



MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Escola Nacional de Saúde Pública
Mestrado em Saúde Pública
Sub-área de Vigilância em Saúde

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E
BIOQUÍMICAS EM POPULAÇÃO EXPOSTA A RESÍDUOS DE
PESTICIDAS ORGANOCORADOS: INQUÉRITO NA CIDADE
DOS MENINOS, MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS, 2004**

por

Mariza Grimmer de Almeida Rondon

Orientadores:

Prof. Dr. Sérgio Koifman

Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman

Rio de Janeiro / RJ, 3 de julho de 2006

MARIZA GRIMMER DE ALMEIDA RONDON

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E
BIOQUÍMICAS EM POPULAÇÃO EXPOSTA A RESÍDUOS DE
PESTICIDAS ORGANOCLORADOS: INQUÉRITO NA CIDADE
DOS MENINOS, MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS, 2004**

*Dissertação apresentada à Escola Nacional de
Saúde Pública como pré-requisito para
obtenção do título de Mestre em Saúde Pública,
área de concentração em Vigilância em Saúde,
sob a orientação do Prof. Dr. Sérgio Koifman e
Co-Orientação da Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge
Koifman.*

Para :
Meus pais - Orlando (in memoriam) e Lêda;
Meus filhos - Fernando, Ana Luiza e Mariana.

AGRADECIMENTOS:

Ao Ilmo Dr. Gilson Cantarino O'Dwyer, Secretário Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, à Ilma Dra. Alcione Athayde, Subsecretária de Assistência à Saúde, ao Ilmo Dr. Aloysio Ribeiro de Araújo Neto, Diretor do Centro de Vigilância Epidemiológica, pelo apoio que sempre me deram, e pela confiança em mim depositada.

À equipe da Coordenação de Vigilância de Doenças e Agravos Não-Transmissíveis, em especial aos colegas do Programa de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco de Câncer e à colega e amiga Márcia Teixeira por terem me acompanhado e estimulado nesta trajetória.

Aos profissionais de Vigilância da Saúde Ambiental do Ministério da Saúde (CGVAM/SVS/MS), em especial Alyson Lemos, e da SES, em especial Carlos Américo Azevedo e Aílton Costa Garcia (CVAM/SES), pela ajuda com a bibliografia e mapas.

Aos meus professores e colegas do Mestrado Profissional em Vigilância em Saúde.

A Pedro Henrique Bernardes Rondon, pelo auxílio na revisão dos textos e traduções.

À amiga Lílian Ottero, pelo estímulo e apoio.

"Nós vos pedimos com insistência
Não digam nunca
isso é natural!
Sob o familiar
descubram o insólito
Sob o cotidiano desvelem o inexplicável
Que tudo o que é considerado habitual
Provoque inquietação
Na regra descubram o abuso
E sempre que o abuso for encontrado
Encontrem o remédio".

(Bertold Brecht)

RESUMO

Este é um estudo descritivo exploratório sobre as alterações hematológicas e bioquímicas causadas pela exposição crônica a resíduos de pesticidas organoclorados da população de Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Estado do Rio de Janeiro.

Foi observado aumento da prevalência de anemia, em especial entre os homens, com aumento proporcional ao aumento dos níveis de contaminação, e ao maior número de contaminantes, leucocitose e neutropenia. Em relação às provas de função hepática, houve aumento significativo da γ -GT, em ambos os sexos, com prevalências maiores nas mulheres. As prevalências são também maiores nos indivíduos que declararam não fazer uso de bebidas alcoólicas, independentemente do sexo.

Palavras-Chave:

- Pesticidas
- Inseticidas organoclorados/sangue
- DDT/sangue
- Lindano/sangue
- Exposição ambiental

Limites:

- Humano
- Masculino
- Feminino

ABSTRACT

This is a descriptive-exploratory study about the hematological changes caused by the chronic exposition to residues of organochlorines in the population of Cidade dos Meninos, Duque de Caxias Municipality, Rio de Janeiro State.

The elevation of the prevalence of anemia especially among males was observed, and the height was proportional to the elevation of the levels of neutropenia, and to the greater number of contaminating elements, the leucocytosis and the neutropenia. About hepatic function tests, there was significant heightening of γ -GT, in both sexes, with greater prevalence in females. The prevalence was higher too in the individuals who declared not to make use of alcoholic beverages, regardless of gender.

Key-words:

- DDT
- Lindane
- Pesticides/hazardous
- Organochlororines compounds/blood
- Environmental exposure

Limits:

- Human
- Male
- Female

SUMÁRIO

<i>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</i>	12
<i>1. Introdução</i>	13
<i>2. Antecedentes históricos da contaminação por Hexacloro-hexano (HCH) e DDT na “Cidade dos Meninos”⁴</i>	18
<i>3. Estado da Arte: conhecimento atual sobre efeitos adversos dos pesticidas organoclorados. HCH, DDT e HCB.</i>	25
3.1. Descrição do HCH, do DDT e do HCB:.....	25
3.2. Evolução do conhecimento sobre os efeitos adversos do HCH, do DDT e do HCB:.....	28
<i>4. Justificativa</i>	39
<i>5. Objetivos.</i>	40
5.1. Objetivo geral	40
5.2. Objetivos específicos.....	40
<i>6. Metodologia</i>	41
6.1 Tipo de estudo	41
6.2 Dados primários do inquérito:	41
6.3 População do estudo:	43
6.4 . Variáveis deste estudo	43
6.4.1. Variável de estilo de vida:	43
6.4.2. Variáveis hematológicas e bioquímicas:.....	43
6.5. Análise dos Dados	44
<i>7. Resultados</i>	45
7.1. Alterações Hematológicas	49
7.2. Alterações da Função Hepática	57
<i>8. Discussão</i>	69
<i>9. Considerações Finais</i>	72
<i>ANEXO 1</i>	75
<i>Referências Bibliográficas</i>	83

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa do Município de Duque de Caxias, e sua localização no Estado do Rio de Janeiro.....	15
Figura 2. Mapa do Município de Duque de Caxias.....	16
Figura 3: Foto panorâmica da Cidade dos Meninos.....	17
Figura 4: Plano de amostragem de solo e pasto na área da Cidade dos Meninos.....	21
Figura 5: Mapa da Cidade dos Meninos e das casas e locais contaminados por Pesticidas.....	23
Figura 6: Fotos do processo de remoção de focos secundários.....	24
Figura 7:.....	45
Figura 8:.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Percentual de alterações hematológicas e da função hepática na população de Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, 2006.....	48
Tabela 2: Percentual de indivíduos com alterações de exames hematológicos, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2006 α -HCH, β -HCH e γ HCH acima de 20 ng/ml.....	51
Tabela 2.1: Distribuição de níveis plasmáticos de contagem de hemácias, leucócitos e neutrófilos, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2006, em indivíduos contaminados por α -HCH, β -HCH e γ -HCH (acima de 20 ng/ml).....	52
Tabela 3: Percentual de indivíduos com alterações de exames hematológicos, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2006, p-p'-DDE, p-p'-DDD, o-p'-DDT e p-p'-DDT > 20 ng/ml.....	54
Tabela 3.1: Distribuição de níveis plasmáticos de hemácias, leucócitos e neutrófilos em indivíduos contaminados por p-p'-DDE, p-p'-DDD > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004.....	55
Tabela 3.2: Distribuição de níveis plasmáticos de hemácias, leucócitos e neutrófilos em indivíduos contaminados por o-p'-DDT e p-p'-DDT > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004.....	56

Tabela 4: Percentual de alterações na contagem de hemácias, leucócitos e neutrófilos em indivíduos contaminados por HCB acima de 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004	59
Tabela 4.1: Distribuição dos níveis plasmáticos de contagem de hemácias, leucócitos e neutrófilos em indivíduos contaminados por HCB acima de 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004.....	60
Tabela 5: Percentual de alterações de exames de função hepática em indivíduos contaminados por α -HCH, β -HCH e γ -HCH acima de 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004.....	61
Tabela 5.1: Distribuição de níveis plasmáticos de exames de função hepática em indivíduos contaminados por α -HCH, β -HCH e γ -HCH acima de 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004	62
Tabela 6: Alterações de exames de função hepática em indivíduos contaminados por p-p'-DDE, p-p'-DDD, o-p'-DDT e p-p'-DDT > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004	63
Tabela 6.1: Distribuição de níveis plasmáticos de exames de função hepática em indivíduos contaminados por p-p'-DDE, p-p'-DDD > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004.....	64
Tabela 6.2: Distribuição de níveis plasmáticos de exames de função hepática em indivíduos contaminados por o-p'-DDT e p-p'-DDT > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004.....	65
Tabela 7: Percentual de alterações de exames de função hepática em indivíduos contaminados por HCB >20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004.....	66
Tabela 7.1: Distribuição de níveis plasmáticos de exames de função hepática em indivíduos contaminados por HCB >20 ng/ml, Cidade os Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004	67
Tabela 8: Dosagem de γ -GT em homens segundo consumo de bebida alcoólica, Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, RJ, 2004.....	68
Tabela 9: Dosagem de γ -GT em mulheres segundo consumo de bebida alcoólica, Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, RJ, 2004.	68

ANEXO 1	75
Quadro 1: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1972-1989.	75
Quadro 2: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1990-1994.	76
Quadro 3: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1994-1997.	77
Quadro 4: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1998-1999.	78
Quadro 5: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1999-2001.	79
Quadro 6: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 2001 - 2002.	80
Quadro 7: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 2002 - 2003.	81
Quadro 8: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 2003 - 2004.	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

POPs: Poluentes organoclorados persistentes

HCH: Hexaclorociclohexano

DDT: Dicloro-difenil-tricloroetano

p-p'-DDE: p-p'-Dicloro-difenil-dicloroetileno

p-p'-DDD: p-p'- Dicloro-difenil-dicloroetano

HCB: Hexaclorobenzeno

MS: Ministério da Saúde

OMS/WHO: Organização Mundial de Saúde /World Health Organization

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde

ALT: Alanina-aminotransferase

TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica

AST: Aspartato-aminotransferase

TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética

GGT (γ -GT): Gama-glutamiltransferase

TSH: Tireotrofina (Hormônio Estimulante da Tireóide)

T₄: Tiroxina

anti-TPO: anti-Tireóide-peroxidase

HDL: *high-density lipoprotein cholesterol* – Colesterol – lipoproteína de alta densidade

LDL: *low-density lipoprotein cholesterol* – Colesterol – lipoproteína de baixa densidade

1. Introdução

Chegamos ao século XXI sem ter cumprido a Agenda de Alma-Ata, que preconizava “Saúde para todos no ano 2000”. Lamentavelmente, este marco conceitual foi extremamente mal interpretado e distorcido desde sua adoção por quase todos os países do mundo que participaram da Conferência Internacional sobre Atenção Primária de Saúde, em 1978, em Alma-Ata, Cazaquistão. Não foi adequadamente compreendido que saúde é um processo complexo, que envolve aspectos sociais e políticos, nos quais há que se tomar decisões de Estado, multi-setoriais. É responsabilidade de todos e para todos, num processo participativo. Segundo Tejada de Rivero¹, as condições que deram origem às metas e estratégias sociais e políticas de “Saúde para todos” e de “atenção primária em saúde” persistem e estão mais graves. A pobreza tem aumentado e os escassos recursos são usados de maneira errada e injusta. Predomina, porém, a confusão de saúde com atenção médica curativa.

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde², a atenção primária ambiental é “uma estratégia preventiva de ação ambiental que reconhece o direito do ser humano de viver em ambiente saudável e de conhecer os riscos ambientais à sua saúde”. Define ao mesmo tempo responsabilidades e deveres quanto à proteção, conservação e recuperação do ambiente e da saúde.

Cerda², do Instituto de Economia Política (IPE) do Chile, definiu a Atenção Primária Ambiental (APA), termo que foi utilizado a primeira vez na Itália, por Borrini², como uma estratégia para a proteção do meio ambiente, enfatizando o bem-estar das comunidades humanas, ligada com a saúde do ambiente. A APA associa os objetivos de saúde para todos à saúde total para o meio ambiente.

Assim, vemos a preocupação de organismos internacionais em ampliar o conceito de saúde, buscando o desenvolvimento sustentável, com a participação fundamental da população, empoderada pela ampliação do conhecimento de sua situação, sendo agente fundamental no processo de transformação e mudança, propiciando a ampliação do grau de comprometimento das instituições e organizações para o desenvolvimento sustentável, humano e solidário, a partir do olhar da saúde.

A industrialização acelerada dos países em desenvolvimento levou a práticas que vieram a se mostrar de grande risco para as populações. Os riscos decorrentes de decisões impostas vários anos antes são riscos involuntários, maiores do que os riscos assumidos voluntariamente³. Em termos ambientais, a solução de problemas em um

determinado momento pode ser o próprio problema em outro, o que ressalta a importância de que novos produtos sejam avaliados corretamente.

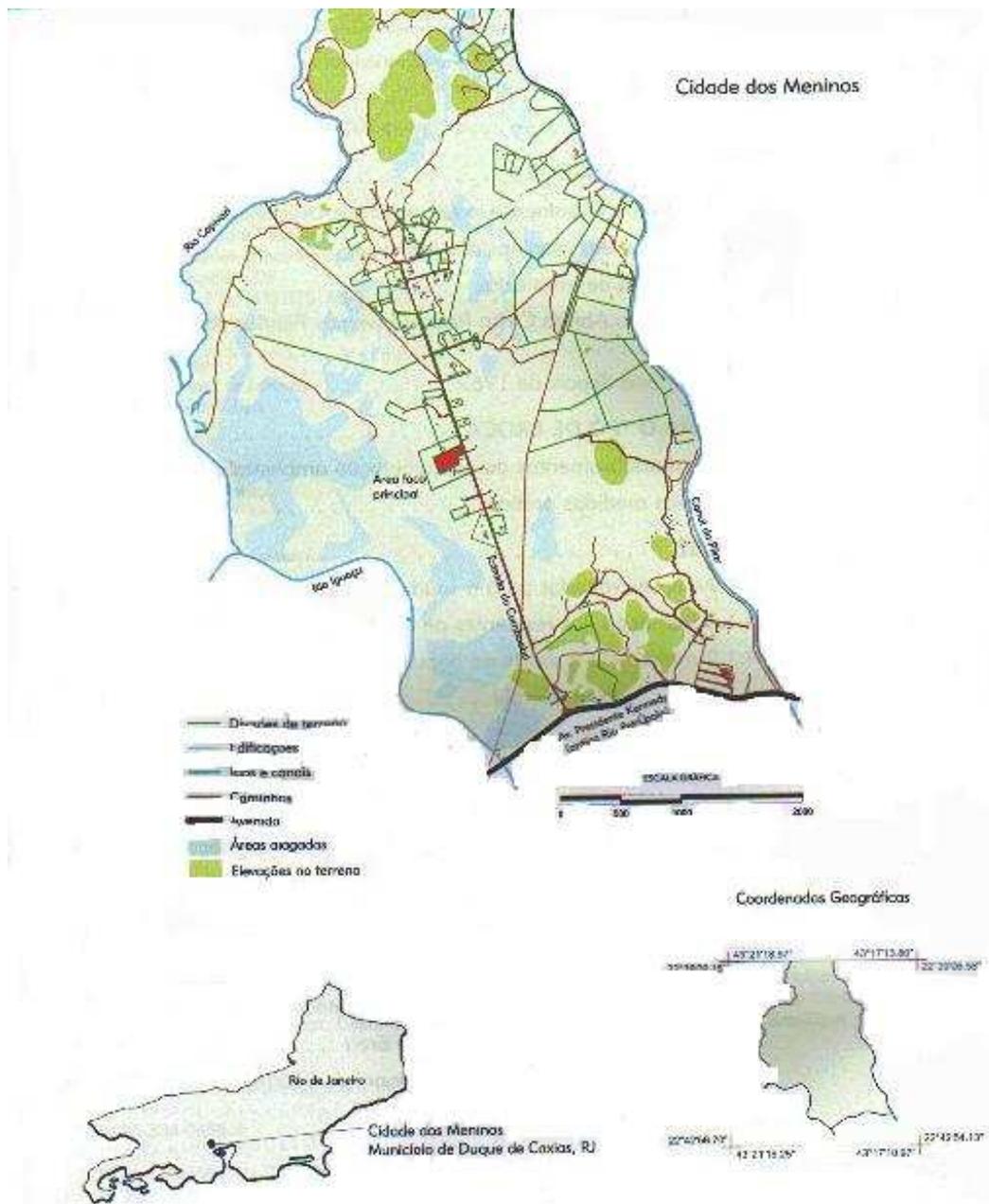
É o caso do uso dos pesticidas organoclorados, largamente utilizados nas décadas de 40 a 60, seja na agroindústria, seja no controle de vetores (mosquitos transmissores) da malária, febre amarela e do “barbeiro”, no caso da doença de Chagas (MS, 2004⁴). Até o lançamento do livro “Primavera Silenciosa”, em 1962, da bióloga e eco-ambientalista Rachel Carson⁵, os organoclorados eram considerados produtos excelentes para combater pragas e insetos, ajudando na redução de doenças e aumentando a produtividade agrícola. Entre aqueles aplicados no combate às pragas sobressaía-se o DDT. Hoje ele está banido graças à Convenção sobre Poluentes Orgânicos Persistentes (POPS) de Estocolmo⁶ firmada por 90 países em 1995, inclusive o Brasil⁷.

