em termos de lípidos totais foram calculados – apenas para as determinações realizadas em 2001 - a partir das concentrações de DDE com base em volume de soro, e níveis de lípidos totais expressos por volume e determinados na mesma amostra de soro. No caso de DDE em lípidos totais, ppm (mg/kg) e ppb ( $\mu\text{g/kg}$ ) referem-se, obviamente, à massa de lípidos.

Por exemplo:

Concentrações de DDE e lípidos totais com base no volume de soro:

DDE                      23  $\mu\text{g/L}$

Lípidos totais        2 g/L

Concentração de DDE com base nos lípidos totais do soro:

DDE                      11,5 µg/g ou 11,5 ppm.

## V – RESULTADOS

### *1. Características gerais do grupo de trabalhadores estudado*

Neste estudo analisamos os dados disponíveis na Coordenação de Recursos Humanos da FUNASA sobre 119 servidores envolvidos direta ou indiretamente em atividades de controle da malária no estado do Pará.

As características gerais do grupo estudado são as seguintes:

**Sexo:** 117 do sexo masculino e 2 do feminino.

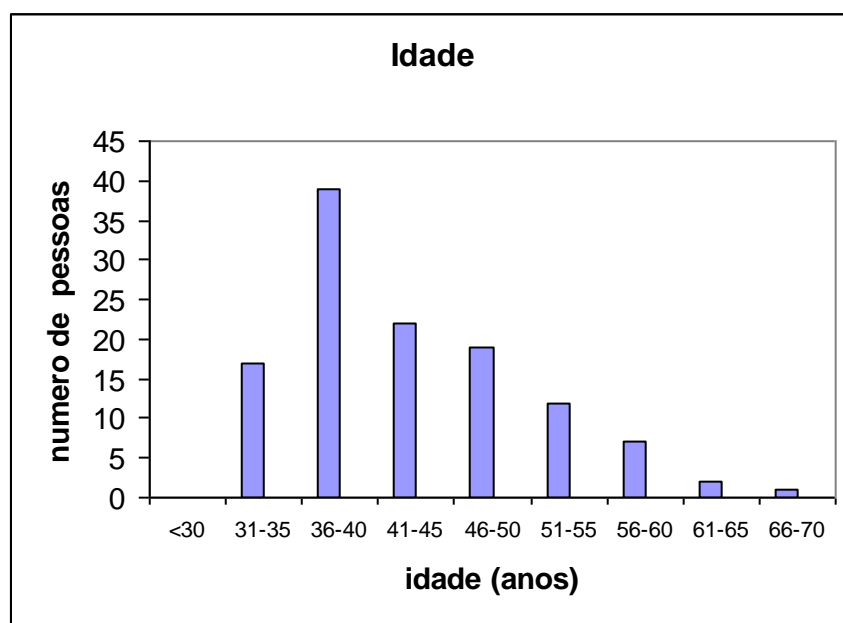
**Idades** (Tabela 1 e Gráfico 1):

**Tabela 1:** Distribuição por faixa etária (anos completos) do grupo de trabalhadores estudado em maio de 2001:

Faixa etária:	No. de indivíduos
< 30 anos	0
31 – 35 anos	17
36 – 40 anos	39
41 – 45 anos	22
46 – 50 anos	19
51 – 55 anos	12
55 – 60 anos	7
61 - 65 anos	2
66 – 70 anos	1
> 70 anos	0

<b>Idade (anos)</b>	<b>&lt;30</b>	<b>31-35</b>	<b>36-40</b>	<b>41-45</b>	<b>46-50</b>	<b>51-55</b>	<b>56-60</b>	<b>61-65</b>	<b>66-70</b>
<b>Nº Pessoas</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>39</b>	<b>22</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

**Gráfico 1 Distribuição Etária dos Servidores**



**Escolaridade :**

**Tabela 2:** Escolaridade do grupo de trabalhadores estudado em maio de 2001:

Escolaridade (Grau completo)	indivíduos	
	No.	%
Primeiro grau	119	100
Segundo grau	27	23
Terceiro grau	0	0

**Função:** Ocupação.

**Tabela 3.** Distribuição dos servidores do grupo estudado de acordo com a função / ocupação.

Função / ocupação:	Indivíduos	
	No.	%
Agente de saúde	106	89,0
Motorista	9	7,6
Mecânico	1	0,8
Laboratorista	2	1,6
Administrativo	1	0,8

Como pode ser visto nas Tabelas 1, 2 e 3 e Gráfico 1, o grupo de 119 servidores analisado neste trabalho é predominantemente do sexo masculino (98,2%), tem entre 30 e 50 anos completos (81,5%), tem o primeiro grau completo (100%) mas não completou o segundo grau (77%), e exerce ou exerceu as funções de agente de saúde (89,0%) e trabalhou no controle de malária no estado do Pará borrifando DDT dentro das casas. Integram também o grupo analisado 13 servidores (10,0%) cuja ocupação (motoristas, mecânico, função administrativa e laboratorista) não implicava necessariamente em exposição ao DDT, *i.e.* indivíduos que não estiveram envolvidos diretamente em atividades de borrifação intradomiciliar do inseticida.

## ***2. Exposição ocupacional e níveis de DDT e DDE encontrados no soro sanguíneo dos trabalhadores***

O DDT foi utilizado pelas instituições que deram origem à FUNASA em operações de controle da malária nas áreas endêmicas, incluindo o sul do estado do Pará, até 1997 (Paumgartten *et al*, 2002). Segundo informações obtidas junto ao departamento técnico

operacional da FUNASA, o uso do DDT já vinha decrescendo no país a partir do final da década de 1980, quando se iniciou o emprego de inseticidas piretróides (Paumgarten *et al*, 2002). Portanto, supondo que o DDT tenha sido introduzido para controle de vetores no Brasil em 1946, teríamos um período total de 51 anos de uso deste inseticida no país.

A duração total da exposição ocupacional ao DDT variou amplamente no grupo de trabalhadores alvo da presente análise, como pode ser visto na Tabela 4 e Gráfico 2 onde são apresentados dados relativos a 97 servidores. Em 22 dos 119 trabalhadores do grupo estudado, não encontramos informações que possibilitassem este cálculo.

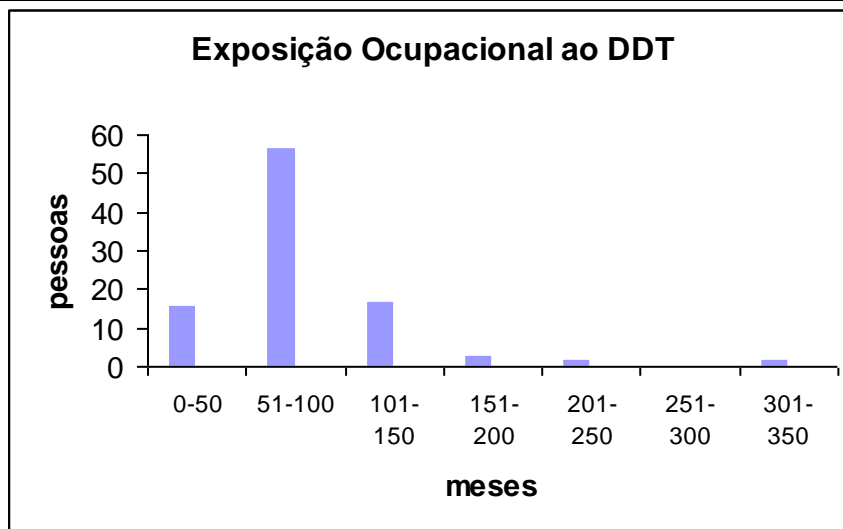
Como pode ser visto na Tabela 4, a maior parte dos servidores deste grupo (58,8%) foi exposta ao DDT por um período estimado entre 50 e 100 meses (de trabalho efetivo, *i.e.* considerando que cada aplicador trabalhava em média 10 meses por ano, 20 dias por mês, 5 dias por semana), aproximadamente 17 % foi exposta por um período estimado entre 101 e 150 meses e 16,5% por menos de 50 meses. A duração total da exposição ao DDT foi mais longa do que 150 meses no caso de cerca de 8% dos trabalhadores analisados (Tabela 4).

**Tabela 4:** Duração total (meses completos) de exposição ocupacional ao DDT entre os agentes de saúde envolvidos em atividades de controle da malária no estado do Pará.

Tempo de Exposição (meses)	Agentes de saúde	
	Número	%
0-50	16	16,5
51-100	57	58,8
101-150	17	17,5
151-200	3	3,1
201-250	2	2,1
251-300	0	0
301-350	2	2,1

**Gráfico 2:**

Meses	0-50	51-100	101-150	151-200	201-250	251-300	301-350
Nº Pessoas	16	57	17	3	2	0	2



Média: 84,3 meses

Desv. Padrão: 51,28 meses

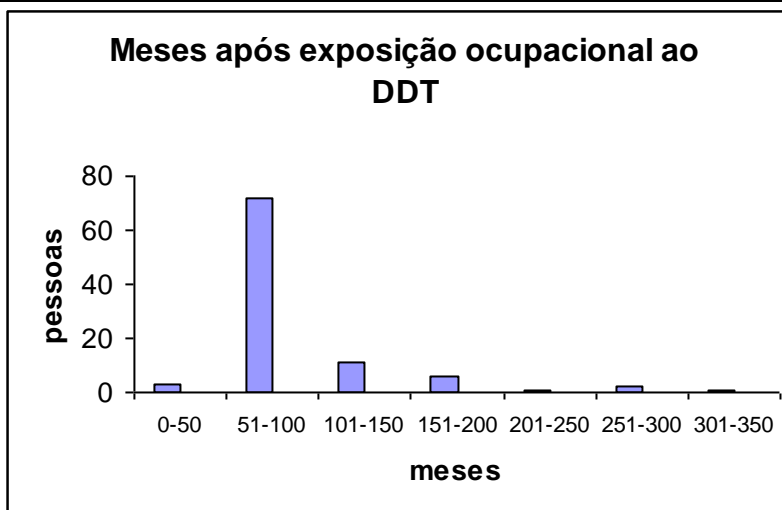
Moda: 70

Média Geométrica: 73,41

Mediana: 72

**Gráfico 3:**

Meses	0-50	51-100	101-150	151-200	201-250	251-300	301-350
Nº Pessoas	3	72	11	6	1	2	1





Média: 94,08  
Desv. Padrão: 59,00  
Moda: 64  
Média Geométrica: 83,21  
Mediana: 76

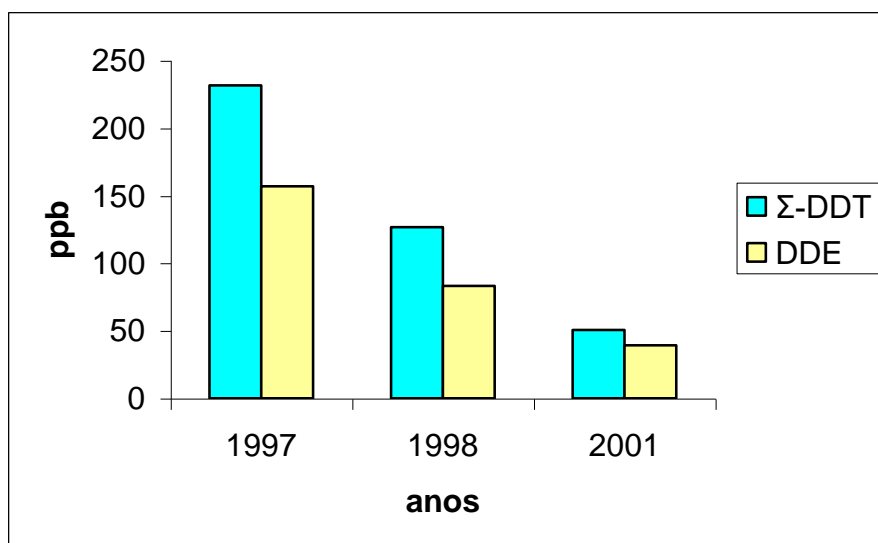
A dose total de DDT recebida por estes trabalhadores, ao longo de todo o período em que trabalharam com o inseticida, foi estimada entre 16250 kg e 1000 kg (Média 4308,90 kg e Desvio Padrão 2453,20 kg; Mediana 3600,00 kg). No apêndice estão todos os dados do estudo.

Os níveis séricos de  $\Sigma$ -DDT (somatório de isômeros e metabólitos, DDT-t) e de DDE (dicloro-difenil-dicloroetano, metabólito mais persistente no tecido gorduroso), de cada um dos 119 servidores do grupo estudado, foram – em quase todos os casos - determinados em três ocasiões distintas, *i.e.* no sangue coletado em fevereiro de 1997 (primeiro exame), fevereiro de 1998 e maio de 2001.

**Tabela 5:** Concentrações de  $\Sigma$ -DDT e *p,p'*-DDE no soro sanguíneo de trabalhadores envolvidos em atividades de controle da malária no sul do Pará.

		Época do Exame de Sangue		
		Fev. 1997	Fev.1998	Mai 2001
<b><math>\Sigma</math>-DDT</b>				
( $\mu\text{g/L}$ )	N	110	116	117
	Média aritmética	231,48	126,45	50,43
	D.P.	366,44	86,60	53,31
	Média geométrica			
	Mediana	184,80	110,30	32,80
	Valor máximo	3839,80	479,10	357,90
	Valor mínimo	5,27	4,11	3,3
<b><i>p,p'</i>-DDE</b>				
( $\mu\text{g/L}$ )	N	110	116	117
	Média aritmética	156,94	82,99	39,35
	D.P.	236,84	54,63	37,63
	Média geométrica			
	Mediana	119,80	74,00	27,70
	Valor máximo	513,80	303,20	284,10
	Valor mínimo	4,58	3,44	2,30

**Gráfico 4** Valores médios de  $\Sigma$ -DDT e DDE



**Tabela 6:** Razões entre os níveis de *p,p'*-DDE e  $\Sigma$ -DDT [(*p,p'*-DDE)/( $\Sigma$ -DDT)] no soro sanguíneo de trabalhadores envolvidos em atividades de controle da malária no sul do Pará.

	Época do Exame de Sangue		
	Fev. 1997	Fev. 1998	Mai 2001
N	110	116	117
Média aritmética	0,67	0,68	0,84
D.P.	0,17	0,13	0,18
Média geométrica	0,62	0,66	0,80
Mediana	0,70	0,70	0,90
Valor máximo	1,00	1,00	1,00
Valor mínimo	0,03	0,10	0,08

**Tabela 7:** Níveis de *p,p'*-DDE, expressos em ppm lípide-corrigidos no sangue de trabalhadores envolvidos no controle da malária no sul do Pará.

	$\Sigma$ -DDT		<i>p,p'</i> -DDE	
	Soro ( $\mu\text{g/L}$ )	Lípides (ng/g)	Soro (ppb)	Lípides (mg/dL)
N			117	114
Média aritmética			39,30	685,02
D.P.			37,60	192,29
Média geométrica				
Mediana			27,70	657,50
Valor máximo			284,10	1433,00
Valor mínimo			2,30	164,50

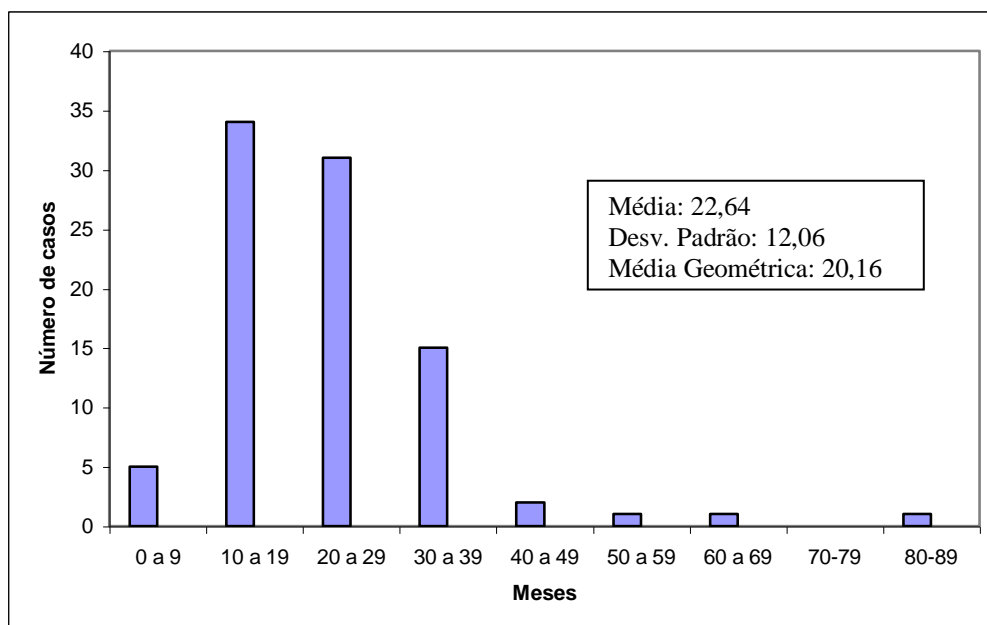
NÃO  
CALCULADA

### 3. Meia-vida biológica do $\Sigma$ -DDT e *p,p'*-DDE nos trabalhadores

A Tabela 8 e os Gráficos 5 e 6, mostram as estimativas da meia-vida biológica ( $t_{1/2}$ ) do  $\Sigma$ -DDT e do *p,p'*-DDE no grupo estudado exibiram ampla variação entre indivíduos, sendo os valores médios encontrados da ordem de 22,6 e 29,5 meses, respectivamente.

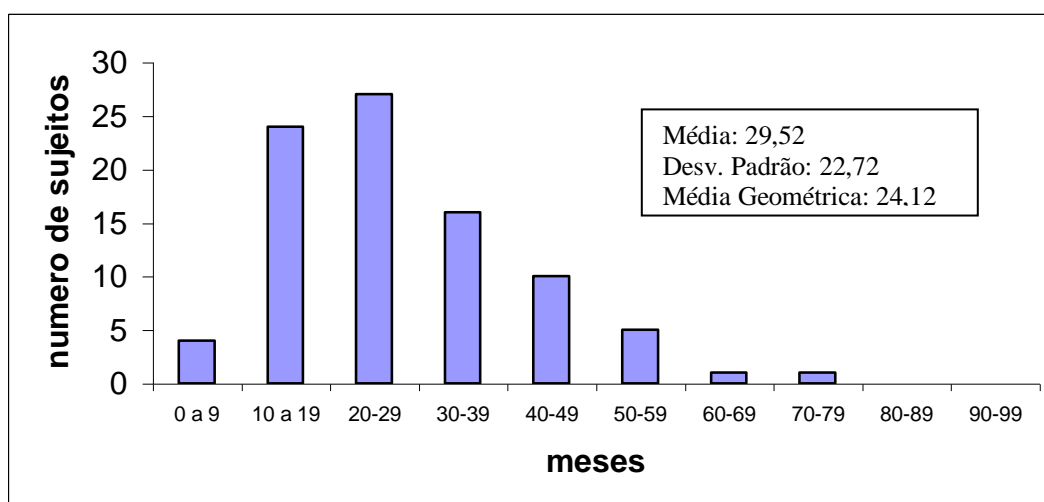
**Gráfico 5 Meia Vida Biológica do DDT (meses)**

Meses	0 a 9	10 a 19	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 69	70-79	80-89
Nº de Casos	5	34	31	15	2	1	1	0	1



**Gráfico 6 Meia Vida Biológica do DDE (meses)**

Meses	0 a 9	10 a 19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
Nº Pessoas	4	24	27	16	10	5	1	1	0	0



**Tabela 8:** Eliminação do *p,p'*-DDE e  $\Sigma$ -DDT do organismo: Meia-vida biológica (meses) estimada a partir dos níveis de DDE e  $\Sigma$ -DDT no sangue (soro) de trabalhadores envolvidos no controle da malária no sul do Pará entre 1997 e 2001.