Hoje temos um cenário menos inóspito, com a oficialização em 2002, pelo Ministério da Saúde, do Grupo de Trabalho sobre Atenção Primária Ambiental e Agenda 21 Local no SUS, no âmbito da Comissão Permanente de Saúde Ambiental do Ministério da Saúde – COPESA, tendo como sigla - GT APRIMA e Agenda 21 Local no SUS, que tem como principal função assessorar o Ministério da Saúde na construção da política de saúde ambiental⁸, e a instituição do GT 69⁹, sob recomendação do Comitê Assessor¹⁰ na condução do caso Cidade dos Meninos.

Diferentes comunidades no mundo e no Brasil foram contaminadas por organoclorados. Dentre elas sobressaiu-se a “Cidade dos Meninos”, no município de Duque de Caxias, Estado do Rio de Janeiro, que tem sido objeto de vários estudos (Figuras 1, 2 e 3). Lá foram encontrados, principalmente:

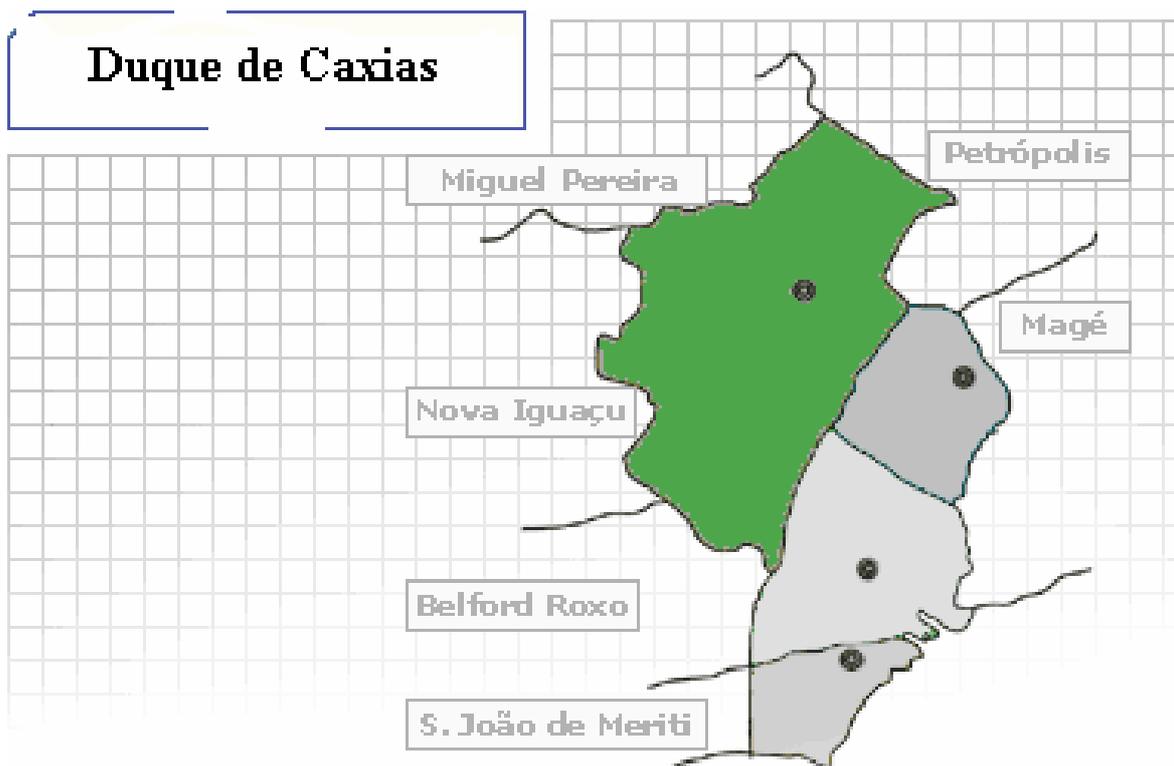
- O Hexaclorociclohexano – HCH
- O DDT
- O HCB

Figura 1. Mapa do Município de Duque de Caxias, e sua localização no Estado do Rio de Janeiro.



Fonte: MS⁴

Figura 2. Mapa do Município de Duque de Caxias.



Distritos, de baixo para cima:

Duque de Caxias ▼

Campos Elíseos ▼

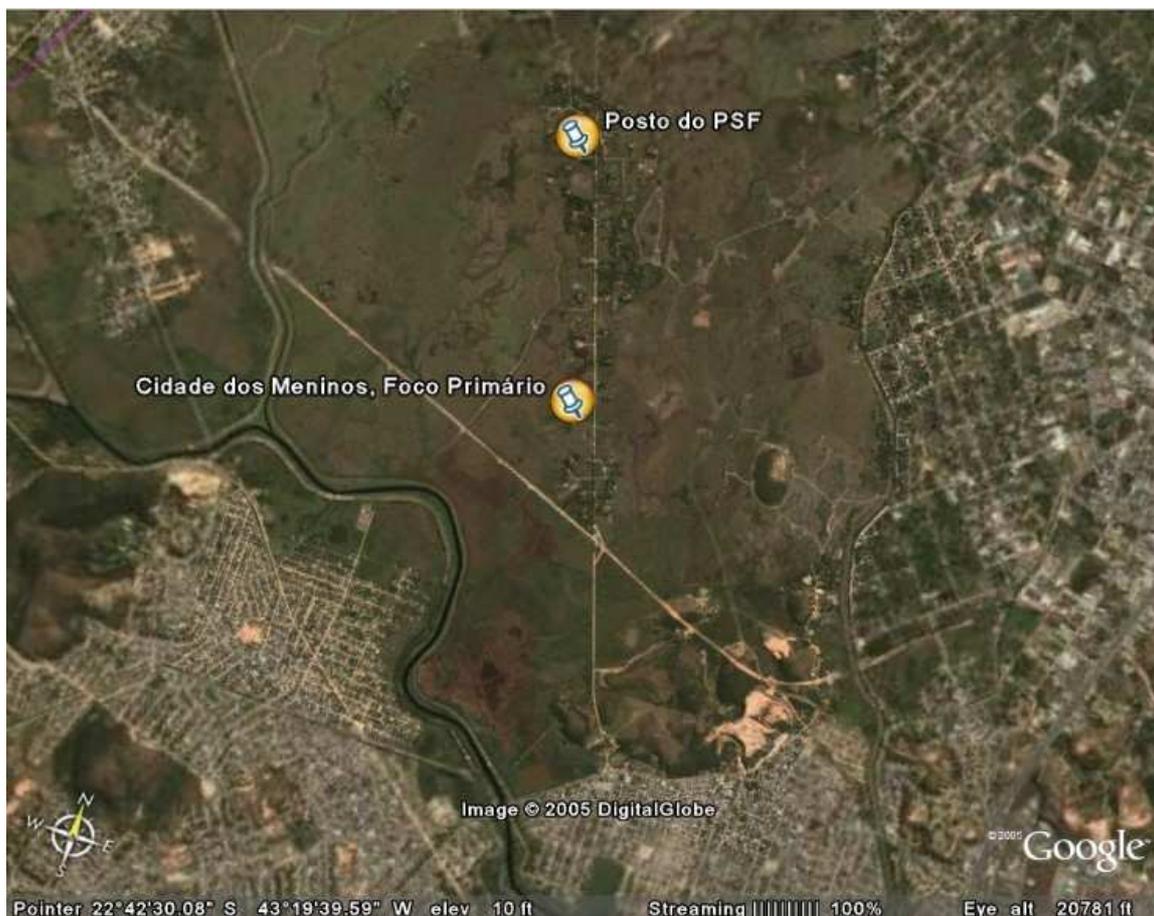
Imbariê ▼

Xerém ▼



Fonte: Prefeitura Municipal de Duque de Caxias¹²

Figura 3: Foto panorâmica da Cidade dos Meninos



Fonte: Google Earth, 2005

2. Antecedentes históricos da contaminação por Hexacloro-hexano (HCH) e DDT na “Cidade dos Meninos”⁴

Uma fábrica para produzir o pesticida hexaclorociclohexano (HCH) em seus graus técnicos (misto de isômeros α , β , γ e δ), pertencente ao antigo Instituto de Malariologia, do então Ministério da Educação e Saúde, localizada na “Cidade dos Meninos”, município de Duque de Caxias¹¹, Estado do Rio de Janeiro, funcionou de 1950 a 1955, quando entra em processo de declínio e é fechada nos anos 60. Parte de sua produção e rejeitos – mistura de várias toneladas – foram deixadas no local sem nenhum tratamento. A ação dos ventos e da chuva, assim como o movimento dos habitantes locais – aproximadamente 1.400 pessoas (incluindo 400 crianças) causaram disseminação deste agente. Amostras de sangue evidenciaram altos níveis de contaminação humana, sendo encontrada a maior concentração (isômero β) em pessoas morando num raio de 100 metros das ruínas da fábrica. Amostras do solo local e do pasto coletadas a distâncias menores do que 100 m da ruína da antiga fábrica mostraram concentrações de isômeros de HCH na ordem de milhares de ppb, evidenciando a alta contaminação do ambiente.¹²

Em 1984 houve o cancelamento, pelo Ministério da Agricultura, de todos os registros do inseticida DDT, e, em 1985, foi proibida a comercialização e uso do HCH e outros organoclorados em atividades agropecuárias, ficando seu uso restrito à Superintendência de Campanhas de Saúde Pública – SUCAM.

De acordo com depoimentos de moradores da Cidade dos Meninos, de 1962 a 1989, o “pó-de-broca”, como a população chamava o HCH, era comercializado nas feiras livremente, usado para combater cupins, ratos e até piolhos, aplicado diretamente na cabeça das crianças.

Após laudo de vistoria feito pela FEEMA, a defesa civil do estado retirou 40 toneladas de HCH, armazenadas na Reduc/Petrobrás. A área onde funcionava a antiga Fábrica de Inseticidas estava completamente abandonada, não havendo nenhuma proteção dos resíduos químicos remanescentes espalhados numa área descampada de cerca de 13mil m². Residências habitadas, hortas, pomares e criação de animais foram encontradas no local, e esta área passou a ser denominada de foco principal de contaminação.

Em 1995 houve a contratação de uma empresa privada para tentar neutralizar a contaminação do solo, e foi espalhado Óxido de cálcio (CaO) em todo o terreno, e revolvida a terra. Isto, além de ineficaz, parece ter liberado compostos voláteis que pioraram a situação.¹³

Isosaari ¹⁴, em 2004, publicou pesquisa experimental sobre modo de descontaminação de sedimentos de solo no Golfo da Finlândia de compostos clorinados manufaturados nos anos 40 a 80. Quando o solo contaminado era misturado com óleo vegetal (óleo de oliva, por exemplo), havia uma dissolução mais eficiente do solo do que usando o método convencional de extração analítica. Quando a mistura do solo contaminado e óleo foi exposta à luz natural do sol sem o passo preliminar de extração, a concentração de dibenzo-p-dioxina policlorinada e dibenzofuran (PCDD/F) diminuiu 48% em um mês. Refere que mais estudos devem ser feitos para otimizar este método. As pesquisas continuam, e talvez este seja um método que possa ser aplicado na Cidade dos Meninos, sem os efeitos colaterais do Óxido de Cálcio (CaO).

De 1999 a 2002 houve a identificação de focos secundários, mostrando que o problema era muito maior, havia sido subestimado, e concluiu-se, no princípio da precaução, que o problema não seria superado com a simples realocação de famílias.

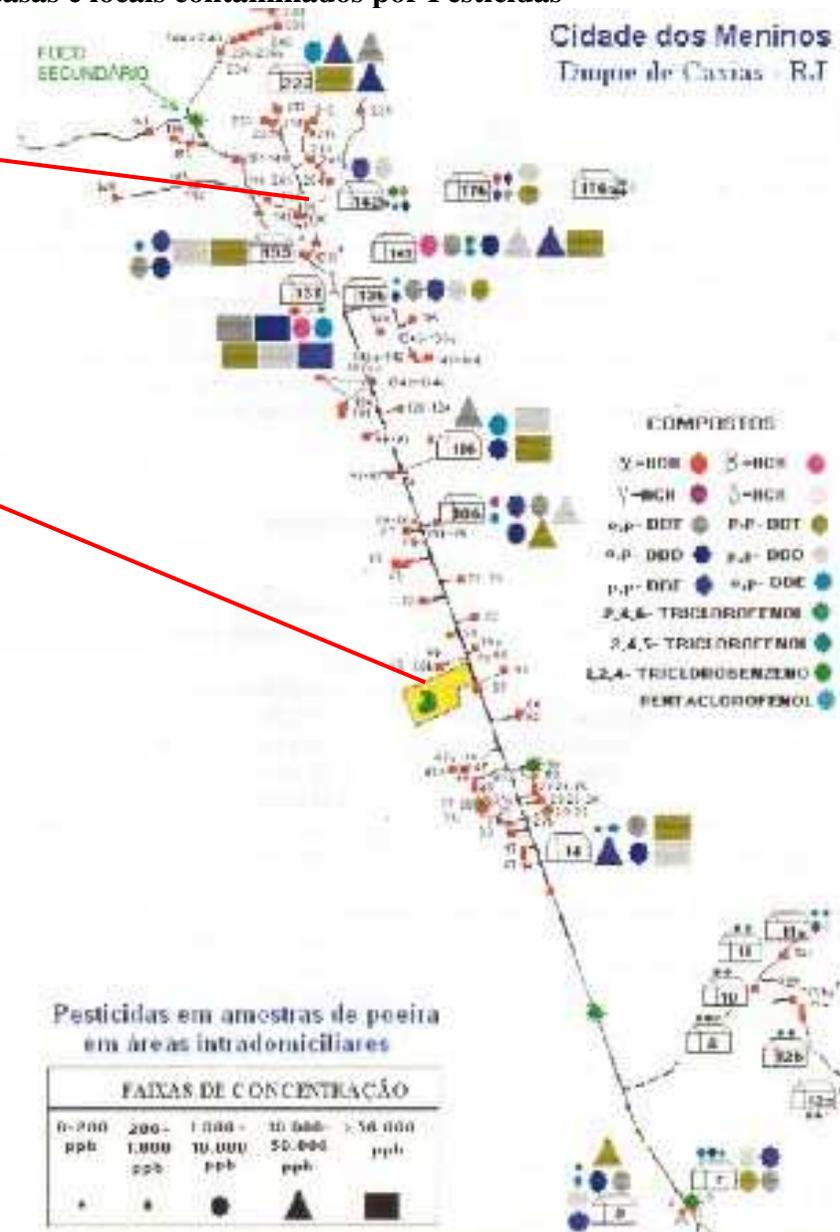
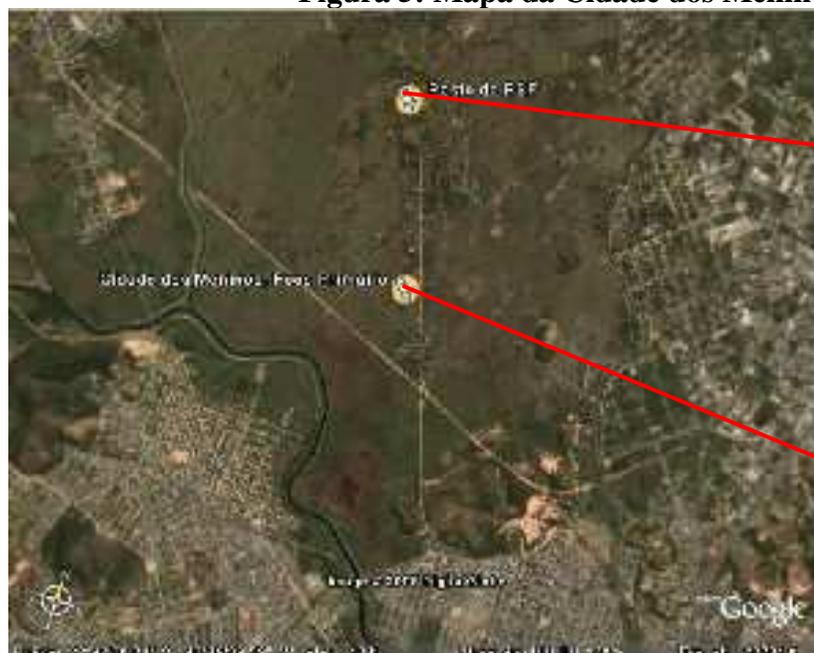
O Ministério da Saúde decidiu adotar medidas focalizando saúde e meio ambiente. Em 2001 foi assinado termo de responsabilidade entre o Ministério da Saúde e a Prefeitura de Duque de Caxias para a transferência de moradores da área focal para casas alugadas fora de Cidade dos Meninos. Além disso, o MS propôs outro estudo para identificar estratégias de acompanhamento da saúde da população no que tange à contaminação, e foi instituída a Comissão Técnica Assessora pela Portaria n^o 896 de 9 de maio de 2002 ¹⁰ para, com base nos dados existentes sobre a contaminação ambiental e exposição humana a resíduos organoclorados na Cidade dos Meninos, e do conhecimento científico sobre os potenciais de risco dessa exposição à saúde humana, fazer recomendações ao Ministério da Saúde quanto às ações a serem desenvolvidas junto à população daquela localidade. O relatório produzido por essa Comissão Técnica recomendou interrupção imediata da exposição aos resíduos organoclorados, por meio da eliminação das rotas identificadas; a proibição do uso da área para fins habitacionais e para produção agropecuária; o acompanhamento da saúde da população exposta de forma sistematizada, a extensão de capacitação específica para a rede básica de saúde em toda a área de influência do pólo petroquímico de Duque de Caxias; a realização de diagnóstico precoce das doenças, visando intervenção na fase inicial das patologias que

fossem identificadas; o funcionamento integrado entre centros de referência clínica, laboratorial e hospitalar e a rede básica de assistência à saúde, o que ainda não está sendo feito de forma regular.

Oliveira et al.¹⁶ descreveram os resultados do estudo de contaminação do solo e pastos na Cidade dos Meninos, mapeando a área contaminada, como é mostrado na Figura 4.

O Ministério da Saúde promoveu várias pesquisas ambientais na Cidade dos Meninos, e a análise toxicológica de poeira intradomiciliar permitiu a confecção de mapa de distribuição das concentrações de resíduos, com a localização de residências amostradas e as faixas de concentrações relativas de pesticidas encontradas¹⁷ (Figura 5), assim como o registro da remoção emergencial de resíduos dos focos secundários (Figura 6).

Figura 5: Mapa da Cidade dos Meninos e das casas e locais contaminados por Pesticidas



Distribuição das concentrações relativas de resíduos de pesticidas em amostras de poeira intradomiciliar, por faixas de concentração, nas residências amostradas.

Fonte: Google Earth e Ministério da Saúde ¹⁵

Figura 6: Fotos do processo de remoção de focos secundários



Foto 1 – Remoção emergencial de resíduos de pesticidas sobre o solo da casa 89



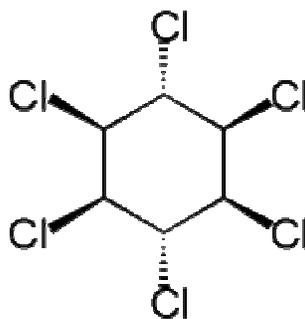
Foto 2 – Remoção emergencial de resíduos de pesticidas na casa 89

Fonte: Ministério da Saúde¹⁶

3. Estado da Arte: conhecimento atual sobre efeitos adversos dos pesticidas organoclorados. HCH, DDT e HCB.

3.1. Descrição do HCH, do DDT e do HCB:

- O Hexaclorociclohexano – HCH ($C_6H_6Cl_6$)



γ -HCH – Lindano

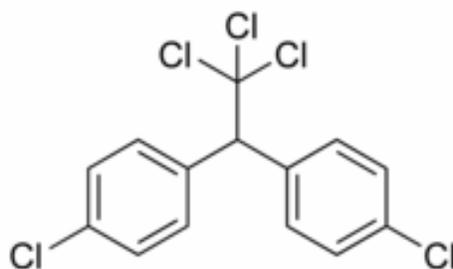
- é uma substância química produzida industrialmente. O hexaclorociclohexano (HCH) quando não purificado (grau técnico), é formado por uma mistura de vários isômeros em percentagens diversas (α , β , γ , δ) e impurezas. O isômero gama (γ), conhecido como Lindano, é uma substância cristalina branca, que pode evaporar no ar como um vapor incolor, sem odor, ou odor fraco ¹⁶, contendo não menos do que 990 g/kg do isômero γ -HCH. Dos isômeros do HCH somente o γ (Lindano) tem propriedades inseticidas. (Oliveira et al. ¹²). O Lindano é um composto organoclorado persistente, que está disperso mundialmente no meio ambiente. O transporte do lindano a longas distâncias é evidenciado por sua presença no Ártico, onde nunca foi usado. A maior parte do lindano presente no meio ambiente está na água, mas grande parte está no solo e sedimentos e alguma quantidade no ar. Ele também pode ser bio-acumulado nos tecidos gordurosos do corpo. ¹⁷

Considera-se que atualmente, a forma de entrada destes organoclorados no organismo humano de pessoas não expostas ocupacionalmente mais comum é a via digestiva, isto é, pela ingestão de alimentos ou água contaminados pelos mesmos, ou pela respiração de ar contaminado no local de trabalho. ^{18, 19, 20} Segundo a *Agency for Toxic Substances*

and Disease Registry – ATSDR - dos EUA, a exposição a altos níveis de HCH pode causar desordens sanguíneas, tonteiras, cefaléia, convulsões e alterações nos níveis de hormônios sexuais. Em estudos experimentais com animais tem sido observada a ocorrência de câncer. A fonte de exposição mais provável para crianças é através do uso de xampus e loções para tratar piolhos. Em 2002 a Califórnia banuiu o uso de Lindano para o tratamento de pediculose e escabiose. Em março de 2003 o FDA ²¹ adicionou uma tarja preta na embalagem do produto, que especifica que o Lindano é neurotóxico, mesmo quando usado corretamente; não deve ser usado em crianças prematuras e pessoas com convulsões não controladas e somente deve ser usado em crianças, idosos, pessoas com doenças da pele e qualquer pessoa pesando menos do que 50 kg com precaução, o que deve parar o uso químico na maioria das crianças ^{22 23}.

Em tecido adiposo, as concentrações de HCH, em populações de vários países, variam de 0,1 a 0,2 mg/kg . O HCH e outras substâncias químicas cloradas depositam-se, em humanos, preferencialmente no tecido adiposo (em especial da mama), por sua lipossolubilidade, mais do que no sangue, mantendo um equilíbrio dinâmico em proporções próximas a 300:1. No leite materno, as concentrações médias da HCH têm sido em faixas bem inferiores, de 0,001 a 0,1 mg/kg, notando-se, também, uma tendência de declínio com o passar dos anos. O metabolismo do HCH se dá principalmente no fígado e a excreção pela via urinária dos produtos finais da biotransformação, em forma livre ou conjugada, cabendo destacar também a eliminação pelo leite materno ²⁴. Embora não haja evidência de carcinogenicidade em humanos, e, embora a exposição ao lindano através de alimentos esteja diminuindo, pode haver exposição substancial pelo seu uso em saúde pública e como preservativo de madeira. Assim, 1% da ingesta diária aceitável de 5 µg/kg de peso do corpo é alocado na água de beber. O valor aceitável pela diretriz da Organização Mundial de Saúde/OMS é conseqüentemente 2 µg/litro ²⁵.

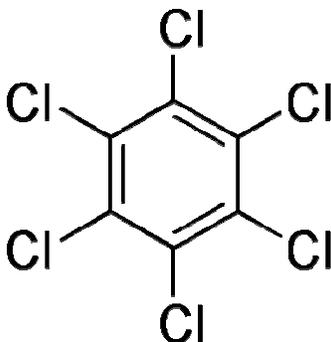
- O DDT ^{26, 27, 28} (*Dichloro-diphenyl-trichloroethane*):



DDT

- é um pesticida organoclorado que tem sido usado como inseticida na agricultura e no combate a insetos vetores de doenças como a malária e o tifo. É um dos inseticidas mais conhecidos e, embora esteja banido em muitos países, continua a ser usado para aspersão residual de ambientes fechados em vários países. Para a maioria da população, a primeira rota de exposição ao DDT e seus metabólitos é através de alimentos. O DDT é metabolizado em um composto estável igualmente tóxico, o DDE. O DDT e o DDE são lipossolúveis e são armazenados nos tecidos adiposos de humanos e animais. São excretados primariamente pela urina, pela bile e pelo leite materno. Em quase todas as amostras de leite materno testadas o DDT e seus metabólitos são encontrados. O padrão aceito pela FAO/WHO é de 0,01mg/kg, 2000 ¹³, mas é excedido em vários países onde o DDT ainda é utilizado. A exposição ao DDT, DDE e DDD ocorre mais freqüentemente pela ingesta de alimentos contaminados por resíduos destes compostos, particularmente carne, peixe e aves domésticas. Níveis altos de DDT podem afetar o SNC, causando excitabilidade, tremores e convulsões. Em mulheres, o DDT pode causar redução da duração da lactação e aumenta o risco de ter um bebê prematuro.

- O HCB (Hexachlorobenzene)



HCB

- É um hidrocarboneto clorado, com fórmula C_6Cl_6 . É um fungicida que é carcinogênico para animais, e possivelmente para humanos. Após sua introdução como fungicida em 1945, este químico tóxico foi encontrado em todos os tipos de alimento. Ele é classificado pela *International Agency for Research on Cancer (IARC)* como carcinogênico do grupo 2B (possivelmente carcinogênico para humanos). Dados de carcinogenicidade em animais mostram incidências aumentadas de cânceres de fígado, rim, e tireóide. A exposição crônica oral em humanos leva a doença hepática (porfiria cutânea tardia), lesões de pele, com descoloração, ulceração, fotossensibilidade, efeitos tireoideanos, ósseos e perda de cabelo. Mudanças neurológicas têm sido relatadas em ratos. O HCB pode causar embrioletalidade e efeitos teratogênicos. Estudos em animais e em humanos demonstraram que o HCB atravessa a placenta e se acumula nos tecidos fetais e é transferido pelo leite materno. É muito tóxico para organismos aquáticos. Pode causar efeitos adversos de longo termo em ambiente aquático, e é persistente. O HCB tem uma meia-vida no solo entre 3 e 6 anos. O risco de bioacumulação em espécies aquáticas é alto.

Na maioria dos países o HCH deixou de ser produzido nos anos 70, tendo deixado de ser utilizado nesses países a partir de 1983-85. No Brasil, os pesticidas organoclorados de alta persistência (POP) foram proibidos para uso agrícola em 1985, permanecendo seu uso para fins de combate a vetores transmissores de doenças infecciosas.²⁹

3.2. Evolução do conhecimento sobre os efeitos adversos do HCH, do DDT e do HCB:

Snyder refere que desde 1930 já se reportava a descoberta de certos compostos que mimetizavam os hormônios endógenos de animais e que a atividade do DDT análoga à do estrogênio era conhecida há mais de 50 anos, embora notícias de jacarés com desordens reprodutivas ligadas a pesticidas do tipo do DDT nos anos 90 tenham sido um grande choque para o público e agências regulatórias.³⁰

Em 1972 Davies³¹ referia em seu trabalho que estudos sobre DDT não encontraram problemas sérios de toxicidade em humanos, que a principal razão para rejeitar os

organoclorados [eram] os padrões de resistência de insetos e a potencialidade de efeitos adversos em alguns peixes e pássaros.

Em 1981 Brassow et al.³² observaram que trabalhadores de uma fábrica que produzia lindano não revelavam diferenças significativas em relação ao grupo controle no que concernia ao exame físico, status neurológico e ECG. Entretanto, foram verificadas diferenças significativas nos testes clínico-bioquímicos de sangue: contagem de leucócitos polimorfonucleares mais alta, contagem de linfócitos mais baixa, teste de protrombina (teste de Quick) com valores menores, e concentrações de creatinina e ácido úrico no sangue mais baixas. Apesar da exposição pronunciada aos isômeros α -, β - e γ - do HCH, nenhum sinal de dano severo foi observado, apenas pequenos desvios em alguns testes de laboratório sem significado patológico. No entanto, monitoramento biológico e supervisão da saúde dos trabalhadores expostos ao HCH deveriam ser realizados.

Em 1986, Bursch et al.³³ verificaram que compostos “xenobióticos”, como o poluente ambiental α -HCH induzia crescimento do fígado de ratos por hipertrofia e hiperplasia, com pouco aumento da GPT e fosfatase alcalina.

Em 1989 Ravinder et al.³⁴ estudaram ratos com dieta com HCH e γ - HCH (lindano) e observaram aumento significativo do peso do fígado dos ratos. Níveis elevados de alanina, aspartato-aminotransferases e fosfatase alcalina no sangue desses animais sugeria hepatotoxicidade. As enzimas hepáticas solúveis – aspartato-aminotransferase e lactato-desidrogenase – estavam bastante baixas. Dentre as enzimas do lisossoma hepáticas, a fosfatase ácida e a catepsina ácida estavam muito elevadas. A glicose-6-fosfatase estava baixa, enquanto a atividade da aldolase estava aumentada. As enzimas hidrolíticas no intestino delgado, como as dissacaridases, lipase, amilase, dipeptidase e fosfatases foram também afetadas pela dieta com HCH e γ - HCH. Os resultados, pela conclusão dos autores, sugeriam toxicidade celular nos hepatócitos dos animais alimentados com HCH e Lindano, assim como interferência na absorção gastrointestinal.

Em 1990 Rugman & Cosstick³⁵ observaram que o Lindano e outros compostos organoclorados podiam levar a uma reação auto-imune que causa dano continuado à medula óssea e anemia aplástica, estudando três (3) casos da doença com história de exposição doméstica ao Lindano (desinsetização das paredes de madeira das casas).

Na revisão exaustiva do período 1991-2001 feita por René Mendes ²¹, o autor cita que, na literatura acumulada naqueles anos, há trabalhos realizados *in vivo* e *in vitro* e poucos estudos epidemiológicos capazes de construir algum consenso quanto aos efeitos de médio e longo prazo da exposição ambiental ao HCH. Os que o fazem lidam com exposições acumuladas ao longo do tempo, geralmente representadas pela ingestão de resíduos clorados na alimentação de origem animal. Para ele, no caso especial de exposições ambientais em fontes fixas, pela poluição do solo, da água e mesmo dos alimentos de origem vegetal provenientes da área poluída – como nas condições da Cidade dos Meninos, não há similares na literatura científica nacional nem internacional.

Em 1991 o IARC ³⁶ apresentou a primeira e a mais extensa monografia sobre a carcinogenicidade de 17 pesticidas, avaliando dados de estudos descritivos, ecológicos, de coorte, e estudos de caso-controle que sugerem um risco aumentado de câncer, mais notavelmente o câncer de pulmão, mieloma múltiplo e outros tumores de origem da célula- β , nos trabalhadores expostos aos inseticidas durante sua aplicação. O atrazine, o clordane, o DDT, os diclorvos, o heptaclor, e o pentaclorofenol foram classificados como possivelmente carcinogênicos aos seres humanos - Grupo 2B. Os pesticidas restantes não puderam ser classificados com base nos dados disponíveis.

Ainda em 1991, Carvalho³⁷ publicou estudo em que observou aumento significativo de GOT e GTP (Transaminases Glutâmico-Oxalacética e Glutâmico-Pirúvica) em aplicadores de DDT e HCH técnico, e, nos aplicadores de HCH técnico as dosagens de fosfatase alcalina, albumina e colesterol também se encontravam altas.

Em 1992, Joseph et al.³⁸ observaram que ratos alimentados com dieta sem Vitamina A contendo HCH apresentaram redução significativa na contagem total de leucócitos, tempo de protrombina e tempo de coagulação, indicando hematotoxicidade severa. A suplementação de vitamina A em ratos é fator protetor contra a toxicidade do HCH.

Em 1993 Nigam et al.³⁹ observaram 365 trabalhadores expostos ao HCH durante sua manufatura, comparados com 146 controles. Os resultados observados pelos autores indicaram que os sintomas neurológicos citados no inquérito foram devidos à recente exposição ao HCH e estavam relacionados à intensidade da exposição. Foi observada uma correlação positiva significativa com enzimas relacionadas ao fígado gama-Glutamil-Transpeptidase (γ -GT), leucinoaminopeptidase (LAP) e fosfatase alcalina (Alp.P) [As

reduções nos níveis sanguíneos são devidas à redução da síntese hepática (Cholinesterases)]. e aumento significativo de β -globulinas com o aumento total do HCH. Alterações nos níveis de IgM foram similares aos observados para IgA. Altas concentrações de resíduos de HCH foram encontradas nas amostras de soro de todos os trabalhadores expostos. O β -HCH contribuiu com mais de 80% do HCH total. A presença de complexos imunes circulantes foi também detectada em amostras representativas.

Gever et al.⁴⁰, em 1993, observaram que a DL50 em 48h do Lindano (Dose Média Letal em 48 horas – a toxicidade da maioria dos defensivos é expressa em termos do valor da Dose Média Letal (DL50), por via oral, representada por miligramas do produto tóxico por quilo de peso vivo, necessários para matar 50% de ratos e outros animais testes.⁴¹), em 14 espécies de peixes, apresentava uma relação linear positiva com a quantidade de lipídios nessas espécies de peixes (% de peso líquido), revelando que a toxicidade do γ -HCH em espécies variadas de peixes decresce com o aumento da quantidade total de lipídios, que exercem uma função de armazenamento protetor contra os efeitos tóxicos do γ -lindano, atingindo em menor escala órgãos-alvo (fígado, pulmão, SNC, nervos periféricos, etc) para causar efeitos adversos.

Em 1994, Parent-Massin et al.⁴² descreveram discrasias sanguíneas tais como anemia aplástica após uso de lindano na agricultura ou contra ectoparasitos em animais e humanos, fazendo avaliação *in vitro* da hematotoxicidade, observaram que o lindano é citotóxico para as células hematopoiéticas. Esta toxicidade foi observada com concentrações de lindano similares às mensuradas em sangue humano em casos de intoxicação aguda e em tecidos gordurosos de populações expostas.

Na Índia, em 1994, Kashyap et al.⁴³ observaram níveis de DDT e BHC no sangue de adultos vegetarianos abaixo dos limites recomendados pela FAO/WHO, embora mais altos do que em outros países. Observaram correlação com os níveis de DDT e BHC contaminantes do leite bovino, e alimentos em grãos e vegetais.

Prasad et al.⁴⁴ estudaram, em 1995, manifestações tóxicas em ratos após aplicação dérmica de HCH. Os resultados indicaram que esta exposição pode levar a alterações das atividades das enzimas marcadoras testiculares, tais como sorbitol-desidrogenase (SDH), glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PDH), gama-glutamil transpeptidase (gama-GT), e beta-glucuronidase (beta Gluc.), podendo levar ao decréscimo dos níveis séricos de

testosterona, contagem do esperma epididimal, da mobilidade do esperma e aumento da porcentagem de anormalidades do esperma. Estas observações podem indicar a possibilidade de efeitos adversos do HCH nas funções reprodutivas de homens expostos dermicamente a este pesticida na indústria ou no campo.