	Meia-vida biológica (meses)	
	DDT-t	<i>pp'</i> -DDE
N	90	88
Média aritmética	22,64	29,52
D.P.	12,06	22,72
Média geométrica	20,16	24,12
Mediana	20,00	24,00
Valor máximo	87,00	175,00
Valor mínimo	7,0	1,00

Meia-vida biológica ou meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ): período de tempo necessário para a concentração cair a metade do seu valor inicial, admitindo-se que a cinética de eliminação ajusta-se ao modelo de um compartimento. Foram excluídos os casos em que não houve queda, *i.e.* aqueles em que a concentração aumentou ou manteve-se inalterada no período analisado.

#### **4. Avaliação clínica dos trabalhadores expostos ao DDT**

##### **4.1. EXAME CLÍNICO GERAL, HEMOGRAMA, E BIOQUÍMICA CLÍNICA**

As tabelas 9 e a 10 (esta um resumo da tabela 9) mostram resultados da avaliação clínica dos trabalhadores expostos ao DDT, incluindo tanto os achados do exame médico atual (maio, 2001) quanto dados obtidos da história médica pregressa de cada trabalhador.

**Tabela 9 Achados de Exame Médico atual e História Médica progressa**

<b>Numero de casos</b>	<b>Entidade clínica</b>
91	malaria
49	etilismo
52	hipertensão arterial
12	blenorragia
3	dengue
3	tuberculose pulmonar
1	abcesso hepático
2	hernia abdominal
17	gastrite
24	obesidade
5	hepatite
17	hepatopatia alcoolica ?
2	trauma cranio (1997;1998)
44	alterações de comportamento (depressão,nervosismo,insonia,etc)
3	cardiopatias (disturbios de condução)
6	dermatite de contato
2	labirintite
9	hipoacusia ou presbiacusia
8	diabete melito
1	hipotrofia muscular de membros inferiores
8	alergia que não dérmica
10	diminuição acuidade visual ou presbiopia
16	"tontura e fraqueza" (indeterminada)
5	emagrecimento rápido
2	toxoplasmose
5	asma brônquica
2	catarata
3	dermatose a esclarecer
2	artrose do joelho
1	litiase renal
3	hipertrofia de glandulas parótidas
4	dor abdominal a esclarecer

3	sífilis
11	artropatia/artralgia
2	epilepsia
3	gota
1	plaquetopenia a esclarecer
1	deformidade congenita
3	diarreia em crises
5	espondiloartrose lombar
1	erisipela
2	hemorroidas
5	hanseníase
1	hipertrofia prostatica
2	ulcera duodenal
2	sinusite (frontal ou maxilar)
1	dislipidemia
1	escabiose
3	sequelas ortopedicas de acidente
1	psoríase
1	ginecomastia
1	assimetria facial
1	exoftalmia
1	amputação - MSD
1	varicocele
1	hérnia inguinal
1	artrite reumatoide
1	tireoideopatia
1	deformidade congenita
1	anemia grave
1	disfagia a esclarecer
1	amaurose

**Tabela 10 (Resumo da Tabela 9)**

<b>Exame Médico (2001) e História Progressiva (Parcial)</b>		
<b>Casos Médicos</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Malária	91	76
Etilismo	49	41
Pressão arterial > 140 x 90	42	35
Alterações de comportamento	44	37
Obesidade	24	20
Hepatopatia alcoólica	17	14
Artropatias / espôndiloartrose	16	13,5
Presbiopia / presbiacusia	19	16
Diabete melito	8	7
Hanseníase / tuberculose	8	7

#### **4.2 EXAME CLÍNICO NEUROLÓGICO, EMG E EEG**

A Tabela 11 mostra resultados gerais do exame neurológico clínico, como parte da observação neurológica abrangente e que também incluiu Eletromiografia e Eletroencefalografia (Tabela 13).

A Tabela 12 mostra caso-a-caso, os quadros neurológicos registrados com sinais neurológicos evidentes ao exame clínico.

A ênfase dada à semiologia neurológica deve-se a que o Sistema Nervoso é reconhecidamente o sistema ou órgão-alvo da ação tóxica do DDT, ao menos no que se refere à seus efeitos agudos.



**Tabela 11 EXAME NEUROLOGICO CLÍNICO**

<b>Numero de casos</b>	<b>Sinais clínicos</b>
29 (51%)	Romberg, instabilidade retropulsão ou lateropulsão D ou E , sensibilizado
1	reflexo cutaneo-plantar indiferente
11 (19,6%)	reflexos osteotendinosos hipoativos nos MMSS ou MMII
19 (33,9%)	Hipopalestesia MMII e MMSS
4	tremor (mão D) ou extremidades
1	hipoacusia D
1	deficit motor MMII
1	dismetria E (coordenação motora)
1	hipoestesia MMII
1	diminuição de força muscular MID
1	Espessamento nervo ulnar
1	Babinsky E; transtorno de leitura de frases
1	sequelas de AVC há 1 ano
1	parestesia acentuada N.reto medial E
1	tremor de atitude nos MMSS ; balanceio MSD
1	disdiadococinesia a esquerda ; dismetria leve
1	marcha paretica à E ; hipoestesia MIE
63 (53%)	exame neurologico clínico normal

**Tabela 12 CASOS NEUROLOGICOS**

<b>CASO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
15	motricidade voluntária lenta, facies inexpressiva hiperreflexia generalizada , Romberg com retropulsão distúrbio psiquiátrico
22	hipotrofia músculos extensores antebraço E (fratura antiga) hiporreflexia patelar E ; hipopalestesia MMII

66	motricidade voluntária diminuída dedos mão D sensibilidade profunda alterada nos MMII
71	marcha antálgica à direita; garra podálica bilateral diminuição do balanço braço direito ao andar hipopalestesia hemicorpo D ; Romberg lateropulsão E
72	Babinsky à D ; Romberg lateralizado à D hipopalestesia MMII
80	espessamento Nervo ulnar (hanseníase)
90	Babinski à E ; transtorno de leitura de frases sequela de trauma de crânio (1998)
94	AVC (ano 2000) ; Babinski ; diminuição força muscular MSE e MIE sensibilidade diminuída MIE ; bradicinesia ; tremores de repouso Romberg com retropulsão
97	parestesia acentuada de Nervo reto medial E (hanseníase)
99	balanceio MSD ; tremor de atitude nos MMSS ; Romberg lateralizado hipopalestesia MSD e MIE
101	hiperestesia superficial e profunda hemi-corpo E ;disdiadococinesia E dismetria (reflexos hipoativos); tremores em repouso MMII
107	marcha paretica à E ; Romberg lateralizado à D hipoestesia MIE na sensibilidade profunda
110	refere não ter sensibilidade superficial alguma ????? hipopalestesia (profunda) MMSS e MMII ????
118	dismetria ; disdiadococinesia MMSS (> a E) ; Romberg lateralizado sensibilidade profunda alterada em MMII e MMSS

Na Tabela 13 estão indicadas as anormalidades encontradas no exame eletromiográfico (EMG) realizado em maio de 2001. Algumas das alterações mais

frequentemente assinaladas nos laudos do EMG (*e.g.* poliradiculopatias C1-C7 e L5-S1 crônicas) são compatíveis, em princípio, com quadros de compressão de raízes nervosas cervicais e lombares que podem ter sido causados por condições ergonômicas adversas, vícios posturais, obesidade e outros fatores (Tabela 13).

**Tabela 13 Resultados de EEG e EMG**

(%)	Numero de casos	Descrição
44,5	53	polineuropatia sensitivo-motora crônica, axonio-desmielinizante graus leve a moderado ; predominância motora, axonal MMSS e/ou MMII com ou sem re-inervação
26	31	poliradiculopatia C5-C7 cronica
17	20	poliradiculopatia L5-S1 cronica
27,7	33	Mononeuropatia multipla cronica, sensitivo-motora axonio-desmielinizante ,com ou sem re-inervação MMSS e/ou MMII
2,5	3	síndrome do tunel do carpo (casos 30 , 58 e 109)
	1	condução abolida Nervo ulnar E (hanseníase) (caso 28)
	1	polineuropatia motora , axonal , cronica , leve a moderada com re-inervação
	1	Mononeuropatia Nervo mediano e Nervo ciatico popliteo E bilateral (compressiva?) (caso 21)
	1	condução motora e sensitiva diminuidas Nervo sural D e (caso 65) (queloide)

EEGs
Encefalomalacia (caso 90)
disfunção cortico-subcortical temporal E (caso 57)
disfunção cortico-subcortical posterior (caso 67)
disfunção cortico-subcortical cortico subcortical temporal D (caso 5)
disfunção cortical fronto-centro-parietal E (caso 12)
alentecimento, disfunção cortico-subcortical parietal E (caso 1)

**Tabela 14** Frequência de Achados de EMG (maio 2001) em aplicadores, de acordo com estimativa de doses totais de DDT técnico

	Doses totais de DDT técnico (1000 kg)			
	0-1,9	2,0-3,9	4,0-5,9	6,0->10,0
<b>Achados de EMG</b>	11	44	22	18
<b>Neuropatia desmielinizante</b>				
<b>Polineuropatia</b>	45,40%	47,70%	45,40%	33,30%
<b>Mononeuropatia</b>	<b>18,20%</b>	<b>25,00%</b>	<b>31,80%</b>	<b>41,70%</b>
<b>Polirradiculopatia</b>				
<b>C<sub>1</sub> – C<sub>7</sub></b>	9,10%	27,30%	22,70%	58,30%
<b>L<sub>5</sub> – S<sub>1</sub></b>	18,20%	18,20%	9,10%	25,00%
<b>EMG sem alterações</b>	18,80%	6,80%	4,50%	8,30%

A Tabela 14 mostra a frequência de achados de EMG (maio, 2001) no grupo estudado de aplicadores, de acordo com a estimativa considerada de doses totais de DDT-técnico à que estiveram expostos, tendo sido calculado o  $\chi^2$  de linearidade (EPI-INFO) para as mononeuropatias e para as polineuropatias.

**Tabela 15** Frequência de Achados de EMG em aplicadores com diversos Níveis Sanguíneos de p,p'DDE (maio, 2001)

	Níveis séricos de p,p'-DDE (ppb)			
	0,0-19,9	20,0-39,9	40,0-99,9	>100,0
<b>Achados de EMG</b>	41	35	32	9
<b>Neuropatia desmielinizante</b>				
<b>Polineuropatia</b>	53,6%	28,6%	53,1%	44,4%
<b>Mononeuropatia</b>	<b>31,7%</b>	<b>28,6%</b>	<b>25,0%</b>	<b>22,2%</b>
<b>Polirradiculopatia</b>				
<b>C<sub>1</sub> – C<sub>7</sub></b>	19,5%	37,1%	21,9%	33,3%
<b>L<sub>5</sub> – S<sub>1</sub></b>	7,3%	22,8%	21,8%	22,2%
<b>EMG sem alterações</b>	4,9%	20,0%	0,0%	11,1%

A Tabela 15 mostra a frequência de achados de EMG no mesmo grupo estudado de aplicadores, de acordo com os diversos níveis sanguíneos de p,p'-DDE determinados em maio-2001.

## **5. ESTABELECIMENTO DE NEXOS CAUSAIS: CASO DE INTOXICAÇÃO AGUDA POR DDT**

Entre os 119 servidores da FUNASA do Pará cujos prontuários foram analisados, foi identificado um único caso em que foi possível estabelecer claramente uma relação causal entre a exposição ocupacional ao DDT e o aparecimento de sintomas de intoxicação aguda. Este diagnóstico retrospectivo foi estabelecido levando-se em conta a ocorrência de sinais e sintomas típicos da intoxicação aguda, como descritos em animais e no Homem (*e.g.* manifestações devidas a hiperexcitabilidade do sistema nervoso), e a cronologia das alterações de níveis de DDT no sangue e aparecimento destes sinais e sintomas. Este caso único de intoxicação aguda, ocorrido no segundo semestre de 1997, evoluiu clinicamente como descrito a seguir.

O paciente, do sexo masculino, é agente de saúde e havia trabalhado no controle da malária no estado do Pará (Distrito Sanitário de Marabá) durante 6 anos. O trabalho do servidor envolvia a aplicação intradomiciliar de DDT e o mesmo tinha 29 anos no segundo semestre de 1997, época em que – de acordo com o que relatou - começou a apresentar sintomas tais como dor de cabeça, fraqueza, tontura, perda de apetite, vômitos e diarreia. O paciente, que se considerava então ‘forte’, informou que teve rápida perda de peso corporal (aproximadamente 10 kg, *i.e.* > 10% da massa corporal) após o que os sintomas teriam se agravado.

O paciente relatou ter tido, em novembro de 1997, episódios de contrações musculares localizadas (mioclonias) e convulsões generalizadas (tônico-clônicas) que foram tratadas com fenobarbital e carbamazepina. Nesta época (novembro de 1997) um exame toxicológico realizado no Instituto Adolfo Lutz – SP, revelou níveis elevados de

DDT e metabólitos no soro sanguíneo ( $p,p'$ -DDE = 119,8 ppb;  $\Sigma$ -DDT= 3839,8 ppb; razão DDE /  $\Sigma$ -DDT = 0,03%) e um exame eletroencefalográfico (EEG), feito em 26/11/1997, mostrou alterações indicativas de hiperexcitabilidade do SNC, tal como consta do respectivo laudo:

*‘Atividade elétrica cerebral de repouso é assimétrica, estável e organizada, em áreas homólogas dos hemisférios cerebrais, com predomínio de ondas de 8-13 cps em regiões posteriores. ....Conclusão: Distribuição anormal de ritmos e frequências com aumento difuso de ondas mais rápidas`.*

Digno de nota é o fato de um EEG realizado meses antes, em 29.08.1997, não ter evidenciado qualquer anormalidade, tal com descrito no laudo:

*‘Conclusão: Distribuição de ritmos e frequências dentro dos limites da normalidade`.*

Um exame eletroencefalográfico realizado após novembro de 1997, em 08.05.1998, ainda apresentava alterações, possivelmente em decorrência do tratamento com anticonvulsivantes, tal com descrito no laudo:

*‘Conclusão: Distribuição anormal de ritmos e frequências com aumento importante de ondas mais lentas na faixa de theta difusamente`.*

Dois EEGs realizados posteriormente, entretanto, não acusaram qualquer alteração tal como consta nos respectivos laudos:

Data: 12.03.1999

*‘Conclusão: EEG computadorizado de vigília dentro dos limites da normalidade`.*

Data: 25.05.2001

*‘Parecer: EEG digital normal`.*

Exames toxicológicos realizados no Instituto Adolfo Lutz, em fevereiro de 1998 e em maio de 2001, mostraram uma acentuada queda dos níveis de DDT no soro sanguíneo do paciente:

Fevereiro de 1998:  $\Sigma$ -DDT = 479,1 ppb

Maio de 2001:  $\Sigma$ -DDT = 15,5 ppb, DDE = 8,1 ppb, razão DDE/ $\Sigma$ -DDT = 0,5

Os resultados dos exames dos níveis séricos de DDT, realizados em 1997, 1998 e 2001, indicam que a meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) do organismo do paciente do  $\Sigma$ -DDT foi de 6,1 meses e a  $t_{1/2}$  do *p,p'*-DDE foi de 11,1 meses.

**Tabela 16 Relação temporal entre os níveis de DDT no sangue do paciente, as alterações Eletroencefalográficas (EEG) e o aparecimento de episódios convulsivos**

Níveis séricos (ppb)	Época dos Exames			
	Nov.1997	Fev.1998	Mar 1999	Maió 2001
$\Sigma$ -DDT	3839,8	479,1	-	15,5
DDE	119,8	-	-	8,1
DDE / $\Sigma$ -DDT	0,03	-	-	0,5
<b>Alterações do EEG</b>	SIM	SIM (?)	NÃO	NÃO
<b>Episódios convulsivos (Clínica)</b>	SIM	NÃO	NÃO	NÃO

SIM: atividade epileptiforme, SIM (?): alterações de EEG devidas a anticonvulsivantes?, NÃO: EEG dentro dos padrões de normalidade.

Em outubro de 1997 (21.10.1997) os níveis de mercúrio (*Hg* total), determinados pelo Instituto Evandro Chagas (FUNASA-Pará) em amostras de cabelo, urina e sangue, estavam dentro dos limites estabelecidos para indivíduos não-expostos.



**Tabela 17** Concentração de Mercúrio (*Hg* total) em amostras de sangue, urina e cabelo do paciente coletadas em 21 de outubro de 1997.

<b>Matriz analisada</b>	<b>Níveis (<i>Hg</i> total)</b>	<b>Valores de Referência / Fonte</b>
<b>Sangue</b>	7,3 µg/L	10 µg/L / NR-7 30 µg/L / (LTB) NR-7
<b>Urina</b>	0,05 µg/L	5 – 10 µg/L <sup>+</sup> / OMS
<b>Cabelo</b>	0,8 µg/L	1 – 2 µg/L <sup>+</sup> / OMS

LTB: Limite de Tolerância Biológica; OMS: Organização Mundial de Saúde (WHO).

<sup>+</sup> Valores de referência para Indivíduos não-expostos.

Em 15.10.1997 e em 03.02.1998, os níveis de atividade colinesterásica do plasma, medidos (Instituto Evandro Chagas) pelo método cinético, situavam-se dentro da faixa de normalidade.

**Tabela 18** Determinação dos níveis de atividade colinesterásica plasmática (método cinético) em amostras de sangue do paciente.

<b>Data do Exame:</b>	<b>Atividade colinesterásica</b>
15 / 10 / 1997	8.696 UI / L
03 / 02 / 1998	8.505 UI / L

Valores de referência do método para população geral: 3200 a 9000 UI / L

Em 22.05.1998 um exame de Ressonância Magnética do Crânio não evidenciou qualquer anormalidade do Sistema Nervoso Central. O único achado deste exame de ressonância magnética foi descrito como um:

*‘Espessamento importante da mucosa de revestimento do antro maxilar direito que apresenta hipersinal nas frequências ponderadas em T2, características de sinusopatia inflamatória`.*

Em 13.10.1999 um laudo de um exame de endoscopia digestiva alta constatou que o paciente exibia:

*´Esofagite superficial com hérnia hiatal, gastrite enantematosa leve`.*

Entre 1997 e 2001 o paciente foi repetidamente avaliado por médicos de diferentes especialidade e realizou vários exames clínicos, laboratoriais (hemograma, bioquímica do sangue, mielograma), e complementares (Raios X de tórax, ECG, Ecodoppler, ultrassonografias) mas, com exceção de uma gastrite / esofagite leve, uma sinusite e um quadro depressivo de fundo, nenhuma alteração clínica digna de registro foi constatada.