Binelli et al.⁴⁵ usaram os mexilhões zebra como bioindicadores da tendência da poluição por DDT de 1996 a 1997 em *Palanza Bay, Lago Maggiore*, Itália. Observaram alterações no comportamento reprodutivo (antecipação da liberação de gametas) e marcantes degenerações dos oócitos de fêmeas de mexilhões zebra, sugerindo que o DDT teve efeitos endócrino-disruptores nesta espécie.

A Representação do Brasil da OPAS/OMS¹⁷ publicou, em 1997, o Manual de Vigilância da Saúde das Populações Expostas a Agrotóxicos, onde refere as manifestações agudas dos organoclorados: alterações do comportamento, distúrbios sensoriais, do equilíbrio, da atividade da musculatura involuntária e depressão dos centros vitais, particularmente da respiração. Sintomas neurológicos de inibição, hiperexcitabilidade, parestesia na língua, nos lábios e nos membros inferiores, desassossego, desorientação, fotofobia, escotomas, cefaléia persistente, fraqueza, vertigem, alterações do equilíbrio, tremores, ataxia, convulsões tônico-clônicas, depressão central severa, coma e morte. Em casos de inalação ou absorção respiratória, podem ocorrer sintomas como tosse, rouquidão, edema pulmonar, irritação laringotraqueal, rinorréia, broncopneumonia, bradipnéia, hipertensão. Após ingestão, os principais sintomas são náuseas e vômitos, além de diarréia e cólicas. Das manifestações crônicas (que aqui nos interessam), sobressaem-se as neuropatias periféricas, paralisias, discrasias sanguíneas diversas, inclusive aplasia medular, lesões hepáticas com alterações das transaminases e da fosfatase alcalina, lesões renais, arritmias cardíacas e dermatoses, como cloroacne.

Mendonça^{46,47}, em 1997, em estudo caso-controle, investigou a relação entre pesticidas organoclorados e câncer de mama. A autora não observou associação entre a exposição ao HCH e câncer de mama, apesar de estes pesticidas agirem como desreguladores endócrinos, e vários autores, anteriormente, terem defendido esta hipótese. Cocco⁴⁸, em 2002, também não achou associação entre exposição ao HCH e câncer de mama.

Paumgartten et al.⁴⁹ em 1998 encontraram níveis de concentração de POPs no soro de agricultores de Paty do Alferes comparáveis aos da população não exposta ocupacionalmente no Brasil e em outros países.

Gribaldo et al.⁵⁰ em 1998 examinaram os efeitos do PCB-169 e do PCB-138 na expressão de c-myc, c-jun, c-ras e jun-b em células 3T3-L1. O estudo cromatográfico demonstrou que os 2 PCBs ativaram aqueles oncogenes diferentemente, indicando que há uma relação entre a estrutura do PCB, a biodisponibilidade e a capacidade de estimular a expressão de oncogenes.

Segundo Sharp, *apud* Nunes e Tajara (1998)⁵¹, existem evidências de que os efeitos mórbidos crônicos dos pesticidas são mais prejudiciais, e compreendem desde conseqüências deletérias na reprodução até seqüelas neurológicas e câncer.

Em 1999 Reigart e Roberts⁵² publicaram pela U.S.EPA um manual onde referiam todos os efeitos tóxicos conhecidos do DDT e do HCH, tais como:

- Manifestações gerais: anorexia
- Manifestações dérmicas: palidez, cianose, porfíria cutânea tardia
- Manifestações do Sistema Nervoso: parestesias, paralisias, cefaléia, distúrbios comportamentais, convulsões, (que podem levar à morte por acidose metabólica), alterações da coordenação motora (incluindo ataxia)
- Manifestações no Sistema Cardiovascular: arritmias cardíacas
- Manifestações no sangue: elevação de LDL, GOT e GPT, fosfatase alcalina, enzimas ALT e AST, anemia aplástica e anemia megaloblástica (Lindano)
- Interações com receptores endócrinos, particularmente receptores de estrogênio e androgênio, o que pode alterar o desenvolvimento reprodutivo de animais e humanos. Alguns organoclorados podem inibir a lactação.
- Alguns organoclorados perderam seu registro (DDT) ou tiveram seu uso restringido (Lindano) nos EUA.

Waliszewski et al.⁵³, em 2000, estudaram 64 gestantes voluntárias dentre as pacientes admitidas para cesariana em hospital de Veracruz, para estabelecer a distribuição dos pesticidas organoclorados no organismo humano e comparar seus gradientes de

concentração no tecido adiposo materno, soro materno e soro do cordão umbilical. Observaram concentrações de DDT mais altas no tecido adiposo materno, no soro materno e no soro do cordão umbilical, concluindo que os praguicidas organoclorados absorvidos atravessam a barreira placentária e formam um equilíbrio entre o organismo materno e o feto. Devido às atividades estrogênica e anti-androgênica do DDT, sua passagem através da placenta e conseqüente exposição fetal pode ser considerado um fator de risco para o feto, o que contribui para más-formações congênitas da genitália externa.

Em 2001 a EPA/CARC publicou um documento⁵⁴ sobre a carcinogênese potencial do Lindano, e classificou-o na categoria “Evidência de carcinogenicidade sugestiva, mas não suficiente para avaliar a potencial carcinogenicidade humana”, porque este causa somente um aumento da incidência de tumores de pulmão benignos em camundongos fêmeas.

Em 2001 Tisch et al.⁵⁵ estudaram o risco potencial carcinogênico do pentaclorofenol e do Lindano para células epiteliais humanas. Alterações severas nas células da mucosa do corneto médio nasal foram induzidas pela exposição ao PHP e ao Lindano; nas células do corneto nasal inferior o efeito carcinogênico foi discreto, porém presente, dando indicações para se avaliar o papel do PCP e Lindano na indução do câncer do trato aero-digestivo superior.

Van Den Heuvel et al.⁵⁶ em 2001 estudaram *in vitro* as células tronco da medula óssea de murinos e humanos, derivadas do sangue do cordão amniótico, sob os efeitos de compostos hematotóxicos já reconhecidos, como o Lindano³⁷, com a meta de identificar os alvos celulares desses compostos usando culturas *in vitro* de diferentes linhagens de células de medula óssea. Esta abordagem permitiu-lhes identificar as células-tronco hematopoiéticas da medula óssea como alvo para metabólitos do benzeno, catecol e hidroquinona, e as células osteogênicas como alvo para o nitrato, benzo-[α]-pireno, PCB126 e lindano. O Lindano é sabidamente hematotóxico, mas as células osteogênicas são também um alvo vulnerável.

Koifman et al.⁵⁷, em 2002, em estudo epidemiológico com delineamento ecológico, observaram coeficientes de correlação de Pearson moderados e elevados entre o volume de vendas de pesticidas em onze estados brasileiros em 1985 e indicadores de despecho

analisados: infertilidade (alterações nas características do espermatozoides e criptorquidismo) e câncer de testículo, mama, próstata e ovário.

Koifman et al.⁵⁸, em estudo realizado na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, RJ, em que a população foi contaminada por HCH, DDT e pentaclorofenol, observaram um aumento da mortalidade por câncer de pâncreas, fígado, laringe, bexiga e tumores hematológicos em homens, e de câncer de pâncreas e tumores hematológicos em mulheres, não tendo sido observado padrão similar de elevação na distribuição de câncer em grupos populacionais vivendo nas áreas afastadas com mais de 12 km da área de foco.

Porta et al.⁵⁹, de Barcelona, estudaram os efeitos tóxicos dos POPs, inclusive os leves e a longo prazo. Refere que alguns destes se devem ao efeito endócrino-disruptor, mas que alguns compostos podem alterar os processos de maturação imunológica e neuro-conductual durante o desenvolvimento fetal e infância, mediante mecanismos de outra espécie. Para esses autores alguns PCB podem modular a expressão de oncogenes, como os da família *ras*. Algumas misturas de PCB podem elevar os valores de ARNm dos genes *raf* e *erb* nas células hepáticas humanas, ativando as vias de proliferação celular.

Delgado et al.⁶⁰ pesquisaram níveis séricos de pesticidas organoclorados persistentes (POPs) na população urbana do Grande Rio em janeiro de 1999. Encontraram apenas o p-p'-DDE, cujos níveis e percentagem de amostras positivas aumentavam do grupo etário mais jovem para o mais idoso, confirmando uma tendência de idade previamente observada em agricultores do município de Paty do Alferes. Os níveis eram baixos, porém algo mais altos do que os determinados na região rural⁴³.

Araújo et al.⁶¹ estudaram duas regiões de cultivo de tomate, e observaram, além de queixas de morbidade referida compatíveis com a literatura, que as duas regiões carecem de ações que visem à proteção da saúde dos agricultores que lidam com praguicidas e de medidas contra danos ao meio ambiente, que se encontra gravemente comprometido.

Em 2002 Tchounwou et al.⁶² fizeram uma pesquisa de campo, onde foram avaliadas as concentrações residuais de pesticidas selecionados em amostras de água e solo, além de leite, peixes e laranjas. Observaram que a maioria dos agricultores não praticava normas de segurança durante a aplicação dos pesticidas, levando a considerável prevalência de doenças pesticida-relacionadas nesta comunidade rural (náusea, vômitos, irritação dos olhos, taquicardia, visão borrada, cólicas abdominais, tonteadas, diarreia, cefaléia, sialorréia, confusão mental, sudorese, coma e alguns casos de câncer). Há um risco potencial de

efeitos sobre a saúde, sistêmico e carcinogênico, associado com uso de pesticidas na região, onde a exposição humana durante a aplicação dos pesticidas é exacerbada pela contaminação da água, alimentos e meio-ambiente.

Hashim et al.⁶³ descreveram casos de envenenamento por pesticidas na Malásia entre 1997 e 2000: observaram que a maioria dos casos foram devidos a suicídios, seguidos dos casos acidentais, e depois os envenenamentos ocupacionais.

Calvert et al.⁶⁴, utilizando o programa *Sentinel Event Notification System for Occupational Risks* (SENSOR), implantado em 7 estados americanos, encontraram, nos anos de 1998 e 1999, 1.009 indivíduos com doenças ocupacionais relacionadas a pesticidas, das quais 69,7% de baixa severidade, 29,6% de severidade moderada e 0,4% de alta severidade. Os inseticidas foram responsáveis por 49% dos adoecimentos ocupacionais. A taxa de incidência entre agricultores foi de 18,2 por 100.000 *full time equivalents* (FTE) e entre não-agricultores foi de 0,53/100.000 FTE.

Em 2002 Kashyap et al.⁶⁵ pesquisaram resíduos de DDT e HCH em amostras de água para beber de duas áreas rurais: uma onde os pesticidas eram usados tanto na lavoura quanto no programa de controle de vetores, e em outra onde eram usados apenas na agricultura. Observaram que os níveis de contaminação na primeira área, onde eram usados também no controle de vetores, eram significativamente mais altos.

Soares et al.⁶⁶, em 2003, publicaram pesquisa de fatores de risco associados à intoxicação por agrotóxicos organofosforados e carbamatos em nove municípios de Minas Gerais no período de 1991 a 2000, e encontraram os seguintes fatores de risco: ter o último contato há menos de duas semanas com agrotóxicos; não usar proteção; ser orientado pelo vendedor; citar organofosforado ou carbamato como agrotóxico principal e trabalhar nos municípios de Teófilo Otoni, Guidoal e Piraúba.

Binelli & Provini⁶⁷ em outro estudo sobre a poluição do Lago Maggiore publicado, e em 2000, observaram ainda na Baía Baveno altos níveis de contaminação dos tecidos moles do mexilhão Zebra (*Dreissena polymorpha*), que vem sendo utilizado como bioindicador para monitorar a tendência da contaminação por DDT no Lago Maggiore desde 1996. Os autores apontam que os resultados indicam claramente que ainda há uma fonte de contaminação presente, derivada provavelmente dos sedimentos do lago e do Rio

Toce. Alertam para alto risco ambiental na Baía Baveno, e que o tempo de recuperação deverá ser maior do que em outras partes do lago.

Os mesmos autores ⁶⁸, em 2003, publicaram estudo sobre a contaminação de moluscos de diferentes mercados italianos e europeus com vistas ao possível risco à saúde humana. Em relação ao DDT e HCH observaram baixas concentrações e ausência de risco à saúde humana, em contraste com os valores referentes aos Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs), que representam um perigo potencial à saúde humana.

Em estudos realizados na América Central sobre os efeitos tóxicos crônicos dos pesticidas, citados por Wesseling et al.⁶⁹ foi demonstrado que estes produtos causam dermatoses, câncer e genotoxicidade, efeitos neurotóxicos e respiratórios.

Em Paty do Alferes, município rural do Estado do Rio de Janeiro, onde se cultiva tomate e legumes, têm sido feito estudos sobre as conseqüências para a saúde da exposição a pesticidas. Dos agricultores, 92% informaram não usar qualquer tipo de equipamento de proteção individual. 62% informaram já ter “passado mal” ao preparar ou aplicar pesticidas. Os principais sintomas citados foram dor de cabeça, enjôo, vômitos, vertigem, irritação da pele e visão embaçada ⁷⁰.

Bogusz Junior e cols. ⁷¹ pesquisaram a presença de praguicidas organoclorados em salsichas *hot-dog* na cidade de Santa Maria (RS) e detectaram o lindano (68% das amostras), o'-p'-DDE(62%), com o maior nível médio (0,010896 ppm), o que pode ser atribuído à sua característica de maior persistência em relação aos demais metabólitos do DDT; o'-p'-DDT (56%), α - HCH (56%), HCB (53%) e Aldrin (31%). As concentrações encontradas estavam abaixo dos limites máximos permitidos pela legislação, mas fica um alerta para a necessidade de se dar continuidade à pesquisa nesta área.

Gupta ⁷² observou que na Índia 51% dos alimentos estão contaminados por resíduos de pesticidas, e destes, 20% têm resíduos de pesticidas acima dos níveis aceitos mundialmente.

Chan ⁷³ pesquisou a toxicidade do 1,1,2,2-Tetracloroetano, que é usado na produção de solventes e pesticidas. Administrado em cápsulas na alimentação de ratos, mostrou toxicidade hepática em ratos fêmeas e machos.

Gagnon et al. ⁷⁴ estudaram o consumo de mariscos na região do estuário do Rio St. Lawrence, Canadá, e a contaminação dos mesmos. Observaram contaminação das partes

moles dos mariscos por: inorgânicos – 1,8-19% de arsênico, e por compostos orgânicos: - PCB-138, PCB-153, PCB-187, Naftaleno, HCB, p'-p`-DDT e p'-p`-DDE, e a avaliação de risco apontou elevado risco de câncer associado com o consumo de mariscos na área estudada.

Kamel e Hoppin ⁷⁵ sugerem que a exposição crônica moderada a pesticidas é neurotóxica e pode aumentar o risco de Doença de Parkinson.

Em 2003 Gomes ⁷⁶ estudou 1183 trabalhadores de uma indústria de petróleo, tendo observado os seguintes percentuais acima dos Valores de Referência: 13,2% para a enzima ALT (TGP), 4,6% para AST (TGO) e 21,1% para a GGT (γ -GT), e para o corte de duas vezes os V.R. observou 1,6% para ALT (TGP), 0,8% para AST (TGO) e 6,5% para a GGT (γ -GT).

No Anexo 1, nos Quadros 1 a 8 apresentamos um esquema do Estado da Arte.

4. Justificativa

Apesar do grande número de trabalhos científicos sobre contaminação por pesticidas no mundo todo, não encontramos na literatura específica nenhum estudo sobre uma população humana contaminada. O caso da população de Cidade dos Meninos é *sui generis*: a oportunidade da existência de um inquérito recente, com exames hematológicos e bioquímicos desta população, permitiu-nos um aprofundamento das pesquisas sobre os efeitos da contaminação de humanos por agrotóxicos. Além disso, o fato de ainda não existir monitoramento da saúde desta população justifica a importância do projeto.

5. Objetivos.

5.1. Objetivo geral

Descrever as alterações hematológicas e bioquímicas na população de Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias.

5.2. Objetivos específicos

1. Determinar a prevalência de alterações hematológicas na população da Cidade dos Meninos
2. Determinar a prevalência de alterações bioquímicas na população da Cidade dos Meninos
3. Correlacionar contaminação por HCH e alterações hematológicas e bioquímicas
4. Correlacionar contaminação por DDT e alterações hematológicas e bioquímicas
5. Correlacionar contaminação por HCB e alterações hematológicas e bioquímicas

6. Metodologia

6.1 Tipo de estudo

Este é um estudo descritivo seccional transversal populacional exploratório com base nos dados do inquérito realizado nos residentes da Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias. O presente estudo é um recorte de um estudo maior, onde serão determinadas outras variáveis referentes a esta população.

6.2 Dados primários do inquérito:

No período de novembro de 2003 a março de 2004 foi realizado um inquérito com o universo de moradores da Cidade dos Meninos, objetivando a determinação dos níveis de exposição a pesticidas organoclorados. Os participantes do estudo, após receberem esclarecimentos sobre os objetivos do estudo, leitura e assinatura de termo de consentimento informado, forneceram informações contidas em um instrumento (questionário) especificamente desenhado para a investigação, bem como amostras biológicas (sangue) destinadas à detecção de alterações selecionadas.

Os dados primários oriundos deste inquérito foram disponibilizados para análise das alterações hematológicas e da função hepática, objeto do presente estudo.

Coleta de dados

O questionário empregado no estudo era composto de perguntas relacionadas a antecedentes reprodutivos e padrão de consumo alimentar pregresso, sendo obtidas a partir de questionário validado pela Agência Internacional de Pesquisa de Câncer para explorar diversas exposições ambientais pregressas em adultos. As perguntas tiveram sua aplicabilidade testada em amostra de pacientes demandando atenção ambulatorial ginecológica no Instituto Fernandes Figueira da FIOCRUZ no Rio de Janeiro, sendo observada sua adequação. O emprego deste questionário por técnicos foi objeto de treinamento visando homogeneidade de procedimentos.

Procedimento de Coleta, Armazenamento e Transporte das Amostras de Sangue

Amostras de sangue de toda a população foram coletadas em jejum no sistema venoso do membro superior usando equipamento tipo vacutainer em 02 tubos de 10 ml (tampa vermelha) sem anticoagulante e 1 tubo de 5 ml com EDTA (tampa roxa),

alcançando volume total de 25 ml por participante. No momento da coleta foram preparadas também lâminas com esfregaço do sangue.

Após a coagulação o sangue dos 02 tubos sem anticoagulante foi centrifugado (centrífuga clínica de mesa) por 5-10 minutos para separação do soro sanguíneo.

Aproximadamente 3 ml de soro foram retirados com pipeta Pasteur e transferidos para vidro, previamente lavado com n-hexano grau resíduo e extran alcalino MA-C1 (segundo procedimentos-padrão para lavagem de vidraria do I.A.L., BQ RP-003). O vidro foi congelado e mantido nessas condições em congelador (-20° C) ou em isopor com gelo seco (durante o transporte) até a análise para resíduos de compostos organoclorados ser realizada.

O volume restante (5 – 7 ml) de soro foi transferido para outro tubo e imediatamente remetido resfriado (4° C) para o Laboratório de Patologia Clínica do Hospital do Câncer, Instituto Nacional do Câncer (HC1/INCa) onde foram realizadas as determinações bioquímicas.

O tubo com EDTA foi imediatamente remetido resfriado (4° C) e enviado para o laboratório de análises clínicas do HC/INCA, onde foi feito o hemograma.

A coleta de amostras de sangue foi realizada por uma equipe de enfermeiros com experiência nesta atividade e coordenada por um médico, sendo realizada no posto de Saúde do Programa de Saúde da Família em Cidade dos Meninos.

Exames laboratoriais

Com o soro extraído dos participantes, foram realizados os seguintes exames bioquímicos no Hospital do Câncer: hemograma completo, bilirrubinas, Transaminase Glutâmico-oxalacética (TGO), Alanina Transferase/Transaminase Glutâmico-pirúvica ALT/TGP, gama-Glutamil-transferase (γ -GT), Hormônio Estimulante da Tireóide ou Tireotrofina (TSH), Tireoxina livre (T4 livre), anti-Tireóide-peroxidase (anti-TPO), colesterol total, Colesterol de alta densidade (HDL), Colesterol de baixa densidade (LDL) e triglicérides.

As análises para dosagem dos níveis séricos de pesticidas organoclorados foram determinadas através de cromatografia gasosa com detecção por captura de elétrons no Laboratório de Toxicologia do Centro de Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro. Os valores de referência adotados foram aqueles publicados na literatura para exposição em populações de áreas não contaminadas por pesticidas organoclorados. O método de

determinação das concentrações de organoclorados em plasma permite a análise simultânea de 20 substâncias, por cromatografia gasosa com detector de captura de elétrons (DCE). A padronização das condições cromatográficas deste tipo de análise é complexa, e durante a corrida cromatográfica alguns compostos apresentam tempos de retenção muito próximos, como é o caso do isômero o,p'-DDE, que tem um tempo de corrida com uma diferença muito pequena dos compostos alfa-Clordano e Endosulfan. Em algumas situações é necessário optar por um dos compostos para não comprometer a análise do conjunto de substâncias. Na validação deste método analisamos todos os metabólitos do organoclorado p,p'-DDT, o que nos permite calcular o somatório dos isômeros p,p'-DDT e, portanto, optou-se por sacrificar a análise do isômero o,p'-DDE, para não prejudicar a determinação de alguns compostos como o alfa-Clordano e Endosulfan (segundo a toxicologista a contribuição que o o,p'-DDE daria seria muito pequena).

6.3 População do estudo:

O inquérito realizado em Cidade dos Meninos visou à obtenção de amostras de sangue do universo dos residentes (censo realizado pelo Ministério de Saúde, totalizando 1381 indivíduos, 382 famílias). A população deste estudo foi de 1025 indivíduos que apresentaram resultados de determinação dos níveis de pesticidas organoclorados através de dosagens no sangue, bem como a determinação de provas hematológicas e hepáticas e questionário sobre estilo de vida.

6.4. Variáveis deste estudo

6.4.1. Variável de estilo de vida:

Consumo de bebida alcoólica: O consumo categorizado como sim e não.

6.4.2. Variáveis hematológicas e bioquímicas:

Foram coletadas amostras de sangue em jejum, armazenadas e manipuladas no Instituto Nacional do Câncer – INCA/MS para realização das seguintes provas:

- Hemograma: Eritrograma e Leucograma (Método automático)

- Bilirrubina total, direta e indireta (Método Jedrassik)
- Aspartato-Aminotransferase - TGO (Método Cinética IFCC)
- Alanina-Aminotranferase – TGP (Método Cinética IFCC)
- Gama-Glutamiltransferase – γ -GT (Método SZASZ)

6.5. Análise dos Dados

Dosagens de pesticidas organoclorados e resultados bioquímicos foram identificados a partir do banco de dados no departamento de Epidemiologia da ENSP, contendo informações sobre as características pessoais dos participantes (nomes excluídos), hábitos de vida, antecedentes reprodutivos. Níveis de pesticidas organoclorados no sangue iguais ou superiores a 20 ng/ml foram considerados elevados (Bhatia et al., 2005), em concordância com relatos na literatura.

As análises dos resultados de exames hematológicos e de função hepática foram realizadas tomando-se em consideração os valores de referência na literatura para cada uma das provas bioquímicas realizadas.

As determinações de pesticidas realizadas no estudo foram objeto de análise para a determinação da prevalência de alterações hematológicas e da prevalência de alterações bioquímicas na população da Cidade dos Meninos

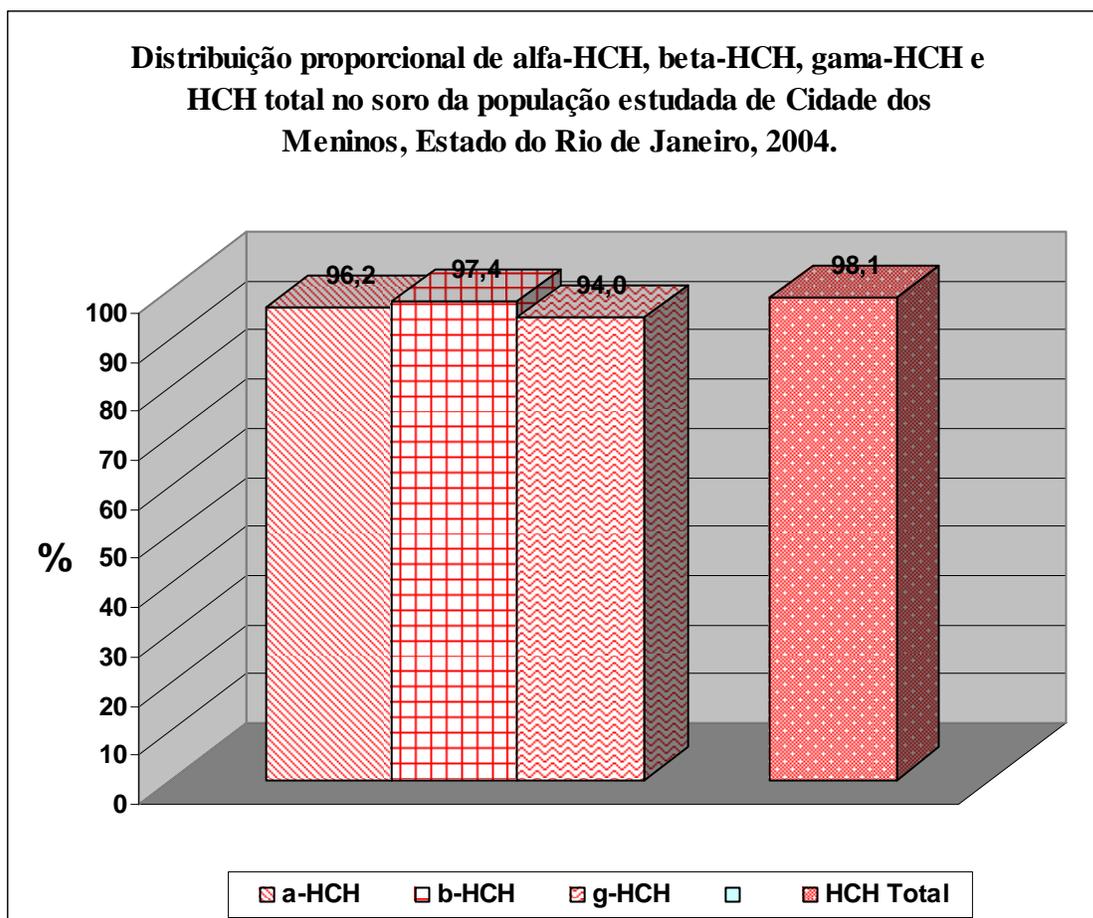
Foi avaliada a relação entre contaminação por HCH, DDT e HCB e alterações hematológicas e bioquímicas através das comparações entre as prevalências das alterações nos grupos altamente contaminados (níveis séricos igual ou > 20ng/ml) e aquela encontrada no conjunto da população estudada da Cidade dos Meninos.

7. Resultados

Os resultados das determinações de pesticidas organoclorados apresentados neste estudo referem-se às análises obtidas com 1025 amostras de sangue coletadas de indivíduos residentes Cidade dos Meninos no período de novembro de 2003 a março de 2004.

As amostras de sangue analisadas revelaram que apenas 1,85% não apresentaram resíduos de pesticidas detectados, sendo observado resíduos de α -HCH em 96,2%, de β -HCH em 97,4% e de γ -HCH em 94,0% das amostras (Figura 7).

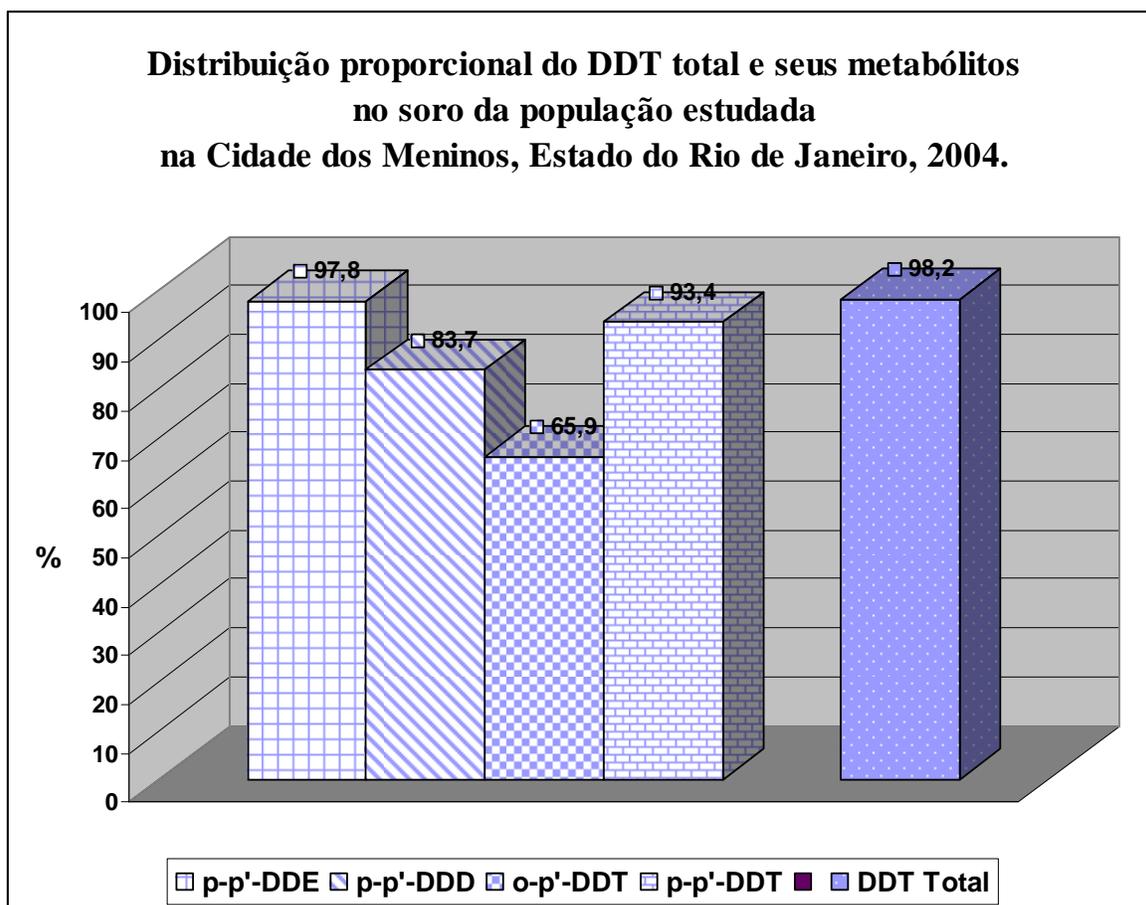
Figura 7:



Foram observados resíduos de HCB em 87,32%. Quanto ao DDT e seus metabólitos foram detectados resíduos de fração p, p'- DDT em 93,2% das amostras sanguíneas dos

indivíduos investigados, de o,p'- DDT em 65,4% , de DDE em 97,6%, de DDD em 83,3% e de DDT total em 98,2% (Figura 8).

Figura 8:



Na população estudada de Cidade dos Meninos, 39,8% dos indivíduos apresentaram contaminação superior igual ou superior a 20ng/ml por algum pesticida dentre os isômeros do HCH, metabólitos do DDT e HCB. Destes, foi observado que 18,7% apresentaram contaminação por um pesticida, 13,6% por dois, 3,7% por três, 2,1% por quatro, 0,7% por cinco, 0,2% por 6, 0,1% por sete e 0,5% por oito.

Entre as alterações hematológicas na população da Cidade dos Meninos foi observado entre os homens que apresentaram contaminação por pesticidas abaixo de

20ng/ml prevalência de anemia de 13,9%, entre os homens contaminados por um pesticida acima de 20 ng/ml a prevalência observada foi de 15,8%, naqueles contaminados por dois ou três pesticidas acima de 20 ng/ml foi de 27,4% e nos contaminados por quatro ou mais pesticidas acima de 20 ng/ml foi de 26,3%. Entre as mulheres que apresentaram contaminação por pesticidas abaixo de 20ng/ml a prevalência de anemia observada foi de 4,9%. Entre as mulheres contaminadas por um pesticida acima de 20 ng/ml, a prevalência observada foi de 5,7% e entre as contaminadas por dois ou três pesticidas acima de 20 ng/ml foi de 6,7%. Observaram-se também prevalências de leucocitose de 12,6% para indivíduos que apresentaram contaminação por pesticidas abaixo de 20ng/ml, 10,1% para indivíduos contaminados por um pesticida acima de 20 ng/ml, 9,6% para indivíduos contaminados por dois ou três pesticidas acima de 20 ng/ml, e 16,2% para contaminados por quatro ou mais pesticidas acima de 20 ng/ml. A neutropenia foi observada em 6,0% de participantes que apresentaram contaminação por pesticidas abaixo de 20ng/ml, em 6,3% de participantes contaminados por um pesticida acima de 20 ng/ml, 3,45% em contaminados por dois ou três pesticidas acima de 20 ng/ml e 10,8% em contaminados por quatro ou mais pesticidas acima de 20 ng/ml.

Em relação às alterações da função hepática, foi encontrada uma prevalência de 14,2% de aumento de γ -GT em homens que apresentaram contaminação por pesticidas abaixo de 20ng/ml, 15,8% em homens contaminados por um pesticida acima de 20 ng/ml, 12,3% em homens contaminados por dois ou três pesticidas acima de 20 ng/ml e 21,1% em homens contaminados por quatro ou mais pesticidas acima de 20 ng/ml . Nas mulheres que apresentaram contaminação por pesticidas abaixo de 20ng/ml a prevalência de γ -GT foi de 26,5%, nas mulheres contaminadas por um pesticida acima de 20 ng/ml foi de 26,1%, de 30,5% nas contaminadas por dois ou três pesticidas acima de 20 ng/ml e 38,9% nas contaminadas por quatro ou mais pesticidas acima de 20 ng/ml. (Tabela 1)

Tabela 1: Percentual de alterações hematológicas e da função hepática na população de Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, 2006

Alterações hematológicas e de função hepática	Indivíduos que não apresentaram contaminação por pesticidas >20 ng/ml	Indivíduos contaminados por:		
		1 pesticida > 20ng/ml	2 – 3 pesticidas > 20ng/ml	4 e + pesticidas > 20ng/ml
Anemia				
-Homens	N=41 13,9%	N=16 15,8%	N=20 27,4%	N=5 26,3%
-Mulheres	N=16 4,9%	N=5 5,7%	N=7 6,7%	N=0 -
Leucocitose	N=78 12,6%	N=19 10,1%	N=17 9,6%	N=6 16,2%
Neutropenia	N=37 6,0%	N=12 6,3%	N=6 3,4%	N=4 10,8%
γ-GT > V. R.				
-Homens	N=42 14,2%	N=16 15,8%	N=9 12,3%	N=4 21,1%
-Mulheres	N=87 26,5%	N=23 26,1%	N=31 30,5%	N=7 38,9%

7.1. Alterações Hematológicas

É sabido que a contaminação de humanos por pesticidas leva a alterações hematológicas e bioquímicas^{32,33,37,79}.