Os resultados da abrangente avaliação clínico / laboratorial a que foi submetido paciente em maio de 2001 podem ser sumarizados como segue:

#### I - Anamnese e Exame Clínico Geral:

Paciente queixou-se de ´tonturas`, referiu ´pirose` e hipoacusia à esquerda, e demonstrou labilidade emocional. Relatou fazer uso de fenobarbital, lítio e benzodiazepínicos. Apresenta bom estado geral.

História Patológica Progressiva: Malária (01 vez).

Pressão Arterial: 155 x 105 mmHg, Peso: 80,5 kg, Altura: 1,65 m

Índice de Massa Corporal (IMC): 29,5

Exame físico não revelou outras anormalidades clínicas dignas de nota.

#### II. Exames Laboratoriais:

Bioquímica: Transaminase oxaloacética (TGO/AST), transaminase pirúvica (TGP, ALT), creatinina, uréia, desidrogenase láctica, glicemia, lipidograma.  
SEM ALTERAÇÕES.

Hemograma completo (eritrograma, leucograma, plaquetas): SEM ALTERAÇÕES.

### III. Exame Neurológico:

Clínico: Sem alterações, exceto por hiporreflexia de osteotendinosos.

EEG: SEM ALTERAÇÕES.

EMG: Laudo relata achados: `compatíveis com polineuropatia sensitivo-motora, axônico-desmielinizante, crônica de grau moderado, com reinervação por colaterais`

A cronologia dos resultados destes exames, e dos demais dados coletados do prontuário, nos permitiram diagnosticar, com razoável grau de certeza, que o paciente teve, em novembro de 1997, um episódio de intoxicação aguda grave pelo DDT, em decorrência da exposição ocupacional passada. Durante os 6 anos em que trabalhou no controle da malária na região Amazônica, este agente de saúde parece ter acumulado grandes quantidades de DDT no organismo (tecido adiposo). O emagrecimento relativamente rápido, em consequência da inapetência e diarreia causadas pelo próprio DDT, ou devidas a outras causas não determinadas (*e.g.* parasitoses prevalentes na área, giardíase, e outras) provavelmente levou a uma mobilização do DDT presente no tecido gorduroso e elevação da sua concentração no sangue. Estudos em animais sugerem que as concentrações no cérebro – órgão-alvo da ação do DDT - acompanham os níveis do inseticida no sangue (WHO, 1979). As concentrações alcançadas no soro do paciente, em novembro de 1997, foram extremamente altas (DDT-t: 3839,8 ppb) e correspondem aos níveis em que tem sido observados sintomas de hiperexcitabilidade e intoxicação aguda em animais (WHO, 1979; Saunders & Harper, 1994). Os sintomas clínicos apresentados nesta época (mioclonias, convulsões) foram corroborados por alterações eletroencefalográficas e são típicos do

quadro de intoxicação aguda por DDT (WHO, 1979; Saunders & Harper, 1994, Ecobichon, 1996). Apesar da severidade do quadro, com manifestações convulsivas, o episódio foi adequadamente tratado com anticonvulsivantes (fenobarbital, diazepam, carbamazepina) e os sintomas desapareceram com o decaimento da concentração sérica de DDT. A evolução para cura sem deixar seqüelas neurológicas aparentes, comprovada neste caso, é condizente com o que tem sido relatado na literatura existente sobre os raros casos de intoxicação aguda por DDT (WHO, 1979). Esta evolução sugere também que as alterações neurológicas causadas pelas altas concentrações séricas de DDT são funcionais (*i.e.* resultam das alterações de condutância iônica da membrana e da excitabilidade neuronal induzidas pelo DDT) e não de dano celular permanente.

São pouco frequentes na vastíssima literatura sobre DDT os relatos de casos humanos de intoxicação aguda, e mais raros ainda, se é que de fato existem, os casos de mortes que podem ser atribuídas inequívoca e exclusivamente à exposição a este inseticida.

O diagnóstico retrospectivo do único caso de intoxicação aguda encontrado neste grupo de indivíduos expostos ocupacionalmente, foi possível graças aos numerosos registros médicos no período 1997-2001, e à cronologia das alterações eletroencefalográficas, clínicas e modificações dos níveis séricos de DDT.

Apesar dos vários registros (abundantes mas desorganizados e dispersos em vários locais), o diagnóstico de intoxicação aguda por DDT não havia sido feito antes provavelmente pelo desconhecimento de toxicologia dos médicos que o atenderam e pelo caráter fragmentário - envolvendo inúmeros profissionais e especialistas - do atendimento recebido pelo paciente.

A sintomatologia apresentada pelo paciente, incluindo as convulsões, resultou da hiperexcitabilidade neural causada pelo DDT. O tratamento sintomático com anticonvulsivantes parece ter controlado os sintomas convulsivos, que desapareceram posteriormente com a rápida queda dos níveis séricos do DDT. Esta queda rápida pode ter sido devida, em parte, à eliminação propriamente dita e, em parte também, à redistribuição do DDT no organismo com a recuperação do peso corporal do paciente.

Digno de nota é o fato da recuperação do episódio de intoxicação aguda por DDT ter sido aparentemente completa, sem deixar sequelas. Esta evolução sugere que as alterações causadas pelo DDT são funcionais não produzindo lesões ou danos estruturais no sistema nervoso ou em outros tecidos. Esta observação é coerente com o que foi descrito nos poucos casos de intoxicação aguda (em geral acidentais ou tentativas de suicídio) referidos na imensa literatura existente sobre DDT (WHO, 1979).

## VII– DISCUSSÃO

### *1. Delimitação do estudo*

O estudo realizado não pretendeu ser, e não é de fato uma pesquisa epidemiológica de associações ou relações de causalidade, porque não foi identificado um grupo controle não exposto e, também, porque não foi possível estabelecer com precisão uma estratificação da intensidade das exposições passadas.

Como, a partir de 1997, o DDT não foi mais usado em campanhas de saúde pública no Brasil (FNS, 1997), um estudo prospectivo com acompanhamento dos níveis de exposição ocupacional seria inviável.

Restaria a alternativa de seguir o grupo exposto ao DDT quanto ao aparecimento de desfechos ou condições mórbidas, levando em conta estimativas da exposição passada. Neste caso, embora dispuséssemos, para a maioria dos indivíduos analisados, das concentrações séricas de DDT e metabólitos determinadas em duas ou três ocasiões entre 1997 e 2001, e este inseticida seja persistente e cumulativo no tecido gorduroso, ainda assim seria impreciso estimar a intensidade da exposição passada de cada trabalhador ao longo dos anos de atividade laboral a partir apenas destes dados analíticos. O intervalo de tempo transcorrido entre a última exposição ocupacional e a primeira medida dos níveis séricos (1997), e a meia-vida de eliminação do DDT e metabólitos, variaram muito entre os indivíduos. Os níveis alcançados em cada trabalhador no momento em que a exposição ocupacional cessou (*i.e.* quando o trabalhador parou de aplicar ou de ter contato profissional direto com o DDT), teriam que ser extrapolados considerando-se os níveis medidos, já na fase de queda das concentrações sanguíneas (*e.g.* em 1997), e a meia-vida biológica determinada no próprio indivíduo. Para fazer esta extrapolação é necessário

supor, evidentemente, que não ocorreram no período alterações importantes da massa corporal (que podem causar alteração da distribuição do DDT no corpo), nem doenças ou outros fatores que interferem com a velocidade de biotransformação e eliminação (*clearance*) do DDT e metabólitos do organismo. Mesmo que a extrapolação seja possível, a estimativa dos níveis séricos ao final da exposição ocupacional, não é um indicador que reflita necessariamente a intensidade da exposição durante o longo período de atividades aplicando o inseticida.

A quantificação da exposição passada tem sido, por assim dizer, o ‘calcanhar de Aquiles’ dos estudos epidemiológicos voltados para a investigação de associações causais entre exposições ocupacionais / ambientais e agravos a saúde. Neste contexto, em que pese as limitações anteriormente apontadas, poucos são os estudos de populações ou grupos expostos a POPs em que o pesquisador teve acesso a quantificações repetidas dos níveis das substâncias no organismo.

Embora o presente trabalho não tenha sido planejado para investigar associações entre exposição ao DDT e agravos a saúde, razão pela qual e por nos descrito como um ‘estudo de caso’, os dados aqui apresentados sobre a meia-vida biológica, os níveis de exposição, e as alterações patológicas atuais, com ênfase nas que dizem respeito ao Sistema Nervoso Central e Periférico, constituem um conjunto importante de informações para subsidiar o delineamento de estudos epidemiológicos subsequentes (*e.g.* coortes retrospectivas) com hipóteses definidas sobre o DDT / DDE.

Neste ‘estudo de caso’ de 119 trabalhadores, envolvidos direta ou indiretamente em atividades de controle da malária no estado do Pará, foi possível identificar, retrospectivamente, graças à riqueza da documentação médica disponível, um episódio de intoxicação aguda por DDT ocorrido em 1997.

## **2. Níveis de $\Sigma$ -DDT e $p,p'$ -DDE no sangue dos trabalhadores expostos**

Os resultados, apresentados na Tabela 5 e Gráfico 4, mostram claramente que as concentrações médias - e medianas - de  $\Sigma$ -DDT no soro sanguíneo dos trabalhadores diminuíram expressivamente entre a primeira determinação, realizada em fevereiro de 1997, e a última que ocorreu em maio de 2001. De forma análoga, os níveis séricos de  $p,p'$ -DDE decresceram substancialmente entre 1997 e 2001. A queda nas concentrações sanguíneas de  $\Sigma$ -DDT e  $p,p'$ -DDE é coerente com a informação, obtida junto à FUNASA, de que, a partir de 1997, o DDT técnico não foi mais usado no controle de vetores no Brasil.

Digno de nota também é o aumento observado na razão entre os níveis de  $p,p'$ -DDE e  $\Sigma$ -DDT no soro sanguíneo dos trabalhadores entre 1997 e 2001 (Tabela 6). É conhecido que, uma vez cessada a exposição direta ao DDT-técnico, a medida que o tempo passa, os níveis séricos caem mas aumenta a razão  $(p,p'\text{-DDE})/(\Sigma\text{-DDT})$ , ou seja torna-se maior a contribuição do  $p,p'$ -DDE para o  $\Sigma$ -DDT. O DDE está presente em quantidades muito pequenas no DDT-técnico, sendo fundamentalmente um produto da biotransformação do DDT e o seu metabólito mais persistente no organismo. Estes fatos explicam porque, quando a exposição (*e.g.* ocupacional) ao DDT-técnico ocorreu há muito tempo, ou quando a exposição é ambiental e se faz primordialmente através dos derivados do DDT que circulam nos alimentos, a razão  $p,p'\text{-DDE}/\Sigma\text{-DDT}$  aproxima-se da unidade. Em outras palavras, quando a exposição ao inseticida é antiga ou se deve a recirculação na biota (alimentos), apenas o DDE é encontrado no organismo. Portanto, o aumento da razão  $p,p'$ -DDE /  $\Sigma$ -DDT, entre fevereiro de 1997 e maio de 2001, aproximando-se progressivamente



da unidade, indica também que – para o conjunto de trabalhadores estudados – a exposição direta ao DDT técnico teria ocorrido principalmente antes deste período de análise.

Embora a diminuição dos valores de tendência central para concentração sérica de DDT, e o aumento da razão  $(p,p'-DDE)/(\Sigma\text{-DDT})$ , obtidos para o grupo todo, reflitam a descontinuidade na exposição ocupacional e a interrupção no uso operacional do DDT, algumas variações individuais não acompanharam a do grupo como um todo. O eventual aumento, ou o não decréscimo da concentração sérica, em um ou outro indivíduo do grupo, pode – pelo menos em parte - dever-se ao fato de que a exposição ao inseticida continuou a existir em consequência da persistência da contaminação ambiental na região em que os trabalhadores vivem. É bom lembrar que, alterações da concentração sérica de substâncias organocloradas persistentes, constatadas em um ou outro indivíduo, podem dever-se também a modificações da massa corporal (*e.g.* diminuição ou aumento da massa de tecido adiposo), que podem acarretar uma redistribuição do composto no organismo o que se reflete nos níveis encontrados no soro sanguíneo (*e.g.* aumento ou diminuição das concentrações).

Na Tabela 7 constam as concentrações de DDT-t e *p,p'-DDE* em maio de 2001 expressas com base nos lípidos totais do soro. Como nas análises anteriores das concentrações séricas de DDT e metabólitos (fevereiro de 1997 e fevereiro de 1998) não foram feitas determinações concomitantes de lipídios totais no soro, não foi possível expressar o resultado em termos de lipídios totais nestas épocas. Como ocorre com outras substâncias organocloradas, que exibem alto coeficiente de partição lipídio : água, as concentrações de DDT e DDE na fração lipídica do soro (por massa de lípidos) refletem melhor as concentrações no tecido adiposo (tecido de armazenamento) e no cérebro (órgão alvo) do que os níveis no soro como um todo (por volume de soro). Além disso, como as

pessoas podem apresentar variações de lipídios séricos dependendo de fatores nutricionais (e.g. proximidade e quantidade de gorduras ingeridas nas refeições) e metabólicos, a comparação entre indivíduos é mais precisa quando os níveis são expressos com base nos lipídios séricos.

No caso em tela, como só foi possível expressar em termos de lipídios totais os níveis de DDT e DDE medidos em 2001, as comparações entre as determinações realizadas em fevereiro de 1997, fevereiro de 1998, e maio de 2001, foram feitas sempre com base nas concentrações expressas por volume de soro. Entretanto, eventuais imprecisões (e.g. causadas por dislipidemias e por indivíduos que não estavam em jejum no momento da coleta) em um ou outro caso isolado, certamente diluíram-se no conjunto de resultados e não invalidaram as conclusões para o grupo como um todo.

Os níveis de  $\Sigma$ -DDT e p,p'-DDE encontrados no soro sanguíneo do grupo que foi alvo deste estudo, embora possam ser considerados altos para os padrões atuais de exposição da população geral, são comparáveis aos valores que foram encontrados no passado para trabalhadores expostos e, até mesmo, para indivíduos não expostos ocupacionalmente no Brasil (Tabela 19).

Níveis semelhantes, e até mais elevados, foram relatados por Carvalho (1991) para trabalhadores envolvidos no controle de vetores no sul do estado da Bahia. Na Tabela 19 podemos verificar que, na mesma época e região (sul da Bahia) as concentrações de DDT e DDE no sangue de trabalhadores agrícolas foi bem inferior à que foi constatada entre os indivíduos envolvidos no controle de vetores (Carvalho, 1991).

O estudo dos níveis de DDT em um grupo de trabalhadores de campanhas de saúde pública no estado de São Paulo (SUCEN, São José do Rio Preto) revela níveis mais altos do

que os encontrados na população não exposta que habitava a mesma região (Gonçalves, 1991; Minelli & Ribeiro, 1996), mas inferiores ao que observamos no presente estudo.

**Tabela 19 Concentrações de  $\Sigma$ -DDT e p,p'-DDE (ug/L ou partes por bilhão, ppb) no soro sanguíneo de trabalhadores e de membros da população geral (adultos) no Brasil.**

Tipo de Exposição	Estado	N	Concentração (ppb)		Referência / ano
			p,p'-DDE	$\Sigma$ -DDT	
PG	RJ	30	115,0 <sup>+</sup>	336,0 <sup>+</sup>	Almeida, 1972
PG	ES	11	117,0 <sup>+</sup>	194,0 <sup>+</sup>	Almeida, 1972
PG	SP	42	23,9 <sup>+</sup>	26,8 <sup>+</sup>	Fernícola & Azevedo, 1982
PG	GO	51	10,0 - 1000,0 <sup>++</sup>	-	Lara <i>et al</i> , 1987
PG	BA	50	8,3 <sup>+</sup>	14,3 <sup>+</sup>	Carvalho, 1991
PG	SP	16	14,3 <sup>+</sup>	16,1 <sup>+</sup>	Minelli & Ribeiro, 1996
PG	RJ	31	nd - 10,2 <sup>++</sup>	nd - 10,2 <sup>++</sup>	Delgado <i>et al</i> , 2002
PG <sup>#</sup>	RJ	177	5,1 <sup>+</sup>	5,1 <sup>+</sup>	Mendonça <i>et al</i> , 1999
PG <sup>##</sup>	RJ	350	4,8 <sup>+</sup>	4,8 <sup>+</sup>	Mendonça <i>et al</i> , 1999
TA	BA	10	16,0 <sup>+</sup>	18,1 <sup>+</sup>	Carvalho, 1991
TA	BA	19	18,0 <sup>+</sup>	18,0 <sup>+</sup>	Carvalho, 1991
TA	RJ	26	nd - 4,4 <sup>++</sup>	nd - 4,4 <sup>++</sup>	Paumgarten <i>et al</i> , 1998
TCV	BA	15	47,7 <sup>+</sup>	112,8 <sup>+</sup>	Carvalho, 1991
TCV	BA	14	344,4 <sup>+</sup>	702,7 <sup>+</sup>	Carvalho, 1991
TCV	SP	26	64,3 <sup>+</sup>	76,9 <sup>+</sup>	Minelli & Ribeiro, 1996
TCV*	MG	106	1,6 - 592,9 <sup>++</sup>	-	Franklin & Peixoto, (1983)
<b>TCV**</b>	<b>PA</b>	<b>119</b>	<b>139,7<sup>+</sup></b>	<b>199,0<sup>+</sup></b>	<b>Dados deste estudo, 1997.</b>

PG = população geral, TA= Trabalhadores agrícolas, TCV = Trabalhadores no controle de vetores. \* Trabalhadores da antiga SUCAM. \*\* Servidores da FUNASA do Estado do Para, + media, ++ intervalo (mínimo, máximo). # Mulheres com diagnóstico de câncer de mama. ## Mulheres do respectivo grupo controle. Tabela adaptada de Paumgarten *et al*, 2002.

Estudos mais recentes de populações brasileiras, que vivem em áreas (e.g. Rio de Janeiro) em que o DDT não é usado em larga escala há décadas, encontraram - tanto para representantes da população geral, quanto para agricultores - níveis séricos de DDT bem inferiores aos detectados no grupo de trabalhadores que analisamos (Paumgarten *et al*, 1998, Mendonça *et al*, 1999, Delgado *et al*, 2002).

Por outro lado, como mostrado na Tabela 20, os níveis de DDT e DDE no sangue de trabalhadores envolvidos com a fabricação, formulação e aplicação do DDT técnico, na época que este inseticida ainda era utilizado em outros países, são, de um modo geral, muito mais elevados do que os níveis relatados no presente estudo.

No México, Lopez-Carrillo *et al* (1997) mostraram níveis séricos de DDE elevados na população geral (média aritmética de 562,48 ppb, com base nos lípides totais, nos casos de mulheres com câncer de mama *versus* 505,46 ppb no respectivo grupo controle). Estes valores médios para a população geral de mulheres mexicanas, em termos de lípides totais do soro, são maiores do que o que foi obtido para uma amostra da população geral (homens e mulheres) residentes na cidade do Rio de Janeiro, ou seja: 200 ppb (nd – 3452 ppb) (Delgado *et al*, 2002). Os níveis mais altos encontrados por Lopez-Carrillo *et al* (1997) provavelmente refletem o uso mais recente e intenso do DDT no México, em contraste com o que ocorreu no Rio de Janeiro e regiões Sul e Sudeste do Brasil.