Considerando este fato, foram feitos, além das dosagens de resíduos de pesticidas organoclorados, exames hematológicos e bioquímicos nas amostras de soro coletadas na população de Cidade dos Meninos.

A análise dos exames hematológicos revelou a presença de anemia em 16,8% da população masculina da Cidade dos Meninos, e em 5,2% da feminina, com uma média de contagem de hemácias de 4,95 (desvio padrão –DP- de 0,46) e mediana de 4,95 em homens e média de contagem de hemácias de 4,53 (DP de 0,45) e mediana de 4,53 em mulheres.

A análise dos mesmos exames dos participantes do inquérito discriminada pela contaminação pelos isômeros α , β e γ do HCH, em indivíduos com níveis de contaminação acima de 20 ng/ml revelou, para o isômero α -HCH a presença de anemia em de 23,3% dos homens e 12% das mulheres, com uma média de contagem de hemácias de 4,89 (DP-0,54) e mediana de 4,85 em homens e média de contagem de hemácias de 4,46 (DP-0,51) e mediana de 4,43 em mulheres. Nos participantes com níveis de β -HCH acima de 20 ng/ml observou-se a prevalência de anemia em 21,8% dos homens e 8,7% das mulheres, com uma média de contagem de hemácias de 4,93 (DP-0,52) e mediana de 4,96 em homens e média de contagem de hemácias de 4,57 (DP-0,44) e mediana de 4,57 em mulheres. Para níveis similares do γ -HCH foi observada a prevalência de 50% de anemia nos homens e 0% nas mulheres, com uma média e contagem de hemácias de 4,71 (DP-0,77) e mediana de 4,53 em homens e média de contagem de hemácias de 4,29 (DP-0,26) e mediana de 4,29 em mulheres.

Na população total da Cidade dos Meninos foi observada a prevalência de 11,7% de leucocitose e 5,8% de neutropenia, com uma média de contagem de leucócitos de 7372 (DP- 2400) e mediana de 7050, e uma média de neutrófilos de 3848 (DP-1901) e mediana de 3590. A análise dos exames de indivíduos contaminados por α -HCH acima de 20 ng/ml revelou 19,4% de leucocitose e de 6,5% de neutropenia, com uma média de contagem de leucócitos de 8047 (DP-2576) e mediana de 7930. Para o β -HCH acima de 20 ng/ml observou-se a prevalência de 10,6% de leucocitose e de 5,5% de neutropenia, com uma média de 7393 (DP – 2298) e mediana de 7185. Para os indivíduos contaminados por γ -

HCH observou-se 25% de leucocitose e 12,5% de neutropenia, com uma media de 8098 (DP-3572) e mediana de 6450, e uma media de neutrófilos de 3501 (DP- 1760) e mediana de 3256. (Tabelas 2 e 2.1)

Os resultados, de um modo geral, não mostraram significância estatística, com algumas exceções, onde o p-valor está representado em fonte vermelha.

Tabela 2: Percentual de indivíduos com alterações de exames hematológicos, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2006 α -HCH, β -HCH e γ HCH acima de 20 ng/ml

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com α -HCH > 20(ng/ml)		Indivíduos com β -HCH > 20(ng/ml)		Indivíduos com γ -HCH > 20(ng/ml)		Alterações Hematológicas
		% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	
Hemácias:										
- Homens	4,50-6,50	16,8%		23,3%		21,8%		50%		Anemia
- Mulheres	3,90-5,60	5,2%		12%		8,7%		0%		Anemia
Leucócitos	4.000-10.000		11,7%		19,4%		10,6%		25%	Leucocitose
Neutrófilos	1600-7500	5,8%		6,5%		5,5%		12,5%		Neutropenia

Tabela 2.1: Distribuição de níveis plasmáticos de contagem de hemácias, leucócitos e neutrófilos, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2006, em indivíduos contaminados por α -HCH, β -HCH e γ -HCH (acima de 20 ng/ml).

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com α -HCH > 20(ng/ml)			Indivíduos com β -HCH > 20(ng/ml)			Indivíduos com γ -HCH > 20(ng/ml)		
		Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	p-valor	Média (DP)	Mediana	p-valor	Média (DP)	Mediana	p-valor
Hemácias:												
- Homens	4,50-6,50	4,95 (0,46)	4,95	4,89 (0,54)	4,85	0,419	4,93 (0,52)	4,96	0,688	4,71 (0,77)	4,53	0,209
- Mulheres	3,90-5,60	4,53 (0,45)	4,53	4,46 (0,51)	4,43	0,299	4,57 (0,44)	4,57	0,368	4,29 * (0,26)	4,29	0,093
Leucócitos	4.000-10.000	7372 (2400)	7050	8047 * (2576)	7930	0,010	7393 (2298)	7185	0,903	8098 (3572)	6450	0,234
Neutrófilos	1600-7500	3848 (1901)	3590	3764 (1665)	3443	0,680	3706 (1604)	3517	0,288	3501 (1760)	3256	0,468

Para os indivíduos contaminados pelos metabólitos do DDT (p'-p'-DDE, p'-p'-DDD, o'-p'-DDT e p'-p'-DDT), foram observadas, para indivíduos com níveis de p'-p'-DDE acima de 20 ng/ml, prevalências de anemia de 22,4% nos homens e 3,6% nas mulheres, com uma média de contagem de hemácias de 4,93 (DP-0,53) e mediana de 4,96 em homens, e uma média de contagem de hemácias de 4,53 (DP-0,14) e mediana de 4,53 em mulheres. Para o p'-p'-DDD acima de 20 ng/ml observou-se 50% de anemia nos homens, com uma média de contagem de hemácias de 4,77 (0,94) e mediana de 4,47. As mulheres contaminadas pelo p'-p'-DDD não apresentaram anemia, e a média observada foi de 4,32 (DP-0,14) e mediana de 4,36. Para o o'-p'-DDT acima de 20 ng/ml foi observado 40% de anemia nos homens e 16,7% nas mulheres, com uma média de contagem de hemácias de 4,79 (DP-0,82) e mediana de 4,57 em homens, e uma média de 4,18 (DP-0,43) e mediana de 4,34 em mulheres. Para o p'-p'-DDT acima de 20 ng/ml a prevalência de anemia observada foi de 30,8% nos homens, e as mulheres não apresentaram anemia. A média de contagem de hemácias em homens foi de 4,85 (DP-0,53) e mediana de 4,86, e uma média de hemácias de 4,60 (DP-0,40) e mediana de 4,55 em mulheres.

A análise hematológica revelou também, para indivíduos contaminados pelo p'-p'-DDE com níveis acima de 20ng/ml, 9,7% de leucocitose e 4,8% de neutropenia, com uma média de leucócitos de 7188 (DP-2267) e mediana de 6860, e uma média de neutrófilos de 3824 (DP-2218) e mediana de 3548. Para o p'-p'-DDD acima de 20 ng/ml foi observado 14,3% de leucocitose e 14,3% de neutropenia, com uma média observada de leucócitos de 7567 (DP-2950) e mediana de 6680, e uma média de neutrófilos de 3204 (DP-984) e mediana de 3363. Para o o'-p'-DDT acima de 20 ng/ml observou-se 27,3% de leucocitose e 5,8% de neutropenia. Para o p'-p'-DDT acima de 20ng/ml observou-se 12,4% de leucocitose e 6,35% de neutropenia. (Tabelas 3 e 3.1)

Tabela 3: Percentual de indivíduos com alterações de exames hematológicos, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2006, p-p'-DDE, p-p'-DDD, o-p'-DDT e p-p'-DDT > 20 ng/ml

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com p-p'-DDE > 20(ng/ml)		Indivíduos com p-p'-DDD > 20(ng/ml)		Indivíduos com o-p'-DDT > 20(ng/ml)		Indivíduos com p-p'-DDT > 20(ng/ml)		Alterações Hematológicas
		% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	
Hemácias												
-Homens	4,50-6,50	16,8%		22,4%		50%		40%		30,8%		Anemia
-Mulheres	3,90-5,60	5,2%		3,6%		0%		16,7%		0%		Anemia
Leucócitos	4.000-10.000		11,7%		9,7%		14,3%		27,3%		12,4%	Leucocitose
Neutrófilos	1600-7500	5,8%		4,8%		14,3%		5,8%		6,2%		Neutropenia

Tabela 3.1: Distribuição de níveis plasmáticos de hemácias, leucócitos e neutrófilos em indivíduos contaminados por p-p'-DDE, p-p'-DDD > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com p'-p'-DDE > 20(ng/ml)			Indivíduos com p'-p'-DDD > 20(ng/ml)		
		Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	p-valor	Média (DP)	Mediana	p-valor
Hemácias:									
- Homens	4,50-6,50	4,95 (0,46)	4,95	4,93 (0,53)	4,96	0,659	4,77 (0,94)	4,47	0,441
- Mulheres	3,90-5,60	4,53 (0,45)	4,53	4,53 (0,41)	4,53	1,000	4,32 (0,14)	4,36	0,420
Leucócitos	4.000-10.000	7372 (2400)	7050	7188 (2267)	6860	0,231	7567 (2950)	6680	0,831
Neutrófilos	1600-7500	3848 (1901)	3590	3824 (2218)	3548	0,852	3204 (984)	3363	0,371

Tabela 3.2: Distribuição de níveis plasmáticos de hemácias, leucócitos e neutrófilos em indivíduos contaminados por o-p'-DDT e p'-DDT > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com o-p'-DDT > 20(ng/ml)			Indivíduos com p-p'-DDT > 20(ng/ml)		
		Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	p-valor	Média (DP)	Mediana	p-valor
Hemácias:									
- Homens	4,50-6,50	4,95 (0,46)	4,95	4,79 (0,82)	4,57	0,443	4,85 (0,53)	4,86	0,143
- Mulheres	3,90-5,60	4,53 (0,45)	4,53	4,18 * (0,43)	4,34	0,059	4,60 (0,40)	4,55	0,313
Leucócitos	4.000-10.000	7372 (2400)	7050	7965 (3079)	6680	0,417	7460 (2368)	7180	0,730
Neutrófilos	1600-7500	3848 (1901)	3590	7567 * (2950)	6680	0,000	3928 (3263)	3363	0,714

Para os participantes contaminados pelo HCB acima de 20 ng/ml foram observadas prevalências de anemia da ordem de 25% nos homens, 11,7% de leucocitose e 5,8% de neutropenia, com a média de contagem de hemácias nos homens de 4,88 (DP – 0,91) e mediana de 4,68, e, nas mulheres, a média foi de 4,36 (DP – 0,14) e mediana de 4,40. A contagem de leucócitos apresentou uma média de 7373 (DP – 2400) e mediana de 7050 e a de neutrófilos uma média de 3848 (DP – 1901) e mediana de 3590.(Tabela 4 e 4.1)

7.2. Alterações da Função Hepática

As distribuições de resultados das provas hepáticas realizadas entre os participantes do estudo revelaram resultados superiores aos valores de referência, para indivíduos com níveis de contaminação acima de 20 ng/ml pelo α -HCH, em 8,6% das amostras para bilirrubinas totais, 5,4% para bilirrubina direta 8,6% para bilirrubina indireta, 5,4% para TGO, 4,3% para TGP, 14% para γ -GT em homens e 26% para γ -GT em mulheres. Para indivíduos com níveis de contaminação pelo β -HCH acima de 20ng/ml foram observados valores acima dos valores de referência em 6,4% das amostras para bilirrubinas totais, 6,4% para bilirrubina direta, 7,2% para bilirrubina indireta, 7,2% para TGO, 7,6% para TGP, 13,6% para γ -GT em homens e 31,7% para γ -GT em mulheres. Para indivíduos com níveis de contaminação pelo γ -HCH acima de 20ng/ml foram observados valores acima dos valores de referência em 6,3% para bilirrubinas totais, 6,3% para bilirrubina direta, 18,8% para bilirrubina indireta, 12,5% para TGO, 0% para TGP, 16,7% para γ -GT em homens e 20% para γ -GT em mulheres.

Para indivíduos com níveis de contaminação pelo γ -HCH acima de 20ng/ml foram observados valores acima dos valores de referência em 6,3% para bilirrubinas totais, 6,3% para bilirrubina direta, 18,8% para bilirrubina indireta, 12,5% para TGO, 0% para TGP, 16,7% para γ -GT em homens e 20% para γ -GT em mulheres. (Tabela 5 e 5.1)

Para indivíduos com níveis de contaminação pelo p'-p'DDE acima de 20ng/ml foram observados valores acima dos valores de referência em 6,1% para bilirrubinas totais, 5,5% para bilirrubina direta, 7,1% para bilirrubina indireta, 8,4% para TGO, 7,7% para TGP, 16,1% para γ -GT em homens e 32,3% para γ -GT em mulheres. Para indivíduos com níveis de contaminação pelo p'-p'DDD acima de 20ng/ml foram observados valores acima dos valores de referência em 14,3% para bilirrubinas totais, 14,3% para bilirrubina direta,

14,3% para bilirrubina indireta, 14,3% para TGO, 0% para TGP, 0% para γ -GT em homens e 33,3% para γ -GT em mulheres. Para indivíduos com níveis de contaminação pelo o'-p' DDT acima de 20ng/ml foram observados valores acima dos valores de referência em 18,2% para bilirrubinas totais, 9,1% para bilirrubina direta, 18,2% para bilirrubina indireta, 9,1% para TGO, 0% para TGP, 20% para γ -GT em homens e 16,7% para γ -GT em mulheres. Para indivíduos com níveis de contaminação pelo p'-p' DDT acima de 20ng/ml foram observados valores acima dos valores de referência em 7,2% para bilirrubinas totais, 8,2% para bilirrubina direta, 7,2% para bilirrubina indireta, 10,3% para TGO, 7,2% para TGP, 17,3% para γ -GT em homens e 35,6% para γ -GT em mulheres. (Tabela 6 e 6.1)

As distribuições de resultados das provas hepáticas realizadas entre os participantes do estudo revelaram resultados superiores aos valores de referência, para indivíduos com níveis de contaminação por HCB acima de 20 ng/ml, em 12,5% das amostras para bilirrubinas totais, 12,5% para bilirrubina direta 12,5% para bilirrubina indireta, 12,5% para TGO, 0% para TGP, 0% para γ -GT em homens e 25% para γ -GT em mulheres. (Tabela 7 e 7.1)

É importante destacar que a análise das alterações de γ -GT segundo a exposição a consumo de bebida alcoólica não mostrou diferenças com significância estatística, apresentando um percentual de alterações acima do valor de referência para a γ -GT de 13,8% para homens que referiam não beber e 16,27% para homens que referiam beber, com p-valor de 0,607. Para as mulheres os percentuais observados foram de 23,5% para aquelas que referiram beber, e 28,55% para aquelas que referiram não beber, com p-valor de 0,437. (Tabelas 8 e 9)

Tabela 4: Percentual de alterações na contagem de hemácias, leucócitos e neutrófilos em indivíduos contaminados por HCB acima de 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total de Cidade dos Meninos		Indivíduos com HCB > 20 ng/ml		Alterações hematológicas
		% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	% menor que o V.R.	% maior que o V.R.	
Hemácias						
-Homens	4,50-6,50	16,8%		25%		Anemia
-Mulheres	3,90-5,60	5,2%		0%		Anemia
Leucócitos	4.000-10.000		11,7%		11,7%	Leucocitose
Neutrófilos	1600-7500	5,8%		5,8%		Neutropenia

Tabela 4.1: Distribuição dos níveis plasmáticos de contagem de hemácias, leucócitos e neutrófilos em indivíduos contaminados por HCB acima de 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total de Cidade dos Meninos		Indivíduos com HCB > 20ng/ml		
		Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	p-valor
Hemácias:						
- Homens	4,50-6,50	4,95 (0,46)	4,95	4,88 (0,91)	4,68	0,764
- Mulheres	3,90-5,60	4,53 (0,45)	4,53	4,36 (0,14)	4,40	0,451
Leucócitos	4.000-10.000	7372 (2400)	7050	7373 (2400)	7050	0,999
Neutrófilos	1600-7500	3848 (1901)	3590	3848 (1901)	3590	1,000

Tabela 5: Percentual de alterações de exames de função hepática em indivíduos contaminados por α -HCH, β -HCH e γ -HCH acima de 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos	Indivíduos com α -HCH > 20(ng/ml)	Indivíduos com β -HCH > 20(ng/ml)	Indivíduos com γ -HCH > 20(ng/ml)
		% maior do que o V.R	% maior do que o V.R	% maior do que o V.R	% maior do que o V.R
Bilirrubina total	Até 1,2	5,9%	8,6%	6,4%	6,3%
Bilirrubina direta	Até 0,4	6,0%	5,4%	6,4%	6,3%
Bilirrubina Indireta	Até 0,8	6,8%	8,6%	7,2%	18,8%
TGO	Até 37	9,9%	5,4%	7,2%	12,5%
TGP	Até 40	7,4%	4,3%	7,6%	0%
γ GT - Homens	11 a 50	14,5%	14,0%	13,6%	16,7%
γ GT - Mulheres	07 a 32	27,6%	26,0%	31,7%	20,0%

Tabela 5.1: Distribuição de níveis plasmáticos de exames de função hepática em indivíduos contaminados por α -HCH, β -HCH e γ -HCH acima de 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com α -HCH > 20(ng/ml)			Indivíduos com β -HCH > 20(ng/ml)			Indivíduos com γ -HCH > 20(ng/ml)		
		Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	p-valor	Média (DP)	Mediana	p-valor	Média (DP)	Mediana	p-valor
Bilirrubina total	Até 1,2	0,89 (4,30)	0,58	0,94 (2,54)	0,61	0,912	0,77 (1,62)	0,59	0,673	0,79 (0,45)	0,66	0,926
Bilirrubina direta	Até 0,4	0,19 (0,12)	0,16	0,19 (0,12)	0,17	1,00	0,18 (0,12)	0,15	0,249	0,20 (0,12)	0,20	0,741
Bilirrubina Indireta	Até 0,8	0,47 (0,24)	0,41	0,49 (0,25)	0,44	0,443	0,48 (0,28)	0,42	0,577	0,58 * (0,39)	0,45	0,072
TGO	Até 37	26,70 (12,93)	24,00	24,29 * (7,85)	23,00	0,077	25,79 (11,93)	23,00	0,323	25,50 (7,68)	22,50	0,711
TGP	Até 40	21,32 (27,65)	17,00	19,18 (10,24)	17,00	0,459	21,35 (20,33)	17,00	0,987	17,38 (6,01)	16,00	0,569
γ GT - Homens	11 a 50	29,58 (31,66)	19,00	26,26 (16,48)	21,00	0,497	31,33 (38,84)	20,00	0,617	22,33 (21,60)	14,50	0,576
γ GT - Mulheres	07 a 32	34,27 (51,65)	21,00	31,80 (29,65)	19,00	0,739	40,50 (68,91)	21,00	0,256	23,30 (14,12)	20,00	0,503

Tabela 6: Alterações de exames de função hepática em indivíduos contaminados por p-p'-DDE, p-p'-DDD, o-p'-DDT e p-p'-DDT > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos	Indivíduos com p-p'-DDE > 20(ng/g)	Indivíduos com p-p'-DDD > 20(ng/g)	Indivíduos com o-p'-DDT > 20(ng/g)	Indivíduos com p-p'-DDT > 20(ng/g)
		% maior que o V.R.	% maior que o V.R.	% maior que o V.R.	% maior que o V.R.	% maior que o V.R.
Bilirrubina total	Até 1,2	5,9%	6,1%	14,3%	18,2%	7,2%
Bilirrubina direta	Até 0,4	6,0%	5,5%	14,3%	9,1%	8,2%
Bilirrubina Indireta	Até 0,8	6,8%	7,1%	14,3%	18,2%	7,2%
TGO	Até 37	9,9%	8,4%	14,3%	9,1%	10,3%
TGP	Até 40	7,4%	7,7%	0%	0%	7,2%
γ GT - Homens	11 a 50 u/l	14,5%	16,1%	0%	20%	17,3%
γ GT - Mulheres	07 a 32 u/l	27,6%	32,3%	33,3%	16,7%	35,6%

Tabela 6.1: Distribuição de níveis plasmáticos de exames de função hepática em indivíduos contaminados por p-p'-DDE, p-p'-DDD > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com p-p'-DDE > 20(ng/g)			Indivíduos com p-p'-DDD > 20(ng/g)		
		Media (DP)	Mediana	Media (DP)	Mediana	p-valor	Media (DP)	Mediana	p-valor
Bilirrubina total	Até 1,2	0,89 (4,30)	0,58	0,98 (5,60)	0,59	0,765	0,91 (0,62)	0,70	0,990
Bilirrubina direta	Até 0,4	0,19 (0,12)	0,16	0,19 (0,11)	0,17	1,000	0,24 (0,15)	0,21	0,273
Bilirrubina Indireta	Até 0,8	0,47 (0,24)	0,41	0,48 (0,26)	0,42	0,529	0,67 * (0,53)	0,44	0,030
TGO	Até 37	26,70 (12,93)	24,00	25,98 (11,06)	24,00	0,375	24,14 (9,17)	20,00	0,601
TGP	Até 40	21,32 (27,65)	17,00	20,74 (15,30)	17,00	0,724	15,86 (3,85)	15,00	0,602
γGT - Homens	11 a 50	29,58 (31,66)	19,00	31,27 (35,87)	21,00	0,586	20,75 (7,50)	20,50	0,578
γGT - Mulheres	07 a 32	34,27 (51,65)	21,00	40,35 (64,60)	24,00	0,213	33,00 (14,53)	32,00	0,966

Tabela 6.2: Distribuição de níveis plasmáticos de exames de função hepática em indivíduos contaminados por o-p'-DDT e p-p'-DDT > 20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com o-p'-DDT > 20(ng/g)			Indivíduos com p-p'-DDT > 20(ng/g)		
		Media (DP)	Mediana	Media (DP)	Mediana	p-valor	Media (DP)	Mediana	p-valor
Bilirrubina total	Até 1,2	0,89 (4,30)	0,58	0,90 (0,51)	0,70	0,994	0,93 (2,50)	0,57	0,928
Bilirrubina direta	Até 0,4	0,19 (0,12)	0,16	0,25 (0,12)	0,22	0,099	0,19 (0,13)	0,17	1,000
Bilirrubina Indireta	Até 0,8	0,47 (0,24)	0,41	0,65 * (0,44)	0,48	0,015	0,48 (0,29)	0,41	0,701
TGO	Até 37	26,70 (12,93)	24,00	26,45 (7,39)	24,00	0,949	26,25 (13,62)	23,00	0,744
TGP	Até 40	21,32 (27,65)	17,00	20,64 (7,10)	22,00	0,935	21,33 (19,99)	17,00	0,997
γGT - Homens	11 a 50	29,58 (31,66)	19,00	31,60 (21,13)	29,00	0,887	30,23 (25,21)	22,00	0,886
γGT - Mulheres	07 a 32	34,27 (51,65)	21,00	29,33 (10,65)	28,00	0,815	35,13 (32,32)	26,00	0,913

Tabela 7: Percentual de alterações de exames de função hepática em indivíduos contaminados por HCB >20 ng/ml, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos	Indivíduos com HCB > 20(ng/ml)
		% maior que V.R.	% maior que o V.R.
Bilirrubina total	Até 1,2	5,9%	12,5%
Bilirrubina direta	Até 0,4	6,0%	12,5%
Bilirrubina Indireta	Até 0,8	6,8%	12,5%
TGO	Até 37	9,9%	12,5%
TGP	Até 40	7,4%	0%
γGT - Homens	11 a 50 u/l	14,5%	0%
γGT - Mulheres	07 a 32 u/l	27,6%	25%

Tabela 7.1: Distribuição de níveis plasmáticos de exames de função hepática em indivíduos contaminados por HCB >20 ng/ml, Cidade os Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2004

	Valor de Referência (V.R.)	População total da Cidade dos Meninos		Indivíduos com HCB > 20(ng/ml)		
		Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	p-valor
Bilirrubina total	Até 1,2	0,89 (4,30)	0,58	0,80 (0,62)	0,60	0,953
Bilirrubina direta	Até 0,4	0,19 (0,12)	0,16	0,22 (0,15)	0,18	0,482
Bilirrubina Indireta	Até 0,8	0,47 (0,24)	0,41	0,58 (0,53)	0,42	0,203
TGO	Até 37	26,70 (12,93)	24,00	26,00 (8,19)	23,50	0,879
TGP	Até 40	21,32 (27,65)	17,00	16,13 (4,67)	15,00	0,596
γGT - Homens	11 a 50 u/l	29,58 (31,66)	19,00	13,50 (2,65)	14,00	0,311
γGT - Mulheres	07 a 32 u/l	34,27 (51,65)	21,00	30,00 (13,29)	26,50	0,869

Tabela 8: Dosagem de γ -GT em homens segundo consumo de bebida alcoólica, Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, RJ, 2004.

		γ -GT	
		Até o Valor de Referência	Acima do V. R
Bebe	Sim	N	140
		%	83,8%
	Não	N	188
		%	86,2%

Teste do Qui-quadrado com Correção de Continuidade: 0,607

Tabela 9: Dosagem de γ -GT em mulheres segundo consumo de bebida alcoólica, Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, RJ, 2004.

		γ -GT	
		Até o Valor de Referência	Acima do V. R
Bebe	Sim	N	65
		%	76,5%
	Não	N	236
		%	71,5%

Teste do Qui-quadrado com Correção de Continuidade: 0,437

8. Discussão

Diversas pesquisas foram feitas em todo o mundo, inclusive no Brasil, sobre os efeitos deletérios dos pesticidas para o meio ambiente, mas poucas envolveram estudos epidemiológicos com humanos. A ocorrência de anemia subsequente à exposição ao HCH tem sido relatada na literatura (ATSDR 1989,1995; EPHA, 2001). Esta observação foi igualmente mencionada em ratos expostos a HCH (Shouche & Hathore, 1997). A diminuição da atividade enzimática de neutrófilos, sobretudo mieloperoxidase e fosfatase alcalina, foi mencionada em trabalhadores expostos a bifenilas policloradas (PCBs), DDT e HCB (Lisiewicz, 1993).

Em 1981 Brassow et al.³⁵, na Alemanha, fizeram um estudo caso-controle com 60 trabalhadores de fábrica de Lindano (γ -HCH) e só encontraram diferenças entre os casos e os controles em relação a alguns resultados de exames hematológicos, tais como neutrofilia, linfopenia, e aumento de reticulócitos, sem aumento da contagem de células vermelhas e brancas, nem alterações nos exames de função hepática.

A ocorrência de anemia aplástica em decorrência da exposição ocupacional e não ocupacional ao lindano tem sido igualmente observada na literatura (Rugman et al., 1990; Parent-Massin et al., 1994), bem como anemia megaloblástica (Reigart & Roberts, 1999).

No inquérito realizado em Cidade dos Meninos, observou-se que os níveis médios de hemácias na amostra de participantes estiveram dentro dos níveis de normalidade, mesmo entre aqueles com níveis séricos de exposição elevados ao HCH (> 20 ng/ml, equivalentes aos observados em condições de exposição ocupacional intensa).

Durante a realização do estudo em Cidade dos Meninos, foram determinados os níveis de dezoito pesticidas organoclorados, e as análises apresentadas procuraram tomar em consideração a presença de contaminação por diferentes agentes químicos. Assim, embora a presença de anemia tenha sido observada em 13,9% dos homens não contaminados por resíduos de pesticidas acima de 20 ng/ml, ela foi da ordem de 27,4% naqueles contaminados com 2 a 3 pesticidas, sendo estas proporções em mulheres, respectivamente de 4,9% e 6,7%. Em relação ao conjunto dos participantes, foi observada a prevalência de anemia no estudo da ordem de 16,8% em homens e 5,2% em mulheres. Para fins de comparação, há uma prevalência de anemia na população brasileira, segundo alguns estudos, da ordem de 25% e mais^{77, 78}.

Os participantes com níveis de exposição ao pesticida α -HCH mais elevados que 20ng/ml apresentaram uma prevalência de anemia da ordem de 23,3% em homens e 12% em mulheres (50% em relação ao γ -HCH em homens com níveis similares de exposição).

Em relação à prevalência de anemia em indivíduos com exposição crônica ao DDT, esta foi da ordem de 22,4% naqueles com níveis elevados (> 20 ng/ml) de DDE sérico, bem como de 25% em homens com exposição elevada ao HCB. A literatura consultada apresenta prevalências de anemia em várias populações brasileiras de 25% e/ou mais, o que aponta que esta população de Cidade dos Meninos apresenta prevalências de anemia menores do que o relatado nos estudos

Quanto à ocorrência de leucocitose, esta foi encontrada em 11,7% do total de participantes, sendo de 12,6% nos participantes não contaminados e de 16% para aqueles com contaminação por quatro ou mais pesticidas. Nos participantes com exposição elevada ao α -HCH (> 20 ng/ml), a prevalência de leucocitose foi 19,4%, sendo de 10,6% para o β -HCH e 25% para o γ -HCH em níveis similares de exposição. As prevalências de leucocitose em participantes com níveis séricos elevados de DDE e HCB foram de, respectivamente, 9,7% e 11,7%.

A presença de neutropenia foi observada em 5,8% do conjunto de indivíduos e em 10,8% dos contaminados por quatro ou mais pesticidas. Na presença de níveis elevados de exposição ao isômero α -HCH, a prevalência de neutropenia foi da ordem de 6,5%, sendo de 5,5% para o β -HCH e 12,5% para o γ -HCH. Em relação a presença de níveis elevados de DDE e HCB, a prevalência de neutropenia foi da ordem de, respectivamente, 4,8% e 5,8%.

Apesar da heterogeneidade dos padrões de alterações hematológicas (anemia, leucocitose e neutropenia) aqui relatados, as distribuições médias das contagens de hemácias, leucócitos e neutrófilos entre os participantes do inquérito realizado em Cidade dos Meninos revelou padrões de distribuição incluídos nas faixas de valores de referência para homens e mulheres. Esta observação repete-se inclusive para aqueles com níveis de exposição elevada. Cabe ressaltar, entretanto, que em relação às distribuições de leucócitos segundo cada um dos pesticidas analisados, estas se apresentaram em patamares elevados (médias superiores a 7 mil leucócitos), embora inclusas nas faixas de normalidade.

A presença de alterações hepáticas decorrentes da exposição a pesticidas organoclorados como HCH e DDT vem sendo igualmente mencionada na literatura.

Em 1991 Carvalho W A et al. 40 estudaram aplicadores de DDT e HCH e observaram aumento significativo das Transaminases (GOT e GPT) quando comparados com trabalhadores com exposição esporádica a estas substâncias.

Em 1993, Nigam et al. 42, também num estudo de caso-controle realizado na Índia com trabalhadores expostos ao HCH durante sua manufatura, observaram uma correlação positiva significativa com enzimas relacionadas ao metabolismo hepático.

Segundo o Manual de Procedimentos para os Serviços de Saúde ⁷⁹, as provas de função hepática que melhor avaliam as lesões agudas ou subagudas são as Transaminases (GOT e GPT), que indicam hepatite aguda ou subaguda. As Bilirrubinas são menos sensíveis que as transaminases para lesão hepatocelular, de baixa especificidade e indicam colestase. A gama-Glutamil-Transpeptidase - γ -GT – está elevada em consumidores de bebida alcoólica e em doenças hepáticas e biliares, e a elevação de seu valor indica hepatite aguda, subaguda e crônica, e colestase.

A distribuição das médias dos níveis plasmáticos observados nas provas de função hepática (bilirrubina direta, indireta e total, TGO, TGP e γ -GT) realizados entre os residentes de Cidade dos Meninos revelaram resultados incluídos nos valores considerados como de referência. Observou-se, entretanto, que 9,9% dos participantes apresentavam valores de TGO acima dos valores de referência (12,5% em expostos a níveis elevados de γ -HCH) e que 27,6% das mulheres de Cidade dos Meninos apresentavam níveis de γ -GT maiores que os valores de referência, sendo o mesmo observado em 14,5% dos homens.

Em relação ao DDT, observou-se que os níveis de γ -GT estavam mais elevados que os valores de referência em 27,6% das mulheres e 14,5% dos homens, sendo estas cifras em indivíduos com níveis elevados de exposição (> 20ng/ml), respectivamente, de 32,3% e 16,1%.

Em relação ao pesticida HCB, observou-se que 25% das mulheres apresentavam níveis mais elevados que os valores de referência para γ -GT.

Para concluir, considerando-se todos os estudos citados neste trabalho, incluindo as diversas pesquisas promovidas pelo MS na Cidade dos Meninos, este trabalho é pioneiro no que tange à análise da relação dos resultados das dosagens séricas de pesticidas ou seus metabólitos com os resultados do hemograma, exames de função hepática e dados de

exposição ao consumo de bebidas alcoólicas, que poderia dar margens a dúvidas quanto aos resultados alterados da γ -GT.

Entretanto, os dados observados referentes às alterações encontradas mostraram não haver correlação entre a exposição a bebidas alcoólicas e o aumento da γ -GT.

A prevalência encontrada de anemia, embora menor do que nos estudos brasileiros, é maior nos indivíduos contaminados do que nos não contaminados na população estudada, e aumenta com o aumento dos níveis de contaminação por pesticidas e com o número de contaminantes, em especial nos homens. As prevalências de leucocitose e neutropenia seguem o mesmo padrão.

Em relação aos exames de função hepática, foi observado que a γ -GT apresentou resultados bastante aumentados, em especial nas mulheres, os quais, correlacionados com a informação sobre se bebe ou não bebida alcoólica, apresentou resultados mais elevados nos que informaram não fazer uso de bebida alcoólica. Estes resultados podem sugerir acurácia reduzida na informação obtida sobre consumo de álcool, ou que a elevação da γ -GT se deve à contaminação pelos pesticidas e não a outro fator de risco.

Somente estudos mais aprofundados, e de seguimento desta população poderão esclarecer mais detalhadamente a resposta para estas observações.

9. Considerações Finais

Apesar da grande exposição dos habitantes da Cidade dos Meninos aos isômeros α , β e γ do HCH, aos metabólitos do DDT e ao HCB, os valores médios observados nas provas hematológicas realizadas (contagem de hemácias, leucócitos e neutrófilos) e provas hepáticas (bilirrubina direta, indireta, total, TGO, TGP e γ -GT) apresentaram resultados que estão compreendidos entre os valores de referência. . Alguns subgrupos desta população, entretanto, apresentaram resultados acima dos valores de referência. A prevalência de anemia observada nos residentes de Cidade dos Meninos é mais reduzida do que aquela referida em outros estudos na população brasileira, sendo ambas similares quando analisados os subgrupos com exposição elevada ao HCH (níveis maiores que 20 ng/ml).

Poderíamos especular se esta população, apesar da contaminação ambiental e humana, tem melhores condições de vida do que as populações empobrecidas do país,

apresentando padrão de alimentação melhor, por ter direito à terra, com possibilidade de agro-pecuária de nível familiar? Somente estudos mais aprofundados poderão responder a este questionamento de alto impacto social, tendo em vista o cenário sócio-econômico do povo brasileiro e, em especial, o da população de Cidade dos Meninos.