Digno de nota também é o fato dos níveis séricos médios, calculados com base em lípides totais, no grupo de indivíduos expostos ocupacionalmente que estudamos – constituído fundamentalmente por homens – ser, em maio de 2001, aproximadamente 10 vezes superior aos relatos por Lopez-Carrillo *et al* (1997) para mulheres mexicanas.

**Tabela 20** Níveis médios de  $\Sigma$ -DDT, *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE ( $\mu\text{g/L}$  ou partes por bilhão, ppb) no sangue de trabalhadores e envolvidos com a fabricação, formulação e aplicação de DDT-técnico

Tecido	N	Concentração (ppb)			Referencia / ano
		<i>pp'</i> -DDT	<i>p,p'</i> -DDE	$\Sigma$ -DDT	
Soro	12	211,3	196,8	541,2	Laws <i>et al</i> , 1967
Soro	20	302,0	271,9	737,1	Laws <i>et al</i> , 1967
Soro	18	573,0	506,0	>1079,0	Poland <i>et al</i> , 1970
Soro	10	22,0	55,0	>77,0	Clifford & Weil, 1972
Soro	31	52,0	222,0	>274,0	Morgan & Roan, 1974
Soro	4	87,0	72,0	>159,0	Edmundson <i>et al</i> , 1969
sangue	154	128,0	250,0	>378,0	Edmundson <i>et al</i> , 1969
sangue	44 <sup>+</sup>	-	-	761,0	WHO, 1973
sangue	100 <sup>+</sup>	-	-	1273,0	WHO, 1973
<b>Soro</b>	<b>119<sup>++</sup></b>	<b>-</b>	<b>139,7</b>	<b>199,0</b>	<b>GT FUNASA 2002</b>

<sup>+</sup> Índia, <sup>++</sup> Servidores da FUNASA, estado do Para em 1997. Tabela adaptada de Paumgarten *et al*, 2002 e de Hayes & Laws, “Handbook of Pesticide Toxicology Vol. II. DDT and its analogs”.

Por outro lado, em Kwazulu, África do Sul, em áreas onde o DDT é aplicado anualmente dentro das casas para controle da malária, Bouwman *et al* (1991<sub>a</sub>) encontraram níveis séricos médios da ordem de 140,9 ppb nos moradores, enquanto em outro local (controle) na mesma região, onde não há aplicação do inseticida, a concentração média no soro sanguíneo dos residentes foi de 6,04 ppb. Os dados de dois estudos de Bouwman *et al* (1991<sub>a, b</sub>), mostrados na Tabela 21, sugerem ainda que a contaminação dos residentes nas áreas tratadas, expostos ambientalmente, foi semelhante à dos aplicadores de DDT expostos ocupacionalmente.

Infelizmente, faltam dados sobre a contaminação da população que vive nas áreas, principalmente das regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil, em que o DDT foi aplicado mais recentemente para controle dos vetores da malária. Assim sendo não é possível saber

até que ponto os níveis encontrados nos aplicadores, expostos ocupacionalmente, destacam-se dos níveis da população local, exposta ambientalmente. Como os aplicadores são também – via de regra - residentes na região em que o inseticida foi usado, esta informação seria útil para discernir com mais clareza os componentes ocupacional e ambiental da contaminação.

**Tabela 21 Níveis de DDT / DDE (ppb) no Soro Sanguíneo de Aplicadores de DDT, de Indivíduos Residentes em Área Tratada (aplicação intra-domiciliar) e na População Geral Não-Exposta: Estudo Realizado na África do Sul.**

Exposição	N	Concentração (ppb)		Referência
		<i>p,p'</i> -DDE	$\Sigma$ -DDT	
<b>Residentes</b>				
Área Tratada			140,9	Bouwman <i>et al</i> , 1991 <sub>a</sub>
Área Não-Tratada			6,04	<b>Bouwman <i>et al</i>, 1991<sub>a</sub></b>
Aplicadores	23	129,3	202,0	Bouwman <i>et al</i> , 1991 <sub>b</sub>
<b>FUNASA-PA/Brasil</b>	<b>119**</b>	<b>139,7</b>	<b>199,0</b>	GT FUNASA 2002

\*\* servidores FUNASA, 1997

Determinando as concentrações de DDT em amostras de soro sanguíneo de 20 indivíduos (população geral não exposta ocupacionalmente) residentes em Ahmedabad, Índia, Kashyap *et al* (1993) encontraram níveis médios ( $\Sigma$ -DDT) de 213,83 ppb, em homens, e 177,38 ppb, em mulheres. Segundo Kashyap *et al* (1991) estes níveis são inferiores aos que haviam sido detectados antes.

Esses dados obtidos na Índia, onde o DDT foi, e ainda é usado para controlar a malária, contrastam com os de Guardino *et al* (1996) em trabalhadores agrícolas da Espanha. Guardino *et al* (1996) encontraram níveis sanguíneos médios de 0,9 ppb de *p,p'*-DDT e 1,5 ppb de *p,p'*-DDE em 30 fazendeiros, e 0,3 ppb de *p,p'*-DDT e 3,3 ppb de *p,p'*-

DDE, em outros 24 trabalhadores não expostos, o que é coerente com a informação de que o DDT não é usado na Espanha há décadas.

Em 131 indivíduos adultos, residentes no Sul e Leste da Finlândia, Mussalo-Rauhamaa (1991) encontrou 1,8 ppb de DDT (concentração mediana) no soro sanguíneo.

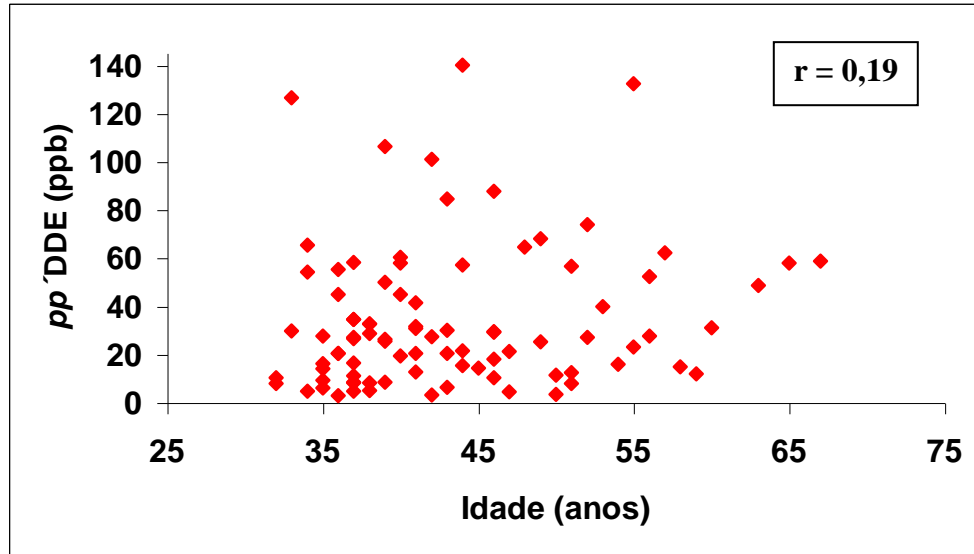
Nos Estados Unidos, a análise de uma coorte de 115 comedores habituais de peixes dos Grandes Lagos e 95 controles, entre 1982 e 1989, mostrou que neste período houve uma queda dos níveis séricos médios de DDT de 25,8 para 15,8 ppb, entre os primeiros, e de 9,6 para 6,8 entre os últimos (Hovinga *et al*, 1992).

Ainda nos Estados Unidos, Longnecker *et al* (2001) investigaram os níveis de DDE em 361 amostras de soro sanguíneo (de mães que haviam dado a luz a bebês prematuros) que haviam sido armazenadas entre 1959 e 1966 em razão de um outro estudo. Nesta amostra Longnecker *et al* (2001) verificaram o nível mediano de DDE era 25 ppm (variação 3 a 178), varias vezes acima das atuais concentrações na população geral nos USA.

### ***3. Relação entre idade do indivíduo e níveis séricos de p,p'-DDE***

Encontrada correlação muito fraca, entre os 119 indivíduos analisados neste trabalho, relativa a idade e níveis séricos quer de  $\Sigma$ -DDT, quer de p,p'-DDE.

Gráfico 7 Níveis Sanguíneos *p,p'*-DDE e Idade



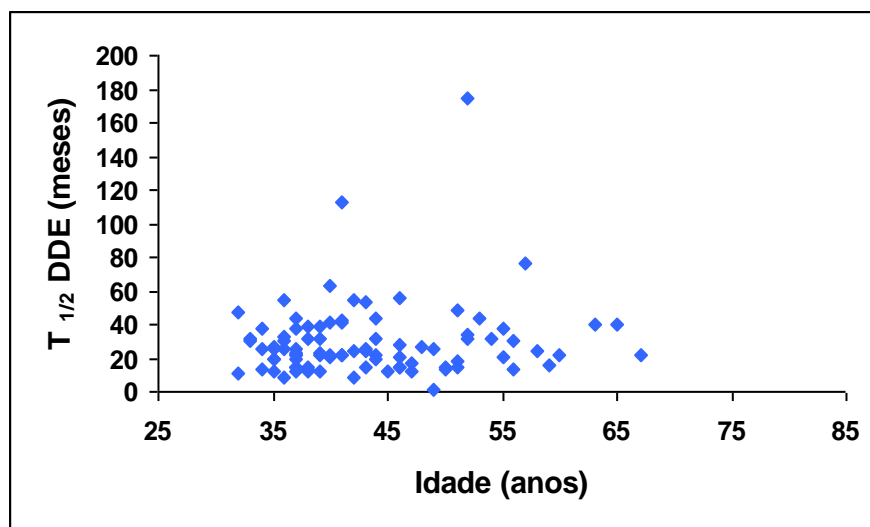
Esta observação aparentemente destoa de relatos anteriores encontrados na literatura sugerindo que os níveis sanguíneos, e a carga corporal de DDE de indivíduos adultos, tendem a aumentar com a faixa etária (WHO, 1979, Paumgarten *et al*, 1998, Delgado *et al*, 2002) .

Esta correlação positiva entre níveis de *p,p'*-DDE e idade, apontadas em vários trabalhos mas não confirmadas neste grupo, tem sido observada em membros da população geral (exposta ambientalmente) e pode dever-se à acumulação do DDT ao longo do tempo, à sua progressiva conversão em DDE (com o tempo pós-exposição ou antiguidade da exposição ao DDT técnico a razão DDE/ $\Sigma$ -DDT tende à unidade), e também ao fato dos indivíduos mais velhos terem sido proporcionalmente mais expostos pois viveram mais e em período (antes e logo após o banimento) em que os níveis ambientais de DDT eram mais elevados.



Em contraste com a exposição da população geral (de origem ambiental e mais homogênea), os Indivíduos expostos ocupacionalmente exibem níveis sanguíneos e carga corporal muito mais elevados, e também muito mais heterogêneos. Na exposição ocupacional, outros fatores, tais como a higiene pessoal, o uso de algum tipo de proteção individual (roupas ou equipamentos), além da idade e duração da exposição, tem marcante influência na quantidade total do inseticida que foi absorvida pelo indivíduo e, portanto, nos níveis sanguíneos alcançados. É interessante ressaltar que, na nossa amostra, diferenças quanto a época em que cessou o trabalho com DDT, certamente também contribuíram para a variação dos níveis séricos entre indivíduos em determinado momento. Neste contexto não é surpreendente que, sem ter tido como controlar estas variáveis, não tenhamos evidenciado relação entre a idade e os níveis de DDE.

**Gráfico 8 Meia-Vida de Eliminação p,p'DDE e Idade**

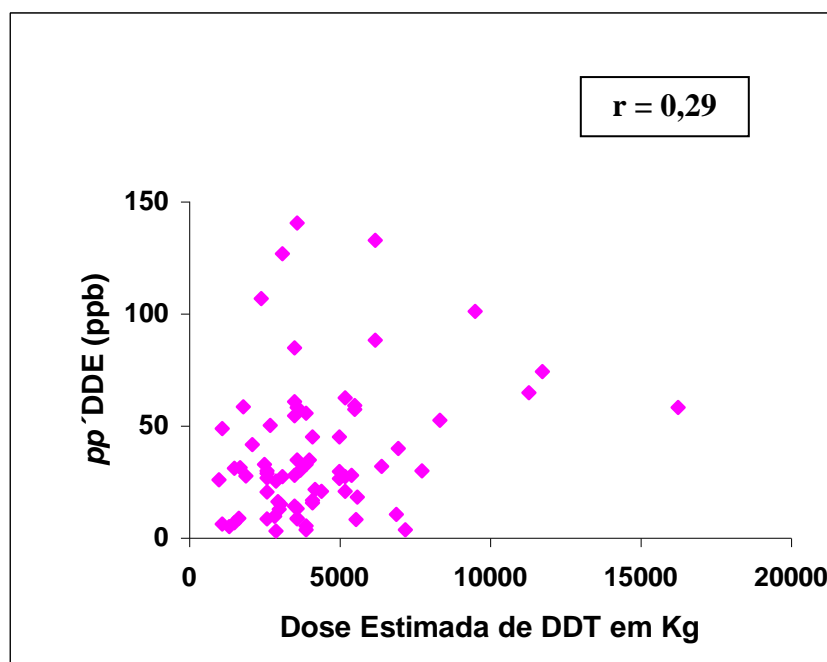


#### 4. Relação entre dose total estimada e níveis séricos de p,p'-DDE e $\Sigma$ -DDT

Os mesmos fatores apontados acima como possíveis explicações para a ausência de correlação entre idade e níveis de DDT e metabólitos, poderiam explicar também o fato de ter-se encontrado relação fraca entre estes níveis e a dose total estimada.

Salientamos, entretanto, que no caso do DDT e outros POPs –em virtude da interveniência dos fatores supra-citados- os níveis séricos, ou no tecido gorduroso, são estimativas muito mais diretas e confiáveis da exposição do que a estimativa da dose total. Neste sentido a constatação da existência de correlação fraca entre dose (total) estimada e níveis séricos sugere que o uso da primeira para quantificar a exposição passada em estudos epidemiológicos pode ser enganoso.

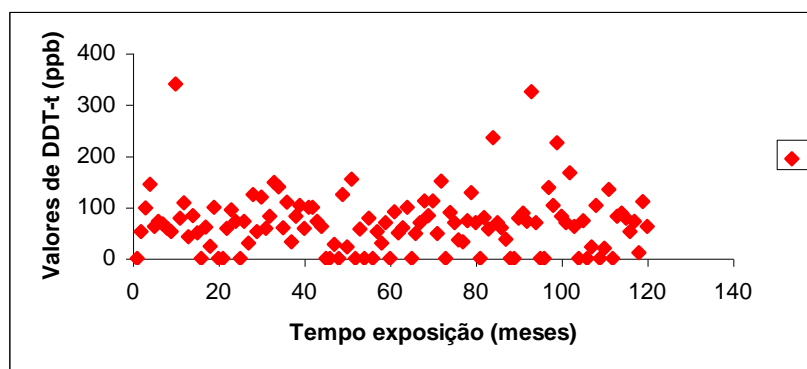
**Gráfico 9 Níveis Sanguíneos p,p'DDE (ppb) e Dose**



## 5. Relação entre tempo de exposição e níveis séricos de *p,p'*-DDE e $\Sigma$ -DDT

A inexistência de correlação entre tempo de exposição ocupacional ao DDT técnico e níveis séricos de *p,p'*-DDE e  $\Sigma$ -DDT no presente estudo poderia ser explicada também pelo fato de a nossa análise não ter sido ajustada para fatores tais como ‘hábitos de higiene pessoal’ e ‘cuidados no manuseio do inseticida’. Estas variáveis e outras relacionadas possivelmente tiveram influência marcante no grau de contaminação de cada trabalhador, mas não foram consideradas na nossa análise, ou porque estes dados individuais não estavam disponíveis, ou porque não eram confiáveis.

**Gráfico 10** Correlação  $\Sigma$ -DDT e Tempo de Exposição



Alguns estudos tem encontrado esta correlação (esperada, se a população for homogênea quanto aos outros aspectos acima destacados) e outros, tal como nos, uma correlação fraca.

Citamos a seguir dois destes estudos.

Violante *et al* (1986) determinaram os níveis sanguíneos de DDT em grupo de trabalhadores que aplicavam pesticidas. O DDT foi encontrado fundamentalmente como DDE e o nível de  $\Sigma$ -DDT correlacionava-se positivamente (regressões lineares simples) tanto com idade ( $r = 0,58$ ) quanto com o tempo de exposição ocupacional ( $r = 0,52$ ). Neste

estudo a análise de covariância mostrou um aumento significativo do nível sanguíneo de DDT no grupo de trabalhadores com exposição ocupacional mais longa, independentemente da idade do indivíduo.

Siddiqui *et al* (1981), por outro lado, estudando um grupo de 20 trabalhadores expostos a DDT durante um período médio de 14 anos, encontraram níveis séricos de BHC e de *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE e de *p,p'*-DDD (usando cromatografia gás-líquido com detetor de captura de elétrons), superiores a 200 ppb, *i.e.* cerca de 10 vezes mais elevados do que numa amostra comparável da população geral. Neste estudo nenhuma correlação significativa foi constatada entre os níveis de DDT no soro e a duração da exposição ocupacional dos trabalhadores ao inseticida.

#### ***6. Eliminação do DDT: Estimativas da meia-vida biológica do *p,p'*-DDE***

De acordo com Phillips (1989), para obter-se uma boa estimativa da meia-vida de uma substância a partir de duas determinações, o intervalo (em anos) entre as duas medidas da concentração deve ser similar à meia-vida da substância que se está estudando. Como demonstram os resultados obtidos, o espaçamento as determinações (1997, 1998 e 2001) realizadas neste estudo atendem plenamente este requisito.

A meia-vida biológica do DDE (e também do  $\Sigma$ -DDT) estimada neste estudo foi calculada assumindo-se alguns pressupostos, a saber:

- i.* a taxa de eliminação do organismo pode ser descrita pelo modelo de decaimento exponencial de um compartimento (Kim & Dubin, 1996; Wolff *et al*, 2000).

- ii. não houve variação expressiva da massa corporal (*i.e.* os indivíduos não engordaram ou emagreceram substancialmente), o que indicaria que não houve alterações do volume aparente de distribuição ( $V_d$ ) do DDT e DDE.
- iii. a exposição (entrada de DDT no organismo) cessou ou é desprezível no período usado para o cálculo, de modo que as alterações da concentração sérica observadas ao longo do tempo (decaimento) refletem apenas a eliminação do inseticida do organismo.

Evidentemente, a violação destes pressupostos, em maior ou menor grau, implicaria em imprecisões da estimativa de meia-vida biológica.

Em relação ao primeiro pressuposto (descrição da cinética pelo modelo de 01 compartimento), a linearidade da curva do logarítmo natural da concentração sérica ( $\ln C$ ) *versus* tempo sugere que o declínio das concentrações de DDE, ao longo do período de tempo estudado, pode ser descrito razoavelmente bem por uma equação exponencial simples. Isto poderia dever-se a uma cinética de eliminação que se ajustaria a um modelo de um único compartimento ou, alternativamente, corresponder à fase linear (pós redistribuição ou pós  $\alpha$ ), *i.e.* à segunda exponencial ( $\beta$ ), de um modelo de dois compartimentos.

Não é possível, a partir apenas dos dados disponíveis, descrever com precisão a cinética do DDT em seres humanos. O ideal, neste e em outros casos, seria administrar uma dose única da substância, de preferência por via venosa, e acompanhar a queda da concentração (sérica, plasmática ou sanguínea) ao longo do tempo, ou seja seguir a eliminação do xenobiótico do organismo. Se o processo de declínio da concentração corresponde a uma exponencial simples, a curva concentração sérica *versus* tempo pode ser

linearizada transformando as concentrações em seus logaritmos Neperianos (naturais) ou de base dez. Se o gráfico  $\log C$  versus tempo dá origem a uma reta, o comportamento cinético pode ser adequadamente descrito pelo modelo de um único compartimento (*i.e.* a substância distribui-se prontamente por todo o volume que ocupará no organismo e a queda da concentração a partir do instante zero traduz apenas a eliminação do único compartimento). Quando o gráfico semilogarítimo não é uma reta, mas sim uma curva que pode ser decomposta em duas retas ( $'a'$  e  $'b'$ ), estamos diante de uma função que corresponde a duas exponenciais simples: a primeira ( $'a'$ ) corresponde à fase inicial de queda rápida da concentração sérica que resulta de dois processos, a redistribuição (*i.e.* movimento do compartimento central – pelo qual a substância distribui-se prontamente - para o periférico, alcançado mais lentamente) e, também, da eliminação do organismo; a segunda fase ( $'b'$ ), em que já foi atingido o equilíbrio entre os dois compartimentos, corresponde exclusivamente à diminuição da concentração devida à eliminação do organismo.

Em ambos os casos, a meia-vida de eliminação (modelo de um compartimento, calculada a partir da constante de eliminação ou inclinação da reta) ou a meia-vida biológica (modelo de dois compartimentos, calculada a partir da constante biológica ou  $\beta$ , *i.e.* a inclinação da reta  $'b'$ ) traduzem a velocidade com que a substância é eliminada do organismo, permitindo o cálculo de outro parâmetro toxicocinético importante: o *clearance* ou depuração que é, em última análise, o produto do volume distribuição ( $V_d$ ) pelas mencionadas constantes.

Portanto, em termos práticos, no caso do DDT, pequena será a diferença se estivermos diante de cinéticas de um ou dois compartimentos.

Em relação ao segundo pressuposto - *i.e.* constância da massa corporal (e portanto do volume distribuição), no período considerado para a determinação (1997-2001) - as consequências da violação podem ser mais significativas ao nível individual. As mudanças de massa corporal e proporção da massa correspondente ao tecido adiposo, alteram o volume de distribuição e conseqüentemente a concentração sérica (ou plasmática) independente da eliminação (*i.e.* por redistribuição do DDT e metabólitos). Por outro lado, alterando o *clearance* (produto do *Vd* pela constante de eliminação), a modificação de massa pode afetar também a eliminação do DDT do organismo.

É possível que o emagrecimento, ou o ganho de peso, neste curto período (1997-2001) tenham influenciado uma ou outra estimativa individual da meia-vida biológica, mas certamente não comprometem de forma expressiva os valores de tendência central obtidos para o grupo como um todo.

Pequenas incorreções nas estimativas das níveis séricos podem ter ocorrido também dependendo das concentrações de lipídios totais, já que só foi possível fazer as correções para os valores de 2001. Assim sendo, tivemos que usar para os cálculos os valores não corrigidos de 2001, 1998 e 1997. Não é possível saber quantos indivíduos desconsideraram a recomendação de jejum nos dias da coleta de sangue, entretanto quanto a este aspecto as variações do teor de lipídios (e de DDT e metabólitos) podem ter influenciado uma ou outra estimativa individual mas é pouco provável que tenha tido influência significativa nos valores de tendência central.

Ao contrário do que ocorreu em relação às pressuposições anteriores, violações do terceiro pressuposto (exposição cessou ou é desprezível no período usado para cálculo) devem ter tido impacto importante nas nossas estimativas e naquelas realizadas anteriormente por outros autores (*e.g.* Wolff *et al.* 2000). Se ainda há exposição e

absorção de DDT, as alterações de concentração sérica ao longo do tempo não traduzem apenas a eliminação do inseticida, mas o diferencial entre o que entra (absorção) e o que sai do organismo (eliminação). Respeitado o pressuposto de constância da massa corporal, o decréscimo da concentração sérica, neste caso, significaria que a eliminação é maior que a absorção.

Devido a sua persistência ambiental e outras características (bioacumulação, biomagnificação) o DDT / DDE é contaminante de ocorrência ubíqua que, mesmo onde não é usado há décadas, continua circulando – fundamentalmente como DDE - nos alimentos consumidos pela população.

No caso em tela (servidores da FUNASA do sul do Pará), embora o trabalho com DDT – e portanto a exposição ocupacional - tenha cessado antes de 1997 (momento inicial das determinações séricas usadas para o cálculo da meia-vida) a exposição certamente continuou expressiva através da exposição ambiental. Não foi possível avaliar a contaminação ambiental por DDT nas regiões em que vivem os trabalhadores, mas ela certamente é importante porque são locais em que a malária é endêmica e foi alvo de controle por este inseticida organoclorado. Há claros indícios, por exemplo, da contaminação de solos, sedimentos e de peixes amazônicos, ítem básico da dieta local, por DDT (Torres *et al*, 2002).

Portanto, como a absorção a partir da contaminação ambiental continuou a ocorrer entre 1997-2001 (ela não foi ´zerada`), na realidade o declínio observado dos níveis sanguíneos e a ´meia-vida biológica` estimada dizem respeito a este diferencial (absorção recente menos eliminação do que havia sido acumulado durante os anos de exposição ocupacional).



É interessante notar que as estimativas feitas anteriormente por outros autores (*e.g.* Wolff *et al*, 2000), e que são mostradas na Tabela 22, dizem respeito a exposições ambientais da população geral (níveis sanguíneos muito mais baixos), e são muito mais longas do que as que determinamos neste estudo. Wolff *et al* (2000) determinaram a meia-vida do DDE em 84 mulheres com câncer de mama e 196 controles das quais haviam obtido mais de uma coleta anual de sangue. Excluídos os casos em não houve decréscimo da concentração, a meia-vida (mediana) para o DDE foi estimada 8,6 anos enquanto, considerando todos os casos (N=180), o valor obtido foi de 13 anos. Considerando os valores relatados para a população geral, em vários estudos realizados em diferentes locais e épocas nos EUA (1974-1997), Wolff *et al* (2000) obtiveram um valor de meia-vida (11,7 anos) comparável ao de seu estudo. Anteriormente, Wolff (1999) havia relatado uma estimativa mais curta (6 anos), mas ainda assim bem mais longa que a que determinamos neste estudo (2,6 anos), para a meia-vida do DDE.

Estes valores de Wolff *et al* (2000) para meia-vida do DDE são substancialmente maiores do que o que obtivemos (2,6 anos) no presente estudo (Tabela 22). As discrepâncias entre os dois estudos provavelmente se devem a diferenças quanto à influência da exposição ambiental, ou melhor quanto a distorção introduzida pela absorção do DDT/DDE de origem ambiental durante o período em que a eliminação foi analisada (cálculo da meia-vida).

No estudo de Wolff *et al* (2000) os níveis eram relativamente baixos (7,3 ppb), condizentes com exposição apenas ambiental, e o decaimento no período de tempo analisado, como já mencionamos, reflete o diferencial entre a recontaminação (via DDE nos alimentos) e a eliminação do que havia sido acumulado até então. Esta recontaminação faz com que a meia vida calculada esteja super-estimada (mais longa do que é na realidade)

e reflita mais velocidade de desaparecimento do DDE que recircula no ambiente (*e.g.* nos indivíduos e alimentos de origem animal) do que a velocidade de eliminação do organismo propriamente dita. O mesmo é válido para a estimativa (meia-vida do DDE) feita por estes autores, com base em diferentes estudos, para a população americana (Wolff *et al* 2000).

No grupo que estudamos, provavelmente a contaminação ambiental é maior, e portanto também é maior a quantidade absoluta de DDE absorvida através dos alimentos e de outras fontes ambientais. Entretanto, os níveis médios iniciais eram muito maiores (156,94 ppb) pois resultavam da contaminação de origem ocupacional anterior a 1997. Assim, mesmo sendo a recontaminação via alimentos maior, o diferencial entre a quantidade eliminada e a absorvida neste caso deve ter sido proporcionalmente muito superior ao que ocorreu nos casos de Wolff *et al* (2000). Em outras palavras, mesmo tendo sido eventualmente maior em termos absolutos a recontaminação no grupo que estudamos foi, em termos relativos (*i.e.* proporcionais em relação à eliminação) menor e, portanto, influenciou menos (alongando falsamente) a estimativa da meia-vida biológica.

O valor que obtivemos para a meia-vida do DDE (2,6 anos) é também menor, mas mais próximo, do valor estimado por Tordoir & van Sittert (1994) (3,4 anos), embora não seja claro como estes autores chegaram a esta estimativa.

Em síntese, apesar do intenso uso do DDT no passado e, em alguns países em desenvolvimento até os dias atuais, e da extensa literatura existente sobre os seus efeitos biológicos, as informações sobre a velocidade de eliminação do composto do organismo humano são surpreendentemente escassas. Contribui certamente para esta escassez de informações, a raridade das situações em que se dispõe de medidas repetidas dos níveis sanguíneos, com intervalos de tempo adequados entre as determinações, de um número razoável de indivíduos expostos. Neste trabalho, estimamos a meia-vida biológica do

DDE em 2,6 anos analisando dados de indivíduos ocupacionalmente expostos. Como não é possível eliminar a recontaminação por via ambiental (principalmente alimentar) durante o período em que as determinações foram feitas, salientamos que este valor deve estar superestimado. Entretanto, como discutimos, a presente estimativa (2,6 anos) está provavelmente muito mais próxima da realidade do que as poucas estimativas ( $t_{1/2}$  mais longas, de até 13 anos) relatadas anteriormente na literatura. Nas estimativas publicadas anteriormente (*e.g.* Wolff *et al*, 1999, 2000), é provável que a influência da recontaminação ambiental tenha sido maior, alongando falsamente de forma mais expressiva a meia-vida do DDE.

Como é muito difícil, ou quase impossível, eliminar totalmente a interferência da recontaminação, em estimativas da meia-vida biológica do *p,p'*-DDE, estimativas mais precisas deste parâmetro poderiam ser obtidas em estudos em que se estimasse também a ingestão de *p,p'*-DDE por via alimentar (a partir da dieta básica do indivíduo e dos níveis nos alimentos consumidos na região), já que o declínio dos níveis (e da carga corporal) ao longo do tempo depende da diferença entre a quantidade eliminada e a absorvida no período.

**Tabela 22 Níveis sanguíneos e estimativas da meia-vida ( $t_{1/2}$ ) biológica do DDE em diferentes estudos.**

<b>Local e ano (aproximado) da coleta</b>	<b>DDE (ppb)</b>
CA, 1967	43
MD, 1974	11
MO, 1982	17
CT, 1987	11
NY, 1987	7,7
Buffalo, NY, 1988	11
MD, 1989	7
NY, 1987 (estudo de Wolff <i>et al</i> , 2000)	7,3
EUA, 1989	9,7
EUA, 1990	4,7
CT, 1996	5,6
<b><math>t_{1/2}</math> estimado para EUA (1967-1996):</b>	<b>11,7 anos</b>
<hr/>	
<b><math>t_{1/2}</math> estudo de Wolff <i>et al</i>, 2000:</b>	
Todos incluídos:	<b>11,7 anos</b>
Apenas tendência decrescente:	<b>8,6 anos</b>
<hr/>	
<b><math>t_{1/2}</math> estudo de Wolff <i>et al</i>, 1999:</b>	<b>6,0 anos</b>
<hr/>	
<b>Exposição Ocupacional FUNASA</b> (homens, 1997-2001)	<b>DDE (ppb)</b>
Níveis médios, 1997:	156,9
<b><math>t_{1/2}</math>, (1997-2001):</b>	<b>2,6 anos</b>

Adaptado de Wolff *et al*, 2000 e Paumgarten *et al*, 2002.

Os resultados que obtivemos sugeriram também que há ampla variabilidade entre indivíduos quanto a depuração do DDT / DDE e são consistentes com a observação de que, para a maior parte do grupo estudado, o intervalo 1997-2001 correspondeu a pelo menos três meias-vidas de eliminação já que eles eliminaram no período aproximadamente 90% da carga corporal do inseticida.

Esta eliminação poderia ter sido mais rápida se os indivíduos do grupo estudado residissem em área com baixos níveis de contaminação ambiental. A contaminação ambiental na área em que os trabalhadores moram (Conceição do Araguaia e Marabá) ainda não foi adequadamente avaliada, embora ela tenha sido alvo de campanha anti-malária. Há indícios, em outros locais da Amazônia, de contaminação importante (Torres *et al*, 2002). Estudos realizados na África apontam para a importância da contaminação ambiental em áreas tratadas anualmente para controle da malária (Bouwman *et al*, 1991<sub>a,b</sub>).

Analisando, através de regressão linear simples, a relação entre a idade do indivíduo (na data da última coleta de sangue, em maio de 2001) e a meia-vida biológica do DDT, observamos correlação fraca entre as duas variáveis. A mesma correlação fraca foi constatada em relação ao *p,p'*-DDE. Estes achados sugerem portanto que, na faixa etária estudada (31 - 70 anos), as velocidades de eliminação do  $\Sigma$ -DDT, e do seu metabólito persistente *pp'*-DDE, independem da idade do indivíduo. (Gráfico 8)

### **7. Relação entre Índice de Massa Corporal e meia-vida biológica do *p,p'*-DDE**

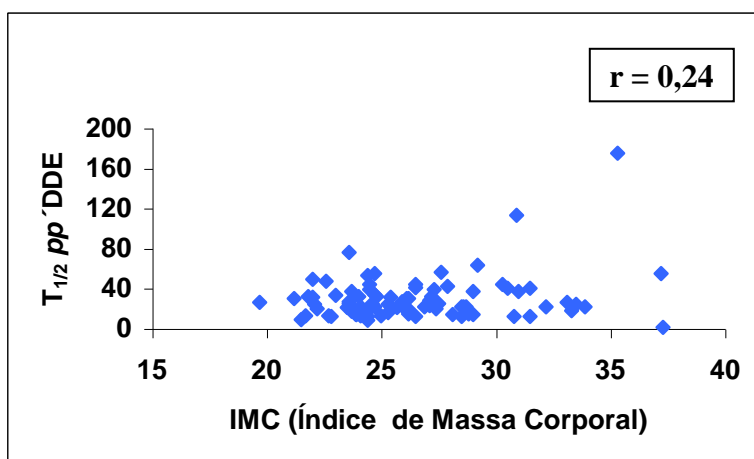
Encontramos também correlação fraca – através de regressão linear simples - entre o Índice de Massa Corporal (IMC), determinado em maio de 2001, e as  $t_{1/2}$  do  $\Sigma$ -DDT e *p,p'*-DDE. Salientamos, entretanto, que a massa corporal determinada em maio de 2001 (época da última coleta de sangue) pode não refletir, para uma boa parte dos indivíduos examinados, a massa corporal que prevaleceu durante o período analisado para estimar a meia-vida biológica (1997-2001). Como não foi possível obter registros do peso corporal dos servidores em 1997, não sabemos em que medida eles engordaram ou emagreceram durante o período considerado para o cálculo.

Em contraste com o que havia sido anteriormente relatado por Wolff *et al* (1999 e 2000) encontramos neste estudo correlação fraca entre Índice de Massa Corporal (IMC) e meia-vida biológica de *p,p'*-DDE. Como já comentamos as nossas estimativas da meia-vida biológica do *p,p'*-DDE são mais curtas, e possivelmente mais próximas da realidade do que as que haviam sido descritas por Wolff *et al* (2000). O cálculo da  $t_{1/2}$  pressupõe que os níveis séricos (ou no tecido gorduroso) utilizados para a estimativa refletem diferentes momentos do processo de eliminação da substância do organismo. Em outras palavras, pressupõe-se que a exposição cessou e o decréscimo das concentrações traduz exclusivamente o processo de eliminação. Todavia, tanto no estudo de Wolff *et al* (2000) quanto no nosso não foi possível excluir totalmente a exposição ambiental ao DDT. No caso de Wolff *et al* (2000) a população estudada estava exposta apenas por via ambiental (*e.g.* alimentos) e, portanto, a recontaminação alimentar pode ter influenciado fortemente (alongando falsamente) a estimativa de meia-vida. No nosso caso, esta interferência da recontaminação também ocorreu, porém a influencia dela, alongando erroneamente a estimativa, deve ter sido menor porque a contaminação ocupacional (interrompida antes das medidas dos níveis sanguíneos) foi, sem sombra de dúvida, proporcionalmente muito mais importante do que a ambiental (mesmo levando em conta a possibilidade do DDT borrifado no Para ter também contaminado o ambiente e os alimentos).

Wolff *et al* (1999, 2000) não oferecem uma explicação plausível para a correlação que encontraram: IMC mais elevado, meia-vida biológica do *p,p'*-DDE mais longa. O *clearance* ( $Cl = V_d \cdot k_{el}$ ) do *p,p'*-DDE, mantido constante o volume de distribuição ( $V_d$ ), parece depender fundamentalmente da biotransformação hepática. Não é claro como a massa corporal, ou a proporção de tecido adiposo, possa influenciar o metabolismo hepático e, portanto, a meia-vida ou a constante de eliminação ( $k_{el}$ ) do *p,p'*-DDE.

Entretanto, é razoável supor que haja uma relação entre a massa corporal e o tipo ou padrão alimentar do indivíduo. Por exemplo, possivelmente há uma proporção maior de indivíduos com dieta rica em gordura animal entre aqueles que apresentam maiores Índices de Massa Corporal (IMC). Se a ingestão de gordura animal for maior, mais importante será também a ingestão de *p,p'*-DDE (recontaminação por via alimentar) o que alongaria mais (falsamente) a estimativa da meia-vida biológica deste organoclorado. É possível portanto que a correlação positiva encontrada por Wolff *et al* (2000) no grupo que estudaram se deva a diferenças de padrão alimentar relacionadas ao IMC e não a este em si.

**Gráfico 11 Índice de Massa Corporal e Meia-vida pp'DDE**



#### **8. Estado geral de saúde dos trabalhadores expostos ao DDT no Pará**

A análise dos laudos e registros médicos dos 119 servidores examinados mostra uma diversidade de problemas de saúde que tem sido relacionados à fatores de risco genéticos e ambientais, tais como estilo de vida, exposição à doenças infecciosas e parasitárias, aspectos ergonômicos adversos, problemas sociais e psicológicos, e idade entre outros. (Tabelas 9 e 10)

Entre os diagnósticos atuais destacam-se os de hipertensão arterial em 42 (35%), a obesidade em 24 (20,1%), e a gastrite em 17 (14,3%) dos indivíduos examinados (N=119). Suspeitas de etilismo e indícios de hepatopatia alcóolica foram registrados em relação a 49 (41,2%) e a 17 (14,3%) dos indivíduos avaliados, respectivamente. Queixas, relatos e observações de alterações comportamentais, entre as quais depressão, ´nervosismo` e insônia, foram encontradas nos registros dos exames de 44 (37%) dos indivíduos. Alterações auditivas (hipoacusia ou presbiacusia) em 9 (7,6), alterações visuais (diminuição da acuidade ou presbiopia) em 10 (8,4%), dermatite de contato em 6 (5,0%), alergias não dérmicas em 8 (6,7%), cardiopatias (distúrbios de condução) em 3 (2,5%), asma brônquica em 5 (4,2%), diabetes em 8 (6,7%), artropatia / artralgia em 11 (9,2%), catarata em 2 (1,7%), artrose do joelho em 2 (1,7%), e espondiloartrose lombar em 5 (4,2%), e queixas vagas de ´tontura e fraqueza` em 16 (13,4%) dos indivíduos examinados foram os outros achados de maior frequência nos registros da avaliação clínica realizada em maio de 2001 (Tabela 9).

Entre os registros da história patológica progressiva observamos que há referências a malária (uma ou múltiplas infecções) em 91 (76,5%) dos servidores examinados. Blenorragia (12 ou 10,1%), sífilis (3 ou 2,5%), dengue (3 ou 2,5%), tuberculose pulmonar (3 ou 2,5%), hepatite (5 ou 4,2%), hanseníase (5 ou 4,2%), e toxoplasmose (2 ou 1,7%) também foram relatadas.

Todos os servidores do grupo analisado, que aplicavam DDT, trabalhavam em áreas em que a malária era, ou ainda é, endêmica e não é surpreendente, portanto, que em 75% dos casos haja relatos de 01 ou mais episódios da doença tratados com medicamentos anti-maláricos. Outras doenças infecciosas, algumas endêmicas na região, foram também



encontradas nos registros. A hanseníase (atual ou progressa) por exemplo, foi registrada em 5 dos 119 examinados. Houve também relatos de casos de sífilis (3%) e blenorragia (10%).

Em 41% dos casos há indícios de uso excessivo de bebidas alcoólicas e, em alguns desses (15%), de franca dependência química com a sintomatologia clássica de etilismo.

Em 44% dos examinados foram constatados indícios clínicos de hipertensão arterial, com valores pressóricos superiores a 140 x 90 mmHg (embora o diagnóstico clínico não possa ser feito com uma única determinação), sendo que a maioria destes pacientes já era conhecedora do diagnóstico e estava em tratamento.

Presbiopia, presbiacusia e outras entidades clínicas típicas da idade e do uso, como artropatias e artralguas, e espondiloartrose lombar estão presentes num certo número de pacientes concentrando-se nas faixas etárias de 35-45 anos e 45-50 anos.

A prevalência de obesidade (20%) aproxima-se daquela observada na população geral. Casos de diabetes mellito (7%) e queixas digestivas tratadas (gastrite, diarreia em crises) foram também registrados neste grupo de trabalhadores.

Chamou a atenção o grande número de queixas vagas relacionadas com alterações de comportamento (depressão, nervosismo, insônia) e distúrbios de fundo neurótico com sintomas de ansiedade e depressão. Alguns desses pacientes relataram estar em tratamento com drogas modificadoras de comportamento (benzodiazepínicos, lítio, *etc*).

Merece ser comentado aqui que a rotina e as condições de trabalho a que estavam sujeitos estes agentes de controle de vetores parece ter contribuído para uma série de problemas de saúde relacionados ao estresse, incluindo os distúrbios de comportamento, a hipertensão, o alcoolismo e outros. Nessas atividades os agentes são frequentemente forçados a longas ausências de suas residências e famílias, a uma alimentação irregular e

inadequada, a conviver em condições insalubres nas casa visitadas onde por vezes pernoitam, e estão sujeitos a contrair a própria doença que combatem.

### ***9.Exame Clínico Neurológico, EMG e EEG***

Destaca-se no âmbito da abrangente avaliação clínica e neurológica realizada em maio de 2001, a elevada frequência de alterações constatadas nos exames eletromiográficos. Esses achados do EMG podem ser reunidos em dois grandes grupos de patologias neurais crônicas: poliradiculopatias (de localizações C1-C7 e L5-S1) e mono / polineuropatias axônio-esmielinizantes de MMII e ou MMSS.(Tabelas 11 e 12). É importante ressaltar que os diagnósticos de poliradiculopatias e as neuropatias desmielinizantes foram, na grande maioria dos casos, devidos unicamente aos registros de EMG, não tendo sido acompanhados de queixas ou outras manifestações clínicas. Todas as alterações encontradas foram classificadas como sendo de severidade leve a moderada.

As poliradiculopatias e neuropatias periféricas desmielinizantes tem etiologia múltipla e diversa, predominando entre as primeiras as de origem compressiva (e.g. tumor, estreitamento do espaço intervertebral, trauma) e entre as segundas as disfunções metabólicas, infecciosas e a origem tóxica (Poncelet, 1998). Diabetes, vasculites, hanseníase, HIV/AIDS, câncer (manifestações paraneoplásicas), hipotireoidismo, alcoolismo, deficiências nutricionais e substâncias tóxicas tem sido relacionadas como agentes etiológicos de neuropatias periféricas desmielinizantes (Poncelet, 1998). Entre os agentes tóxicos podem ser mencionados a acrilamida, o dissulfeto de carbono, o óxido de etileno, monóxido de carbono, pesticidas organofosforados, solventes, ácido diclorofexóxiacético, metais como o mercúrio, o ouro, o tálio, a intoxicação crônica por

arsênico e vários medicamentos usados para tratar hipertensão, neoplasias, malária, hanseníase, úlcera gástrica, epilepsia, depressão e outras condições (e.g. vincristina, colchicina, isoniazida, dapsona, hidralazina, lítio, dissulfiram, cloroquina, ethambutol, amitriptilina, amiodarona, talidomida, cisplatina, cimetidina, *etc*) (Poncelet, 1998).

Há evidentemente, entre os trabalhadores examinados em maio de 2001, numerosas condições clínicas ou registros de uso de medicamentos que se encontram nesta longa lista de etiologias possíveis de neuropatias periféricas desmielinizantes. Até onde sabemos, a exposição ao DDT não foi relacionada entre as causas possíveis de neuropatias desmielinizantes, nem de poliradiculopatias.

Entretanto, como a etiologia química tem sido destacada na fisiopatologia da mono / polineuropatia desmielinizante, procuramos verificar se os casos eram mais frequentes entre os indivíduos mais expostos, categorizando a intensidade da exposição tanto em termos de dose total estimada de DDT técnico, como em termos dos níveis séricos de *pp'* DDE. Não encontramos, em nenhuma das duas análises, proporção maior de casos de neuropatias desmielinizantes nas categorias indicativas de maior exposição ao DDT-técnico. Esse resultado sugere que a exposição ao DDT não está associada de forma dose-relacionada à alta frequência de neuropatias periféricas desmielinizantes observada no grupo estudado.

A mesma análise foi feita em relação às poliradiculopatias, não tendo sido evidenciada qualquer associação entre DDT e estas alterações patológicas. É possível, entretanto, que outros fatores ocupacionais de natureza ergonômica (*e.g.* transporte e peso da bomba usada para aplicar o DDT) estejam relacionados a algumas destes achados.

É importante mencionar que as alterações descritas acima foram classificadas no laudo do neurologista como sendo de intensidade leve (a grande maioria) ou moderada.

Tremores de mão ou extremidades foram notados em apenas 4 casos. Os tremores são manifestações típicas, mas evidentemente não exclusivas, da intoxicação por DDT e, em geral, antecedem outros sinais e sintomas numa escala progressiva de hiperexcitabilidade neuronal que pode chegar – no outro extremo - a quadros convulsivos. Nestes 4 casos de tremores, porém, os níveis de  $\Sigma$ -DDT no sangue dos pacientes eram relativamente baixos sendo portanto improvável que os sintomas estejam relacionados ao inseticida.

A Tabela 13 mostrou as anormalidades encontradas no exame eletromiográfico (EMG) realizado em maio de 2001. algumas das alterações mais freqüentes assinaladas nos laudos do EMG (e.g. poliradiculopatias C1-C7 e L5-S1 crônicas) são compatíveis, em princípio, com quadros de compressão de raízes nervosas cervicais e lombares que podem ter sido causados por condições ergonômicas adversas, vícios posturais, obesidade e outros fatores.

Achados eletromiográficos sugestivos de polineuropatia (e mononeuropatias) sensitivo-motoras crônicas, axônio-desmielinizantes, também foram frequentes embora estas alterações, em sua maioria, tenham sido classificadas como sendo de grau leve a moderado e sem manifestações clínicas correspondentes (Tabela 13).

Há registrado também, entre os laudos de EMG, um caso de abolição da condução no nervo ulnar esquerdo cuja etiologia esta, aparentemente, associada à história pregressa de hanseníase (Tabela 13). Um outro caso, em que foi detectada condução motora e sensitiva diminuídas no nervo sural direito, parece dever-se a trauma cuja ocorrência e corroborada pela presença de cicatriz (quelóide) no local (Tabela 13).

O elevado número de polineuropatias e mononeuropatias periféricas (axônio desmielinizantes), leves a moderadas, diagnosticadas nos exames eletromiográficos, mas desacompanhadas de sintomas objetivos e sem a correspondente tradução clínica, destaca-se no conjunto de achados desta meticulosa avaliação neurológica realizada em 2001. A

possibilidade de uma etiologia toxica comum nestes casos de polineuropatias merece ser melhor investigada no futuro.

As neuropatias periféricas, que podem ser suspeitadas clinicamente mas que necessitam de exame eletroneuromiográfico para serem diagnosticadas, tem entre as suas causas possíveis a exposição à substancias tóxicas e à uma serie de medicamentos, e doenças e alterações metabólicas. Elas podem ser consequência também de doenças hereditárias, de malignidades, e de infecções ou inflamações agudas ou crônicas. A perda da bainha de mielina pode ser provocada por pressão sobre o nervo, por isquemia (em consequência da diminuição do oxigênio ou do fluxo sanguíneo) e por doenças do conjuntivo (Poncelet, AN, 1998).

Neste estudo ('estudo de caso') não dispomos de grupo controle que possibilite investigar a eventual associação entre exposição ao DDT e a ocorrência destas neuropatias. Salientamos, no entanto, que o grupo de pessoas estudado apresenta, em grande numero, patologias atuais e passadas (infeciosas e outras) e exposições a medicamentos e outros agentes que podem estar na gênese desses quadros: radiculopatias por compressão de raízes nervosas (pressão sobre o nervo), alcoolismo, deficiências nutricionais, diabete melito e gota (alterações metabólicas); hanseníase, sífilis, hepatite crônica, artrite reumatóide (inflamações e infecções); exposições a metais pesados (chumbo, mercúrio - nas águas de áreas de garimpo), exposição a inseticidas organofosforados; uso intensivo de medicamentos como cloroquina (malária), isoniazida, fenantoína, dissulfiram (alcoolismo), hidralazina (hipertensão arterial); cimetidina (gastrite).

A Tabela 14 que mostrou a freqüência de achados de EMG no grupo estudado de aplicadores, de acordo com a estimativa considerada de doses totais de DDT-tecnico a que estiveram expostos. O  $\chi^2$  de linearidade calculado (EPI-INFO) para mononeuropatias foi

de 8,95 com  $p=0,03$ , o que pode ser estatisticamente significativo como tendência. O  $\chi^2$  de linearidade calculado para polineuropatias foi de 2,76, com  $p=0,25$  indicando não existir significação estatísticas no aumento dessas proporções.

A Tabela 15 mostra a frequência de achados de EMG no mesmo grupo de aplicadores, de acordo com diversos níveis sanguíneos de p,p'-DDE determinados em maio de 2001. O  $\chi^2$  para mononeuropatias foi calculado em 0,57 com  $p=0,90$  indicando não haver significação estatística nas proporções.

## VIII– CONCLUSÕES

01. DDT e *p,p'*-DDE foram encontrados, em concentrações superiores ao limite de quantificação validado para o método (1,6 µg/L), nas amostras de soro sanguíneo dos 119 trabalhadores, envolvidos em atividades de controle da malária no Estado do Para, analisados neste estudo. Foram pesquisados, mas não foram detectados resíduos de outros pesticidas organoclorados persistentes nestas amostras.
02. Os níveis séricos de  $\Sigma$ -DDT ( $\Sigma$ -DDT) e *p,p'*-DDE determinados nestes trabalhadores em 1997 podem ser considerados altos, se comparados aos que são hoje encontrados em populações que vivem em áreas em que o DDT não tem sido usado em larga escala há décadas, quer no Brasil (*e.g.* Rio de Janeiro), quer em outros países. Entretanto esses níveis são comparáveis, ou inferiores, aos que foram registrados no passado em trabalhadores expostos ocupacionalmente, ou em membros da população geral, e aos que mais recentemente tem sido constatados em indivíduos que residem em países onde o DDT ainda e usado para controle da malária.
03. Entre 1997 e 2001, observou-se no grupo estudado uma queda acentuada dos níveis séricos de  $\Sigma$ -DDT ( $\Sigma$ -DDT) e *p,p'*-DDE, e um aumento considerável da razão *p,p'*-DDE /  $\Sigma$ -DDT. Estas alterações são compatíveis com a informação de que o uso do DDT para controle da malária foi interrompido em 1997.
04. Não foram encontradas neste trabalho correlações (por regressão linear simples) entre níveis séricos de *p,p'*-DDE e  $\Sigma$ -DDT e as variáveis idade, dose total estimada de DDT técnico, e duração da exposição ocupacional. É possível que fatores que independem destas variáveis (*e.g.* hábitos de higiene e cuidados no manuseio do

inseticida) tenham tido influencia preponderante na determinação do grau ou intensidade da contaminação do indivíduo.

05. A meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$  ou meia-vida biológica) do *p,p'*-DDE (e do DDT) calculada a partir das determinações dos níveis séricos em 1997, 1998 e 2001, foi estimada (valor medio) 2,6 anos para pp'DDE. A estimativa obtida neste trabalho e bem mais curta do que as estimativas anteriores feitas por Wolff *et al* (1999, 2000) o que sugere que, no homem, a eliminação (e metabolização) do DDT e DDE e mais rápida do que se pensava.
06. Ao contrario de Wolff *et al* (2000) observamos correlação fraca entre Índice de Massa Corporal e a meia-vida de eliminação do *p,p'*-DDE. Os nossos resultados sugerem portanto que a eliminação (e metabolização) do *p,p'*-DDE independe da massa corpórea do indivíduo.
07. Observamos neste estudo correlação fraca entre idade e meia-vida de eliminação do *p,p'*-DDE o que sugere que, no intervalo etário investigado (adultos do sexo masculino), a eliminação (e metabolização) do *p,p'*-DDE independe da idade do indivíduo.
08. Os abrangentes exames de saúde realizados em maio de 2001, evidenciaram uma série de doenças atuais e antecedentes mórbidos, aparentemente não relacionados a exposição ocupacional ao DDT. Entre os antecedentes patológicos, destaca-se a alta frequência de indivíduos (76%) que relataram ter tido um ou múltiplos episódios de malária. A malária nestes trabalhadores pode estar relacionada a ocupação (controle da doença). Outros registros dignos de nota são os casos de etilismo, hipertensão arterial, diabetes melito, hanseníase e tuberculose, artropatias, hepatopatia alcóolica,



e alterações comportamentais entre as quais se destacam distúrbios de fundo neurótico.

09. Foram frequentes os achados eletromiográficos com ou sem manifestações clínicas, entre os quais se destacaram as poliradiculopatias (C1-C7 e L5-S1) de grau leve a moderado, e as mono e polineuropáticas crônicas axônio-desmielinizantes, também classificadas como de grau leve a moderado. Não foi evidenciada relação entre a frequência de indivíduos com diagnóstico eletromiográfico de poliradiculopatias e a intensidade da exposição ao DDT, estratificada tanto por categorias de dose total de DDT-técnico, quanto por categorias crescentes de níveis séricos de *p,p'*-DDE. Não foi evidenciada também qualquer relação positiva entre a proporção de indivíduos com mono / polineuropatias desmielinizantes e a dose total de DDT-técnico, ou níveis séricos de *p,p'*-DDE. Essa análise sugere que não há relação entre a intensidade da exposição (estimada quantitativamente em termos de dose total e de níveis séricos alcançados) e a ocorrência de poliradiculopatias e mono / polineuropatias desmielinizantes no grupo estudado.
10. Um caso de intoxicação aguda severa com sintomas convulsivos, ocorrido em 1997, foi diagnosticado retrospectivamente, a partir das informações resgatadas nos registros médicos e funcionais. Este caso, único no grupo de trabalhadores estudado, foi tratado sintomaticamente com anticonvulsivantes e evoluiu para a cura -com o declínio dos níveis de DDT- sem deixar sequelas. Diferentes exames clínicos, laboratoriais e complementares, incluindo Ressonância Magnética, EEGs, Tomografias, Ultrassonografias e outros, realizados em vários momentos entre 1997 e 2001, sugerem que as alterações (devidas à hiperexcitabilidade do Sistema Nervoso Central) causadas pelos altos níveis de DDT foram funcionais e não

deixaram danos estruturais detectáveis no tecido nervoso ou em outros órgãos. Esta conclusão é coerente com o que foi observado nos poucos casos de intoxicação aguda descritos na literatura desde que o DDT passou a ser usado em larga escala em 1946.

## **IX – RECOMENDAÇÕES**

1. O grupo estudado neste trabalho corresponde a uma pequena parte dos milhares de trabalhadores expostos ao DDT em atividades de controle da malária, principalmente na região Amazônica e no Centro-Oeste. Como o DDT não é mais usado no Brasil, estes trabalhadores constituem provavelmente o último grande grupo populacional exposto ocupacionalmente ao DDT no país. Recomendamos a realização de estudos epidemiológicos para investigar associações entre exposição ao DDT e a ocorrência de agravos à saúde, entre os quais alguns tipos de câncer, alterações reprodutivas, endócrinas, hepáticas e neurológicas. Uma vantagem notável neste sentido são os dados disponíveis sobre as concentrações de DDT no sangue destes indivíduos, o que permite uma estimativa quantitativa da exposição.
2. Há ainda poucos dados sobre o impacto ambiental da aplicação (em princípio intradomiciliar) do DDT para controle da malária na região Amazônica. Estudos sobre níveis de DDT no ambiente (solo, sedimento, paredes das casas, *etc*), em alimentos e na biota devem ser realizados. Recomenda-se também investigar a contaminação da população geral residente na área tratada com DDT.
3. Não há tratamento confiável e seguro para acelerar a eliminação do DDT do organismo. Além disso, como constatamos neste trabalho, a eliminação do DDT é bem mais rápida do se supunha anteriormente. Assim sendo, em relação aos indivíduos contaminados, recomenda-se apenas o monitoramento do declínio das concentrações no

sangue ao longo do tempo. Merecem cuidados especiais aqueles indivíduos que ainda apresentam níveis elevados (acima de 300 ppb), particularmente, se forem obesos. Os pacientes nesta situação devem ser orientados a evitar diminuições bruscas do peso corporal.

## **X – REFERÊNCIAS**

Alm H, Tiemann U & Torner H (1996) Influence of organochlorine pesticides on development of mouse embryos in vitro. *Reproductive Toxicology* 10 (4) 321-326.

ATSDR (1994). *Toxicological Profile for 4,4'-DDT , 4-4'-DDE ,4,4'-DDD*. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry -ATSDR- US Public Health Service 1994 Atlanta GA, USA.

Axmon A, Rylander L, Strömberg U & Hagmar L (2000) Miscarriages and stillbirths in women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 73: 204 - 208.

Bates MN, Smith AH & Hopenhayn-Rich C (1992) Arsenic and internal cancers: A review. *American Journal of Epidemiology* 135 (5): 462-476.

Baris D, Zahm SH, Cantor KP & Blair A (1998) Agricultural use of DDT and risk of Non-Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of three case-control studies in the United States. *Occupational and Environmental Medicine* 55 (8): 522-527.

Bouwman H, Cooppan RM, Becker PJ & Ngxongo S (1991<sub>a</sub>) Malaria control and levels of DDT in serum of two populations in Kwazulu. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 33(2):141-155, 1991;

Bouwman H, Cooppan RM, Botha MJ & Becker PJ (1991<sub>b</sub>) Serum levels of DDT and liver function of malaria control personnel. *South Africa Medical Journal*, 79(6):326-329, 1991

Brasil, 1995 – Diretiva Ministério da Agricultura 329, 02/Setembro/1985 . Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 de setembro de 1985, Seção 1, p.12941

Brasil, 1998 – Diretiva Ministério da Saúde 11, 08 de janeiro de 1998 D.O.U, Brasília, DF, 21 de janeiro de 1998, Seção 1 p. 2

Carvalho, W.F “Risk Factors Related With Occupational and Environmental Exposures to Organochlorine Insecticides in the State of Bahia, Brazil” Bol. Oficina Sanit. Panam. 1991, Dec 111 (6) 512-24

Cocco P, Blair A, Congia P, Saba G, Flore C, Eccia MR & Palmas C (1997<sub>a</sub>) Proportional mortality of dichloro-diphenyl-trichloroethano (DDT) workers: a preliminary report. *Archives of Environmental Health* 52 (4): 299 – 303

- Cocco P, Blair A, Congia P, Saba G, Ecça MR & Palmas C (1997<sub>b</sub>) Long-term health effects of the occupational exposure to DDT. A preliminary report. *Annals of the New York Academy of Sciences* 26 (837): 246-256.
- Dale WE, Curley A & Cueto C (1966) Hexane extractable chlorinated insecticides in human blood. *Life Sciences* 5: 47,
- Dale WE, Miles JW & Gaines TB (1970) Quantitative method for determination of DDT and DDT metabolites in blood serum. *Journal of Official Analytical Chemists* 53: 1287-1292.
- Deane, L.M. (1988) Malaria Studies and Control in Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 38:223-30.1.1998
- Delgado IF, Barretto HC, Kussumi TA, Alleluia IB, Baggio CA & Paumgartten FJR (2002) Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of Greater Metropolitan Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 18 (2): 519 – 524.
- Ecobichon DJ (1966) Toxic Effects of Pesticides. In: *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Editors: Curtis D. Klaassen, Mary O. Amdur, John Doull, 5<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill Companies Inc., New York, Saint Louis, San Francisco. p. 643-689.

Ferreira RNC & Dutra RKD (1997) *Diagnóstico da situação dos servidores de Conceição do Araguaia / PA. Relatório de viagem*. Serviço de Medicina Ocupacional, Coordenação de Recursos Humanos, Departamento de Administração, FUNASA-MS, Brasília, março de 1997, 18 p.

FNS Fundação Nacional de Saúde (1997) [Comunicação da proibição do uso de DDT] *Ofício circular No. 164 CCDTV/DEOPE, FNS, Ministério da Saúde*, de 21 de Março de 1997.

Gauthier JM, Dubeau H & Rassart E (1999) Induction of micronuclei in vitro by organochlorine compounds in beluga whale skin fibroblasts. *Mutation Research* 439 (1): 87-95.

Gonçalves, F.M – Dissertação de Mestrado “Estudo clinico-epidemiológico de trabalhadores de campanha de Saúde Pública expostos cronicamente a inseticidas- SUCEN – São José do Rio Preto, SP” F.M de Ribeirão Preto, USP, 1991

Guardino X, Serra C, Obiols J, Rosell MG, Berenguer MJ, Lopez F & Brosa J (1996) Determination of DDT and related compounds in blood samples from agricultural workers. *Journal of Chromatography A* 719 (1): 141-147.

Harrison GA (1978) *Mosquitoes Malaria and Man: A History of the Hostilities since 1880*. Publicado por E.P. Dutton, New York, 314 pp.



Hayes Jr., WJ "Pesticides Studied in Man" Williams & Wilkins, Baltimore, 1982, p.672.

Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K & Waag KL (2000) Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes ? *European Journal of Pediatric Surgery* 10 (5): 304-309.

Houk VS & DeMarini DM (1987) Induction of prophage lambda by chlorinated pesticides. *Mutation Research* 182 (4): 193-201.

Hovinga ME, Sowers M & Humprey HE (1992) Historical changes in serum PCB and DDT levels in a environmentally-exposed cohort. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 22 (4): 362-366.

IARC, International Agency for Research on Cancer *DDT and Associated Compounds*, *IARC Monographs* volume 53, p.179-248, 1991  
Occupational Exposures in Insecticide Application of Some Pesticides

Kashyap R, Iyer LR, Singh MM & Kashyap SK (1993) Evaluation of human exposure to the persistent insecticides DDT and HCH in Ahmedabad, India. *Journal of Analytical Toxicology* 17 (4): 211 – 214.

Kim M & Dubin N (1996) Sample size and study design considerations for half-life studies. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 30: 423-429.

- Khudoley VV, Mizgireuv I & Pliss GB (1987) The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with *Salmonella typhimurium* assays: testing of 126 compounds. *Arch Geschwulstforsch* 57 (6): 453-462.
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL & Wilcox AJ (2002) Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *American Journal of Epidemiology* 155 (4): 313-322.
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H & Brock JW (2001) Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 358 (9294): 110 – 114.
- Lopez-Carrillo L, Blair A, Lopez-Cervantes M, Cebrian M, Rueda C, Reyes R, Mohar A & Bravo J (1997) Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Cancer Research*, 57 (17): 3728-3732.
- Marques, A.C (1987) Human migration and the Spread of Malaria in Brazil *Parasitology Today* 3:166 – 170, 1987
- McCann J, Chol E, Yamasaki E & Ames BN (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. USA 72: 5135-5139

McCann J & Ames BN (1976) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals: Discussion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. USA 73: 950-954.

McLachlan JA & Dixon RL (1972) Gonadal function in mice exposed prenatally to *pp* DDT. *Toxicology and Applied Pharmacology* 22: 327.

Ministério do Trabalho Norma Regulamentadora NR-7, 1983  
Portaria nº 12 06/06/1983 – Secretaria de Segurança e Medicina do Trabalho  
D.O.U, Brasília, DF 14/06/1983

Mendonça GA, Eluf-Neto J, Andrada-Serpa MJ, Carmo PA, Barretto HH, Inomata ON & Kussumi TA (1999) Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *International Journal of Cancer* 83 (5): 596-600.

Minelli, E.V; Ribeiro, M.L (1996) DDT and HCH Residues in Blood Serum of Malaria Control Sprayers. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1996, Nov; 57 (5) 691-6

Mussalo-Rauhamaa H (1991) Partitioning and levels of neutral organochlorine compounds in human serum, blood cells, and adipose and liver tissue. *Science of Total Environment* 103 (2-3): 159-175.

Neto EB, De-Sousa LML, Alves EC & Vasconcellos W (1997) *Relatório das atividades médicas realizadas no Distrito Sanitário de Conceição do Araguaia – PA.* Ministério da Saúde – FNS, Conceição do Araguaia, 3 de junho de 1997, 20 p.

Paumgartten FJR, Delgado IF, Oliveira ES, Alleluia IB, Barretto HHC & Kussumi TA (1998) Levels of organochlorine pesticides in the blood serum of agricultural workers from Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 14 (sup.3): 33-39.

Paumgartten FJR, Ferreira CP, Kotaka ET, Nunes FP, Da-Silva PC, Ferreira RNC & Da-Cruz RH (2002) *Grupo de Trabalho de Especialistas em Toxicologia -FUNASA. Relatório Final*. Brasília D.F., 16 p.

Phillips DL (1989) Propagation of error and bias in half-life estimates based on two measurements. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 18: 508-514.

Poncelet AN (1998) An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. *American Family Physician*, American Academy of Family Physicians. February 15, 1998. <http://www.aafp.org/afp/980215ap/poncelet.html>

Ratcliffe DA (1967) Decrease in eggshell weight in certain birds of prey. *Nature* 215: 208-210.

Saunders DS & Harper C (1994) Pesticides In: *Principles and Methods of Toxicology*. Editor: A Wallace Hayes, Raven Press Ltd, New York, p. 389 -415.

Saxena MC, Siddiqui MJK, Barghava AK, Murti CRK & Kutty D (1981) Placental transfer of pesticides in humans. *Archives of Toxicology* 48: 127 – 134.

Sawyer, D (1993) Economic and Social Consequences of Malaria in New Colonization Projects in Brazil. *Social Sciences and Medicine*: 37;1131-6

Siddiqui MK, Saxena MC, Mishra UK, Murti CR & Nag D (1981) Long term occupational exposure to DDT. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 48 (3): 301-308.

Shirasu Y, Moriya M, Kato K, Furuhashi A & Kada T (1976) Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mutation Research* 40: 19-30.

Tordoir WF & van Sittert NJ (1994) Organochlorines. *Toxicology* 91: 51-57.

Torres JPM, Pfeiffer WC, Markowitz S, Pause R, Malm, O & Japenga J (2002) Dichlorodiphenyltrichloroethane in soil, river sediment, and fish in the Amazon in Brazil. *Environmental Research Section A*, 88: 134-139.

USEPA (2002) United States Environmental Protection Agency - Environmental Fate and Effects Division, *Pesticide Environmental Fate Summary: p,p'-DDT*; Washington, Estados Unidos da America. <http://www.epa.gov>

Violante FS, Gennari P, Raff GB, Coltelli E, Lev D, Minak Jr G & Tiraferri S (1986) Study of DDT blood level in a group of workers exposed to pesticides. *Archives of Environmental Health* 41 (2): 117-119.

WHO, World Health Organization (1979) DDT and its derivatives. *Environmental Health Criteria Series* 9, Geneva 194 p.

Wolff MS (1999) Organochlorine half-lives (Letter). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 36: 504.

Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N & Toniolo P (2000) Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 9: 271-277.

## RESUMO

### *Exposição ocupacional ao DDT em Atividades de Controle da Malária no Estado do Pará – Um estudo de Caso*

119 trabalhadores (99% homens) do serviço federal de controle da malária, tiveram sua situação médica atual avaliada em 2001, por terem sido ocupacionalmente expostos a DDT técnico entre 1960 e 1997 (media 6,5 anos, intervalo 2 anos-28,3 anos). O objetivo era verificar se a saúde individual dessas pessoas poderia ter sido comprometida em consequência daquela exposição e, ao mesmo tempo, calcular a meia-vida biológica usando determinações de  $\Sigma$ -DDT e p,p'-DDE no soro feitas em 1997, 1998 e 2001. Todos os trabalhadores tiveram seus prontuários funcionais e médicos revisados e realizaram exame médico ocupacional, neurológico clínico, Eletroencefalograma (EEG), Eletromiografia (EMG) e exames de laboratório compreendendo hemograma, glicemia e provas de função hepática e renal. A exposição ocupacional ao DDT foi **estimada** como a dose aplicada diariamente pelo trabalhador, 5 dias/semana e 20 dias/mês (2 gramas de DDT técnico/m<sup>2</sup> borrifado). Os quadros clínicos e neurológicos identificados aparentemente não tinham relação com a exposição ocupacional, interrompida em 1998. Os níveis de DDT e DDE mostraram-se semelhantes aos valores encontrados por outros autores brasileiros e estrangeiros para os trabalhadores expostos à substância. Não foi encontrada correlação entre níveis de DDT e DDE e tempo de exposição, idade e Índice de Massa Corporal (IMC). A meia-vida biológica calculada (media DDT-t 22,6 meses e DDE 29,5 meses) **foi bem mais baixa do que a citada por autores estrangeiros com base em dados da população geral**. Com ressalvas, não foi encontrada correlação entre IMC e meia-vida. São discutidas hipóteses para explicar os achados diferentes dos da literatura internacional citada.

O estudo recomenda que sejam conduzidos investigação epidemiológica abrangente (com dados da população geral) e monitoramento ambiental para DDT e DDE porque as pessoas examinadas continuam vivendo em áreas que foram extensivamente tratadas com o inseticida e portanto, sujeitas a possível exposição ambiental continuada.

## ABSTRACTS

### *Occupational exposure to DDT during Malaria control activities in Para State, Brazil: a case study.*

119 workers (99% men) from the Brazilian malaria control program had their current medical status assessed in 2001. They have been occupationally exposed to technical DDT from 1960 to 1997 (mean 6.5 years ; range 2-28.3 years). The objective was to verify if each individual's general health could have been compromised by that specific exposure and, at the same time, calculate the half-life for total DDT and p,p'-DDE, using 3 available serum determinations (1997, 1998 and 2001) made by the same laboratory and method.

Each individual's medical and functional records were revised and each person had medical and neurological examination plus electroencephalography, electromyography and complete blood count, glycemia, and liver and kidney function biochemical tests. The daily exposure was assumed as being 2 grams of technical DDT per square meter sprayed, 5 days/week, 20 days/month, 10 months/working year.

All clinical and neurological findings had identifiable causes and therefore considered as non-related to DDT exposure.

All sigma-DDT and DDE values were similar to those found for occupationally exposed persons by other Brazilian and foreign investigators. It was not found correlation between DDT and DDE levels and exposure time, age or Body Mass Index (BMI)

The calculated half-life for both total DDT and p,p'-DDE was 22.6 months and 29.5 months respectively, **much less than the ones cited in other papers, based in general population data.** Since the only available BMI data came from the 2001 health assessment, the apparent non-correlation between half-lives and BMI should be regarded with care. Some hypotheses are discussed, trying to explain the diverse findings of the current study, when compared with other published papers.

The final recommendation is that a comprehensive epidemiological investigation and an environmental monitoring for DDT and metabolites must be performed because the persons involved in the current study, still live in the same areas where DDT was extensively sprayed and therefore keep subjected to potential continued environmental exposure.



## APÊNDICE

Exposição Ocupacional ao DDT em atividades do controle da Malária (1997-2001)

Caso	Idade	IMC	Dose total (kg)	DDT total (ppb)			p,p'DDE (ppb)			p,p'-DDT (ppb)			lipídes mg/dL
				97	98	2001	97	98	2001	97	98	2001	
1	37	31,5	2600	183,9	101,2	8,2	117	62,2	8,2	66,6	39	0	679,5
2	38	25,9	4900	5,27	4,11	4,03	4,58	3,44	3,75	0,69	0,67	0,28	520
3	42	24,4	7200	sreg	300,4	3,3	sreg	185,4	3,3	sreg	115	0	510,5
4	37	27,2	3100	265,2	102,7	28	134	55,9	27,2	131,3	46,8	0,8	554
5	38	22,8	3600	142,2	96,1	8,3	59,4	76,2	8,3	82,8	19,9	0	471,5
6	47	22,6	3350	26,5	26,5	14,5	sreg	19,9	12,2	sreg	6,6	2,3	566,5
7	54	24	2950	99	36,7	16	63	20,7	16	36	16	0	505,5
8	38	29	2600	500,2	192	50,5	392	154	28,7	108,3	38	21,8	803
9	60	33,9	1700	236,4	117,9	33,4	182	78,6	31,2	54	39,3	2,2	567
10	50	25	3900	56,4	37,4	3,5	44,8	32,1	3,5	11,6	5,3	0	544,5
11	56	21,7	5400	217,7	124	27,7	181	102,6	27,7	36,3	21,4	0	479,5
12	41	27,9	2100	185,7	55,1	41,4	131	38,8	41,4	54,4	16,3	0	706,5
13	39	24,7	4150	199,9	201,3	71,2	88,6	99	56,7	111,3	102,3	14,5	653,5
14	38	22	2500	198,5	73,1	37,6	129	47,1	32,7	69,4	26	4,9	456
15	35	27,2	sreg	199,7	81	103,2	143	60,4	37,4	56,6	20,6	65,8	1276
16	58	25,3	3050	128	28,8	18,1	94,7	20,2	15	33,3	8,6	3,1	753,5
17	55	29	6200	sreg	396,1	148,9	sreg	273,7	132,6	sreg	117,9	16,3	775
18	36	23,6	5000	262,4	200,5	53,1	177	134,9	44,9	85,5	65,6	8,2	573,5
19	51	22	sreg	205,5	112,5	68,7	136	69,5	56,8	70	43	11,9	1042
20	39	27,2	2700	165,5	152,7	50,1	145	125,4	50,1	21	8,2	0	578
21	49	19,7	2900	164,3	81,9	25,2	113	55,3	25,2	51,8	26,6	0	559
22	49	27,1	sreg	358,7	395	244,7	259	303,2	222	100	91,8	22,7	721
23	44	24,8	3600	729,5	308,7	163,1	514	216,3	140,2	215,7	92,4	22,9	690,5
24	47	26,5	sreg	81,6	73,5	4,5	67,1	60,4	4,5	14,5	13,1	0	543,5
25													

**Exposição Ocupacional ao DDT em atividades do controle da Malária (1997-2001)**

Caso	1/2DDT	1/2DDE	DDEcor	DDE/DDT			TE	TPE	1/2 p,p'DDT
	m	m		97	98	2001			
1	12	14	1,21	0,6	0,6	1	52	100	
2	exc	exc	8,2	0,5	0,5	0,8	98	52	
3	7	8	0,65	sreg	0,6	1	144	40	
4	48	25	4,91	0,5	0,5	1	62	76	
5	12	12	1,76	0,4	0,8	1	72	76	
6	excl	excl	2,15	sreg	0,7	0,8	67	76	
7	22	32	3,17	0,6	0,6	1	59	244	
8	16	14	3,57	0,8	0,8	0,6	52	100	
9	19	22	5,5	0,7	0,6	0,9	340	100	
10	12	13	0,64	0,8	0,9	1	78	136	
11	17	13	5,57	0,8	0,8	1	108	100	
12	29	42	5,86	0,7	0,7	1	42	112	
13	excl	excl	8,68	0,4	0,5	0,8	83	64	
14	24	31	7,17	0,5	0,6	0,9	50	88	
15	excl	excl	2,93	0,7	0,7	0,4	sreg	sreg	
16	22	24	1,99	0,7	0,7	0,8	61	100	
17	28	37	1,71	sreg	0,7	0,9	24	64	
18	22	25	7,83	0,7	0,7	0,8	100	52	
19	36	49	5,45	0,7	0,6	0,9	sreg	sreg	
20	28	32	8,13	0,9	0,8	1	sreg	160	
21	20	26	4,51	0,7	0,7	1	58	100	
22	excl	excl	30,79	0,7	0,8	0,9	95	28	
23	11	32	20,3	0,7	0,7	0,9	72	76	
24	11	12	0,83	0,8	0,8	1	sreg	sreg	
25									

**Exposição Ocupacional ao DDT em atividades do controle da Malária (1997-2001)**

Caso	Idade	IMC	Dose total	DDT total (ppb)			p,p'DDE (ppb)			p,p'-DDT (ppb)			lipides mg/dL
		2001	(kg)	97	98	2001	97	98	2001	97	98	2001	
26	41	26,5	3600	39,2	27,7	15	30,7	25	12,9	8,5	2,7	2,1	743
27	43	28,1	1500	160,7	46	6,5	109	29,9	6,5	51,5	16,1	0	534,5
28	48	25,8	6200	318,6	374,2	31,7	244	284,1	31,7	74,7	90,1	0	578
29	36	23	2600	73,1	61,8	22,6	58,5	49,1	20,4	14,6	12,7	2,2	540
30	37	41,1	6000	111,5	30,2	23,4	17,3	17,3	17,2	94,2	12,9	6,2	933
31	36	21,5	2900	232,7	90,3	3,6	169	63,4	3	63,8	26,9	0,6	464
32	37	25,9	4100	118,3	110,2	21,8	67,3	67,4	16,5	51	42,8	5,3	616,5
33	49	30,8	7400	148,3	98,2	202,5	93,3	57,1	167	55	41,1	35,5	774
34	53	26,5	6950	241	146,9	45	191	108,8	39,8	50	38,1	5,2	698,5
35	51	24,3	3000	165,9	161	31,5	115	118,9	12,6	51,1	42,1	18,9	917,5
36	67	26,9	5500	405,1	274,7	69,6	302	197,3	58,8	103,3	77,4	10,8	769
37	37	24,5	1650	74,9	25,5	8,6	60,2	20,1	8,6	14,7	5,4	0	533,5
38	44	26,2	4100	156,6	91,7	16	104	60,8	15,5	52,6	30,9	0,5	712
39	43	22,1	5200	157,3	48,8	20,5	108	41,6	20,5	49,6	7,2	0	505
40	43	23,7	2900	130	143	51,5	90,7	109,3	46,1	39,3	33,7	5,4	792,5
41	39	27,1	5000	249,4	91	38,8	165	47,8	26,4	84,9	43,2	12,4	800,5
42	46	27,1	5000	229,5	57,8	31,6	141	36,4	29,3	88,1	20,4	2,3	646
43	37	24,1	sreg	189,7	168,8	20	123	96,8	11,3	66,7	72	8,7	740,5
44	39	24,4	3600	344,9	84,7	8,5	177	53,8	8,5	167,8	30,9	0	480,5
45	40	18,5	sreg	sreg	86,3	4,5	sreg	53,5	2,3	sreg	32,8	2,2	635
46	34	22,7	sreg	91,8	57	4,8	72,6	42,8	4,8	19,2	14,2	0	640
47	37	23,9	1350	67,1	43,8	7	58,2	36	4,8	8,9	7,8	2,2	499
48	32	22,6	sreg	49	15,4	12,5	28	10,3	10,3	21	5,1	2,2	722,5
49	46	27,6	6200	368,5	111,1	104,4	2134	78,9	87,9	155	32,2	16,5	807,5
50	63	30,5	1100	243,8	107,2	61,7	139	63,5	48,7	105,3	43,7	13	970

**Exposição Ocupacional ao DDT em atividades do controle da Malária (1997-2001)**

Caso	1/2DDT	1/2DDE	DDEcor	DDE/DDT			TE	TPE	1/2 p,p'DDT
	m	m		97	98	2001			
26	38	41	1,74	0,8	0,9	0,9	72	76	
27	9	14	1,22	1	0,6	1	30	112	
28	excl	excl	5,48	0,8	0,8	1	124	64	
29	29	33	3,77	0,8	0,8	0,9	52	100	
30	excl	excl	1,84	0,2	0,5	0,7	120	64	
31	8	9	0,65	0,7	0,7	0,8	58	100	
32	20	23	2,68	0,6	0,6	0,8	82	64	
33	excl	excl	sreg	0,6	0,6	0,8	148	52	
34	21	44	5,7	0,8	0,7	0,9	139	184	
35	20	15	1,37	0,7	0,7	0,4	60	100	
36	20	22	7,65	0,7	0,7	0,8	110	480	
37	18	20	1,61	0,8	0,8	1	33	124	
38	15	19	2,18	0,7	0,7	1	82	52	
39	19	24	4,06	0,7	0,9	1	104	88	
40	excl	excl	5,82	0,7	0,8	0,9	58	160	
41	21	23	3,3	0,7	0,5	0,7	100	52	
42	21	28	4,54	0,6	0,6	0,9	100	52	
43	15	14	1,53	0,6	0,6	0,6	72	64	
44	10	12	1,77	0,5	0,6	1	62	76	
45	excl	excl	0,36	sreg	0,6	0,5	sreg	sreg	
46	12	13	0,75	0,8	0,8	1	sreg	sreg	
47	15	14	0,96	0,9	0,8	0,7	27	136	
48	32	47	1,43	0,6	0,7	0,8	sreg	sreg	
49	36	56	10,89	0,6	0,7	0,8	124	64	
50	29	40	5,02	0,6	0,6	0,8	22	136	

Caso	Idade	IMC	Dose total	DDT total (ppb)			p,p`DDE (ppb)			p,p`-DDT (ppb)			lipides
		2001	(kg)	97	98	2001	97	98	2001	97	98	2001	mg/dL
51	46	25,7	7750	321,1	138,2	31,8	168	95,9	29,6	153,4	42,3	2,2	669
52	59	25,3	sreg	133,4	119,7	12,1	97,4	84,4	12,1	36	35,3	0	436
53	41	28,1	2850	74,7	114,5	6,5	46,5	65,8	6,5	27,9	48,7	0	905,5
54	38	sreg	sreg	21,5	23,5	sreg	21,5	16	sreg	0	7,5	sreg	581,5
55	38	24,1	3900	112,2	76,3	5,1	65	76,3	5,1	47,2	0	0	522,5
56	39	26,2	sreg	sreg	368,4	35,7	sreg	155,1	27,9	sreg	213,3	7,8	604
57	33	21,2	2600	113,7	102,4	32,8	91,9	83,4	29,7	21,8	19	3,1	683,5
58	41	sreg	1500	233	86,3	33,7	187	71,7	30,8	46,4	14,6	2,9	1031,5
59	40	29,2	3500	221,6	102,5	73,4	122	66,9	60,5	100,1	35,6	12,9	531
60	55	23,5	sreg	151,8	97,3	23,2	128	85,2	23,2	23,8	12,1	0	513,5
61	54	22	4550	100,9	116,8	55,2	82,9	106,8	50,5	18	10	4,7	815
62	34	22	2500	50,3	55,6	33	50,3	50,1	33	0	5,5	0	550
63	35	28,7	3000	187,6	57,1	67,4	110	27,1	50,8	77,8	30	16,6	865,5
64	36	26,2	sreg	106,4	83,3	23,7	67,4	49,4	20,5	39	33,9	3,2	772,5
65	45	30,8	sreg	347,6	143,1	14,3	288	113,4	14,3	59,4	29,7	0	510
66	49	23,5	2400	87	88,4	104,4	6	57,8	87,9	81	30,6	16,5	709
67	35	33,1	3500	197,2	158,9	37,6	108	79,2	27,7	89,5	79,7	9,9	492,5
68	46	28,8	5600	315,1	111,5	22,8	224	74,4	18,1	91,2	37,1	4,7	643,5
69	47	23,7	4200	198,9	103,8	21,4	179	92,2	21,4	20	11,6	0	473,5
70	34	25,6	5600	112,8	158	99,8	64,3	79,3	81,5	48,5	78,7	18,3	610,5
71	39	27,3	2400	341,3	256,6	117	273	199,7	106,5	68,6	56,9	10,5	903,5
72	41	18,7	7550	50	sreg	15,8	50	sreg	15,8	0	sreg	0	526
73	51	23,9	sreg	sreg	56,7	26,8	sreg	45,3	26,8	sreg	11,4	0	750
74	42	37,2	9500	363,6	198,4	121,7	226	112,3	101	137,2	86,1	20,7	750,5
75													

Caso	1/2DDT	1/2DDE	DDEcor	DDE/DDT			TE	TPE	1/2 p,p'DDT
	m	m		97	98	2001			
51	16	21	4,42	0,5	0,7	0,9	155	52	
52	14	16	2,78	0,7	0,7	1	sreg	sreg	
53	excl	excl	0,72	0,6	0,6	1	57	100	
54	excl	excl	sreg	1	0,7	sreg	sreg	sreg	
55	11	13	0,98	0,6	1	1	78	76	
56	excl	excl	4,62	sreg	0,4	0,8	sreg	sreg	
57	27	30	4,35	0,8	0,8	0,9	52	120	
58	20	22	30,6	0,8	0,8	0,9	30	196	
59	38	63	11,39	0,5	0,7	0,8	70	88	
60	19	21	4,52	0,8	0,9	1	sreg	sreg	
61	excl	excl	6,2	0,8	0,9	0,9	91	268	
62	excl	excl	6	1	0,9	1	50	112	
63	excl	excl	5,87	0,6	0,5	0,8	60	100	
64	23	30	2,65	0,6	0,6	0,9	100	52	
65	11	12	2,8	0,8	0,8	1	sreg	sreg	
66	excl	excl	12,4	0,1	0,7	0,8	48	172	
67	21	26	5,62	0,1,	0,5	0,7	70	88	
68	14	15	2,81	0,7	0,7	0,8	112	76	
69	16	17	4,52	0,9	0,9	1	84	172	
70	excl	excl	13,35	0,6	0,5	0,8	112	28	
71	33	39	11,79	0,8	0,8	0,9	48	sreg	
72	excl	excl	30	1	sreg	1	151	52	
73	excl	excl	3,57	sreg	0,8	1	sreg	sreg	
74	36	55	13,46	0,6	0,6	0,8	90	64	
75									

**Exposição Ocupacional ao DDT em atividades do controle da Malária (1997-2001)**

Caso	Idade	IMC	Dose total	DDT total (ppb)			p,p`DDE (ppb)			p,p`-DDT (ppb)			lipides mg/dL
		2001	(kg)	97	98	2001	97	98	2001	97	98	2001	
76	35	25,9	3500	94,3	72,6	18	51,8	41,9	14,1	42,5	30,7	3,9	547,5
77	37	31	1800	222,1	109,6	64,4	176	86,5	58,3	45,2	23,1	6,1	1256,5
78	42	26,4	1600	136,4	139,2	27,3	107	101	24,1	29,7	38,2	3,2	712
79	38	26,6	3700	118,8	165,4	24	74,7	114	24	44,1	51,4	0	538
80	41	30,9	6400	239,6	127,6	39,9	31,7	83,8	31,7	207,9	43,8	8,2	776
81	48	26,6	3500	151	262	54,8	75,5	135,9	43,2	75,5	126,1	11,6	874
82	40	28,6	sreg	205,4	86,1	32	114	49,8	19,4	91,1	36,3	12,6	781,5
83	37	24,5	4000	sreg	120,9	39,8	sreg	77,3	34,7	sreg	43,6	5,1	798
84	35	27,4	2850	63,5	50,1	9,4	50,8	41,5	9,4	12,7	8,6	0	619
85	52	24,7	11750	333,9	132,9	85,2	253	100,6	73,9	80,7	32,3	11,3	835
86	47	26,5	3500	98,8	36,2	182,2	65,8	25,4	15,6	33	10,8	166,6	916
87	40	25,7	3000	295,3	119	118,6	238	88,2	107,7	57,3	30,8	10,9	639,5
88	42	33,5	1900	168,2	113,3	32,7	125	79,1	27,5	43,4	34,2	5,2	1154
89	34	23,7	sreg	224,9	178,8	73,4	171	133,3	65,4	52,9	45,5	8	706
90	50	23,9	sreg	sreg	301,2	11,4	sreg	147,3	11,4	sreg	153,9	0	533
91	38	24,5	3900	109,6	54,8	51,4	94,2	44,4	32,6	15,4	10,4	18,8	572,5
92	sreg	22,6	9400	171,8	190,7	16,7	127	150,5	16,7	45	40,2	0	770,5
93	40	26	3600	459	171	59,5	378	138	57,9	81,5	33	1,6	816
94	65	31,5	16250	194,1	110,5	87	158	88,1	57,9	36	22,4	29,1	601
95	34	24,6	3500	401,6	215,9	65,9	239	125,3	54,2	162,3	90,6	11,7	497
96	32	sreg	sreg	3840	479,1	15,5	120	sreg	8,1	3720	sreg	7,4	537
97	35	22,2	sreg	sreg	148,5	16,2	sreg	93,6	16,2	sreg	123,3	0	657,5
98	46	26,2	6900	155,7	117,1	10,4	103	78,5	10,4	53	38,6	0	626
99	57	23,6	5200	150,8	143,8	67,1	130	47,1	62,3	21	96,7	4,8	622,5
100	48	23,6	11300	348,9	218,7	70,8	250	159,7	64,6	99,2	59	6,2	683,5

Caso	1/2DDT	1/2DDE	DDEcor	DDE/DDT			TE	TPE	1/2 p,p'DDT
	m	m		97	98	2001	m	m	
76	21	27	2,58	0,5	0,6	0,8	70	sreg	
77	32	37	4,64	0,8	0,8	0,9	36	28	
78	excl	excl	3,38	0,8	0,7	0,9	32	124	
79	excl	excl	4,46	0,6	0,7	1	74	124	
80	20	113	4,09	0,1	0,7	0,8	128	76	
81	excl	excl	4,94	0,5	0,5	0,8	70	64	
82	21	22	2,48	0,6	0,6	0,6	sreg	sreg	
83	32	44	4,35	sreg	0,6	0,9	80	52	
84	18	20	1,52	0,8	0,8	1	57	100	
85	30	34	8,85	0,8	0,8	0,9	235	64	
86	excl	excl	1,69	0,6	0,7	0,08	70	88	
87	excl	excl	16,84	0,8	0,7	0,9	60	88	
88	22	24	2,38	0,7	0,7	0,8	38	64	
89	31	37	9,2	0,7	0,7	0,8	sreg	sreg	
90	11	14	2,14	sreg	0,5	1	sreg	sreg	
91	60	39	5,69	0,9	0,8	0,6	78	76	
92	excl	excl	2,17	0,7	0,8	1	88	88	
93	19	21	7,1	0,8	0,8	1	72	76	
94	52	40	13,21	0,8	0,8	0,7	325	52	
95	20	25	10,91	0,6	0,6	0,8	70	64	
96	6,1	11,1	sreg	0,03	sreg	0,5	sreg	sreg	
97	16	20	2,46	sreg	0,6	1	sreg	sreg	
98	13	15	1,66	0,7	0,7	1	138	64	
99	41	76	10,01	0,9	0,3	0,9	104	220	
100	23	27	9,45	0,7	0,7	0,9	226	52	



**Exposição Ocupacional ao DDT em atividades do controle da Malária (1997-2001)**

Caso	Idade	IMC	Dose total (kg)	DDT total (ppb)			p,p`DDE (ppb)			p,p`-DDT (ppb)			lipides mg/dL
				97	98	2001	97	98	2001	97	98	2001	
101	40	sreg	4100	194,2	99,4	54,2	122	62	44,9	72	37,4	9,3	763
102	43	24,4	3500	280,5	110,8	95,6	210	79,7	84,6	70,1	31,1	11	742
103	56	26,1	8350	259,4	125,7	54	194	92,4	52,4	65,7	33,3	1,6	507,5
104	40	29,3	3100	222,4	73,1	65,8	132	47,1	41,5	90,9	26	24,3	686
105	31	26	sreg	543,1	sreg	87,7	389	sreg	83,8	154,3	sreg	3,9	542
106	43	27,5	3700	316,3	64,8	39,1	147	58,8	30	169,1	6	9,1	855
107	49	37,3	sreg	sreg	116,7	83	sreg	80,6	68,2	sreg	36,1	14,8	578
108	35	28,5	1100	140,1	110,5	6,1	94,2	88,1	6,1	45,9	22,4	0	1154,5
109	52	25,4	5200	89,3	78,6	27,2	86,9	62,5	27,2	2,4	16,1	0	762,5
110	44	30,3	sreg	67,9	106,6	357,9	37,7	69,4	21,5	32	37,2	336,4	1433
111	39	24,1	1000	224	103	29,3	136	71,7	25,6	88,5	31,3	3,7	164,5
112	52	35,3	6750	271,9	311,5	194,2	207	217,1	174	65,1	104,7	20,2	1012
113	56	25,1	sreg	65,4	sreg	sreg	47,4	sreg	sreg	18	sreg	sreg	358,5
114	38	27,3	4100	50,7	130,5	63,2	29,7	74	53,2	21	5,65	10	937
115	41	32,2	4400	152,6	155,6	23,1	93,7	92,7	20,6	58,9	62,9	2,5	713
116	36	24,7	3900	195,9	124,1	66,4	115	73,9	55,3	81,3	50,2	11,1	607,5
117	37	28,5	2600	160,4	157,3	29,7	120	113,9	26,6	40,2	43,4	3,1	731
118	37	28,7	3600	243,8	141,2	34,5	182	94,8	34,5	61,4	46,4	0	734
119	51	33,3	5550	80,4	39,1	7,9	64,3	26,7	7,9	16,1	12,4	0	637,5
120	44	24,7	5500	396,1	47,7	62,8	294	39	57,1	102,1	87	5,7	680,5
121	33	21,8	3100	502,6	189,9	138,8	379	15,2	126,6	123,8	174,7	12,2	417

Caso	1/2DDT	1/2DDE	DDEcor	DDE/DDT			TE	TPE	1/2 p,p'DDT
	m	m		97	98	2001			
	m	m	ppm	97	98	2001	m	m	
101	31	41	5,88	0,6	0,6	0,8	82	64	
102	41	53	11,4	0,8	0,7	0,9	70	40	
103	24	30	10,35	0,7	0,7	0,9	167	64	
104	sreg	sreg	6,05	0,6	0,6	0,6	62	88	
105	sreg	sreg	15,46	0,7	sreg	1	sreg	sreg	
106	20	25	3,5	0,5	0,9	0,8	74	76	
107	13	1	11,8	sreg	0,7	0,8	sreg	sreg	
108	11	12	0,53	0,7	0,8	1	22	136	
109	29	31	3,57	1	0,8	1	104	88	
110	22	44	1,5	0,5	0,6	0,1	sreg	sreg	****
111	18	22	15,56	0,6	0,7	0,9	20	88	
112	87	175	17,19	0,8	0,7	0,9	135	76	****
113	excl	excl	sreg	0,7	sreg	sreg	sreg	sreg	
114	excl	excl	5,58	0,6	0,6	0,8	82	64	
115	17	22	2,89	0,6	0,6	0,9	88	64	
116	35	55	9,1	0,6	0,6	0,8	78	76	
117	20	22	3,64	0,7	0,7	0,9	52	100	
118	18	22	3,62	0,7	0,7	1	72	76	
119	16	18	1,24	0,8	0,7	1	11	52	
120	19	22	sreg	0,7	0,8	0,9	111	52	
121	33	32	30,36	0,8	0,1	0,9	62	88	