Os resultados obtidos sugerem que deva ser implantado um programa de acompanhamento e monitoramento regular desta população através do Programa de Saúde da Família, tanto no que se refere a exames clínico-laboratoriais, assim como um Sistema de Registro de Câncer de Base Populacional específico, considerando o risco aumentado para câncer descrito na literatura para populações expostas a estas substâncias químicas (IARC 39). Estas iniciativas poderão fornecer subsídios para permitir o acompanhamento desta coorte e a intervenção precoce, auxiliando o controle dos efeitos adversos da contaminação por pesticidas na população da Cidade dos Meninos e em outras situações similares.

ANEXO 1

Quadro 1: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1972-1989.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE O RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS RELACIONADAS AO USO DE PESTICIDAS					
Ano Public.	Pesquisador	População pesquisada	Tipo de Estudo	Pesticida	Efeitos/Agravos
1972	Davies, John E. University of Miami - USA	Humanos	Descritivo Revisão	Organofosfatos Organoclorados	Alta toxicidade Nenhuma toxicidade
1981	Brassow HL, Baumann K, Lehnert G Germany, West	60 homens trabalhadores em fábrica de Lindano	Estudo analítico de caso-controle	Lindane	> contagem leucócitos polimorfonucleares < contagem linfócitos > contagem reticulócitos Teste de Quick (Protrombina) mais baixo < concentração creatinina < concentração ácido úrico
1986	Bursch W, Düsterberg B, Schulte-Hermann R Germany, West	Ratos	Estudo experimental	alpha-HCH	Hipertrofia e hiperplasia do fígado de ratos Pouco > GPT e fosfatase alcalina
1989	Ravinder P, Srinivasan K, Radhakrishnamurty R Índia	Camundongos	Estudo experimental	HCH e Lindano	>> peso do fígado dos ratos Níveis elevados, no sangue, de : - alanina - aspartato-aminotransferases - fosfatase alcalina Níveis muito elevados de : -fosfatase ácida e catepsina ácida Níveis muito baixos de enzimas hepáticas solúveis : - aspartato-aminotransferases - lactato-desidrogenase < glicose-6-fosfatase > aldolase Alterações das enzimas hidrolíticas do intestino delgado: - dissacaridases, lipase, amilase, dipeptidase e fosfatase ⇒ Toxicidade hepatocelular

Quadro 2: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1990-1994.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE O RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS RELACIONADAS AO USO DE PESTICIDAS					
Ano Public.	Pesquisador	População pesquisada	Tipo de Estudo	Pesticida	Efeitos/Agravos
1990	Rugman FP, Cosstick R England	3 pacientes com anemia aplástica	Estudo de caso	Lindano	Reação auto-imune c/ dano continuado à medula óssea Anemia Aplástica
1991	Carvalho WA Sul da Bahia, Brasil	127 homens expostos e 50 indivíduos controles	Estudo analítico de caso-controle	DDT HCH técnico	>> GOT e GPT e > fosfatase alcalina, albumina e colesterol (C/HCH)
1991	IARC Lyon, France			HCH DDT	Classificados no Grupo II B : "possivelmente carcinogênicos para humanos"
1992	Joseph P, Viswanatha S Krisnakumari MK Índia	Ratos machos albinos	Estudo experimental	HCH	Ratos com dieta com HCH: < contagem de leucócitos, tempo de protrombina e coagulação ⇒ Hematotoxicidade severa
1993	Gever HJ, Steinberg CE, Scheunert I Bruggeman R, et alii Ireland	14 espécies de peixes	Estudo experimental	Lindane	Lindano revelou relação linear positiva com a quantidade de lipídeos em espécies variadas de peixes
1993	Nigam SK et alii India	365 indivíduos expostos ao HCH durante sua fabricação e 146 controles	Estudo analítico de caso controle	HCH	Anormalidades no ECG Sintomas neurológicos Correlação significativa com gama-GT, LAP e Alp.P Aumento da beta-globulinas/aumento HCH IgG e IgA alteradas
1994	Parent-Massin, D. Thouvenot, D. Rio, B. ; Riche, C. Plouzane, France	Cultura de células progenitoras hematopoiéticas	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Lindano	Testes in vitro com células hematopoiéticas Citotoxicidade

Quadro 3: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1994-1997.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE O RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS RELACIONADAS AO USO DE PESTICIDAS					
Ano Public.	Pesquisador	População pesquisada	Tipo de Estudo	Pesticida	Efeitos/Agravos
1994	Kashyap R, Iyer LR, Singh MM Índia	Dieta de adultos vegetarianos	Estudo observacional descritivo seccional	DDT BHC	Níveis de pesticidas contaminantes no sangue de adultos vegetarianos compatíveis com níveis de contaminantes no leite bovino, grãos e vegetais.
1995	Oliveira RM, Brilhante OM, Moreira JC, Miranda AC Brasil	Solo, pastos e residentes,	Estudo observacional descritivo seccional	Organoclorados HCH	Alta poluição do solo por HCH, indiretamente proporcionais à distância do foco principal. Crianças com presença de HCH no soro, mas o risco não é uniforme.
1995	Prasad AK, Pant N, Srivastava SC, Kumar R, Srivastava SP Índia	Ratos	Estudo experimental	HCH	Alteração da atividade de enzimas testiculares (ratos) (sorbitol-desidrogenase, GG6PDH, gama-GT, beta-Gluc.) Decréscimo da testosterona sérica, da motilidade do esperma, e > da percentagem de esperma anormal. Possibilidade efeitos similares em Homens (ocupacional)
1997	Brasil. OPAS/MS Brasil	Humanos	Estudo descritivo	Organoclorados	Neuropatias periféricas Paralisias Discrasias sanguíneas Aplasia medular Leões hepáticas (alterações da fosfatase alcalina e transaminases) Lesões renais Arritmias cardíacas Dermatoses (cloroacne)
1997	Mendonça, GAS Brasil	Mulheres	Estudo descritivo Revisão de 6 estudos epidemiológicos	Organoclorados	Não observou associação com câncer de mama

Quadro 4: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1998-1999.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE O RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS RELACIONADAS AO USO DE PESTICIDAS					
1998	Nunes MV, Tajara EH SP, Brasil		Revisão	Organoclorados	Câncer de fígado, tecido linfático e pulmões de roedores Aberrações cromossômicas em agricultores expostos Leucemias, mieloma múltiplo, linfoma em homens e animais Risco aumentado de leucemias em associações de DDT e nicotina Risco de leucemia na progênie Hipertensão, doença vascular cerebral e aterosclerose Alta frequência de câncer de pulmão sem relação com tabagismo Maior mortalidade por CA de pulmão, cérebro e leucemia Anemia aplástica Prematuridade, aborto espontâneo
1998	Gribaldo L, Sacco MG, Casati S, Zucchi I, Dosanjh MK, Catalani P et al Itália	Células 3T3-L1	Estudo experimental	PCBs	Estimulação da expressão de proto-oncogenes nas células 3T3-L1
1998	Paumgarten FJR et alii Brasil	Agricultores do Estado do Rio de	Estudo analítico de Caso-controle	POPs	Níveis sorológicos de POPs em agricultores de Paty do Alferes = população não exposta ocupacionalmente
1999	Dorotéia FLS, Cruz RH, Santos ECO Conceição do Araguaia, Brasil	Trabalhadores	Estudo descritivo	Organoclorados e organofosforados	Intoxicações crônicas pelo DDT

Quadro 5: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 1999-2001.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE O RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS RELACIONADAS AO USO DE PESTICIDAS					
1999	Reigart, J. Routt Roberto, James R. U.S. EPA, USA		Estudo descritivo	Organoclorados HCH DDT	Manifestações gerais: Anorexia Man. Dérmicas: Palidez, cianose Manifestações do Sistema Nervoso: Parestesias, paralisias Cefaléia Distúrbios comportamentais Convulsões Alterações da Coordenação Motora (incluindo ataxia) Manifestações no Sist. Cardiovascular: Arritmias cardíacas Manifestações renais: Urina cor de vinho (porfirinuria) Manifestações no Sangue: Elevação de: LDL, GOT e GPT, Fosfatase alcalina, Enzimas ALT e AST
2000	Araújo ACP, Nogueira DP, Augusto LGS Recife, Brasil	Agricultores de tomate	Estudo observacional descritivo seccional	Praguicidas	Mal-estar durante a aplicação do produto (maioria) Mulheres: 70,6% - abortamentos e 39,4% perda de filho com < 1 ano 36,4%: febre freqüente e prurido na pele; 35,8%: dor nas articulações 32,5%: tontura, formigamento de M.Sup.,alt sono, vômitos
2000	Waliszewski S M, Aguirre A A, Infanzón R M, Siliceo J Hospital Benito Coquet Lagunes, Veracruz, México	64 voluntárias admitidas para cesárea	Estudo observacional descritivo seccional	Organoclorados DDT, DDE	Passagem através da barreira placentária com risco de mal formações congênitas da genitália externa (estudo de tecido adiposo materno, soro materno e do cordão umbilical)
2001	EPA/CARC USA	camundongos e ratos	Estudo experimental	Lindane	"Evidência de carcinogenicidade sugestiva, mas não suficiente para avaliar a carcinogenicidade humana potencial"

Quadro 6: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 2001 - 2002.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE O RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS RELACIONADAS AO USO DE PESTICIDAS					
2001	Tish M, Lohmeier A, Schmezer P, Bartsch H, Maier H Alemanha	Tecido de mucosa de corneto nasal humano	Estudo experimental	pentachlorophenol γ -HCH	Alterações severas no DNA de células de mucosa humana de tecido do corneto nasal médio e discretas alterações em células do corneto nasal inferior. Indica indução de Ca do trato aero-digestivo.
2001	Van Den Heuvel RL, Leppens H, Schoeters GER Belgium	Céls. Progenitoras hematopoiéticas mielóides/eritróides/céls.tronco	Estudo experimental in vitro	Lindane, others	O Lindano é conhecido por sua hematotoxicidade, mas as células osteogênicas também são vulneráveis
2001	Binelli A, Bachetta R, Vailati G, Galassi S, Provini A Lake Maggiore, Itália	Mexilhões "zebra" fêmeas	Estudo observacional descritivo seccional	DDT, pp`DDE	Efeitos endócrino-disruptores
2002	Delgado IF, Barreto H, Kussumi TA, Alleluia I, Baggio C, Paumgarten FJR RJ, Brasil	33 Pessoas/ reg. urbana Grande Rio de Janeiro	Estudo observacional descritivo seccional	op'DDT, pp'DDT pp'DDD, pp'DDE, α -, β -, γ - HCH	Níveis séricos população Urbana Grande Rio: \leq 29 anos: 10%, 0,278 μ g/g; 30-39 anos: 60%, 0,200-0,765 μ g/g \geq 40 anos: 77%, 0,278 μ g/g
2002	Tchounwou, P. B. Ashour, B. A. Moreland-Young, et al. Jackson State University and Faculty of Agriculture, University of Zagazia, Egypt Menia El-Kamh Province, Egypt	187 agricultores; amostras de solo, água, leite, peixe e laranja	Inquérito pop. e estudo observacional descritivo seccional	Organoclorados Organofosforados Carbamatos Fungicidas	Danos neurológicos Hipertensão Arterial Doenças Cardiovasculares Desordens cutâneas Infertilidade/esterilidade Teratogênese Alergias Desordens hematológicas Mutagenicidade Câncer

Quadro 7: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 2002 - 2003.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE O RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS RELACIONADAS AO USO DE PESTICIDAS					
2002	Hashim S, Rahim DA, Ali R Ministry of Health of Malaysia Malaysia 1997-2000	População da Malásia	Estudo ecológico	Organoclorados Organofosforados Carbamatos Piretróides	Casos reportados de envenenamento por pesticidas: 1- Suicídios: 2- Acidentais 3- Ocupacionais
2002	Cocco, Pierluigi Itália		Revisão	DDT	Não exclui o papel da exposição elevada ao o-p`-DDE, particularmente no câncer de mama pós-menopáusico, positivo para receptores estrogênicos.
2002	Koifman S, Koifman R J e Meyer A Brasil	Pop. 11 estados brasileiros	Estudo ecológico	vendas de pesticidas	Infertilidade e câncer de testículo Câncer de mama, próstata e ovário
2003	Gomes A	1183 trabalhadores de indústria de petróleo/RJ			Percentuais acima dos Valores de Referência: TGP - 13,2%; TGO - 4,6%; GGT - 21,1% e para o corte de 2x o V. R.: TGP - 1,6%; TGO - 0,8%; GGT - 6,5%
2003	Lourenço RC	Alimentos (tomate, maçã, banana)	Estudo descritivo observacional	Organofosforados e carbamatos	Índice de contaminação acima do aceitável para humanos em banana-prata e tomate
2003	Wesseling et al. Costa Rica			Vários DDT	Homens (trabalhadores plantação bananas): Câncer de Pênis, melanoma e Ca de pulmão Mulheres: Ca de colo de útero e leucemia Efeitos neurológicos
2003	Binelli A, Bacchetta R, Vailati G Galassi S, Provini Lago Maggiore, Itália 1996-97	Mexilhões "zebra" fêmeas	Estudo observacional descritivo seccional	DDT	Alteração no comportamento reprodutivo e degenerações de oócitos de fêmeas de mexilhões zebra  Efeito endócrino-disruptor nesta espécie, que serve como biomarcador p/contaminantes

Quadro 8: Evolução do conhecimento sobre o risco de Doenças Crônicas relacionadas ao uso de pesticidas, 2003 - 2004.

EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE O RISCO DE DOENÇAS CRÔNICAS RELACIONADAS AO USO DE PESTICIDAS					
2003	Geoffrey MC et al. USA 1998-99			pesticidas inseticidas herbicidas	Agricultores: Taxa de incidência 18,2 por 100.000 full time equivalents Não-agricultores: Taxa de incidência 0,53 por 100.000 full time equivalents Inseticidas foram responsáveis por 49% de todas as doenças
2004	Delgado IF e Paumgarten FJR Paty do Alferes, RJ, Brasil	Agricultores	Inquérito	Pesticidas Fungicidas	92% não usavam nenhum EPI 62% reportaram: cefaléia, náusea, vômitos, tonturas e irritação da pele (especial/ c/uso de organofosfatos
2004	Gagnon F, Tremblay T Rouette J, Cartier JF Québec, Canadá			PCB, DDT, DDE	Contaminação de mariscos
2004	Verkasalo P K, Kokki E, Pukkala E, Vartiainen T, Kiviranta H, Penttinen A, Pekkanen J Rio Kymijoki, Finlândia			Dibenzo-p-dioxinas policlorinadas	Carcinoma baso-celular Câncer de mama, de colo uterino, de rins e do sist. nervoso
2004	Kamel F e Hoppin JA USA			organofosfatos, organoclorados, carbamatos e piretróides	Há evidências que a exposição crônica moderada a pesticida é neurotóxica e aumenta o risco de Doença de Parkinson

Referências Bibliográficas

- 1 . Tejada de Rivero, David A. Alma-Ata 25 años después. Perspectivas de Salud, OPAS, 2003; 8. Sppl 2: 2-7.

- 2 . Organização Pan Americana de Saúde. Divisão de Saúde e Ambiente. Programa de Qualidade Ambiental: Atenção primária ambiental. Brasília: OPAS;1999.

- 3 . Brasil. Plataforma Brasileira de Direitos Humanos Econômicos, Sociais e Culturais. Relatório Brasileiro sobre Direitos Humanos Econômicos, Sociais e Culturais. Recife/São Paulo: Plataforma Brasileira de Direitos Humanos Econômicos, Sociais e Culturais; 2003. <http://www.undime.org.br/data/biblioteca/175.pdf> (Acessado em 17/Abril/2005)

- 4 . Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Atuação do Ministério da Saúde no caso de contaminação ambiental por pesticidas organoclorados, na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, RJ. Brasília: Ministério da Saúde: 2004.

- 5 . Carson R. Sample text for Silent Spring. 40th anniversary ed., 1st Mariner Books ed.; Boston: Houghton Mifflin, 2002. <http://www.loc.gov/catdir/samples/hm051/2002726803.html> (Acessado em 15/Maio/2005)

- 6 . Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgânicos persistentes. http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_sp.pdf (Acessado em 15/Maio/2005)

- 7 . Bessa P. Cidade dos Meninos. O Eco 2005 Mar 27; http://ef.amazonia.org.br/opiniao/artigo_detail.cfm?id=153781 (Acessado em 15/Mai/2005)

8 . Netto GF, Carneiro F, Moisés M et al. . A formação do Grupo de Trabalho de Atenção Primária Ambiental – APA e Agenda 21 Local no SUS. In: Anais do VII Congresso de Saúde Coletiva; 2003; Brasília, Brasil. Abrasco: 2003. v.1 p. 410.

9 . Portaria SVS/MS n.º 69. Institui Grupo de Trabalho para elaboração e implementação de plano de trabalho referente ao acompanhamento da saúde da população de Cidade dos Meninos. Diário Oficial da União 2004; 24 dez.

10 . Portaria 896, de 09/05/2002, do Ministério da Saúde.

11 . Prefeitura Municipal de Duque de Caxias. Disponível em <http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/web/cgi/public/cgilua.exe/sys/reader/htm/preindexview.htm?editionsectionid=3&user=reader> (Acessado em 21/Jan/2006)

12 . Oliveira RM, Brilhante OM, Moreira JC, Miranda AC. Contaminação por hexaclorohexanos em área urbana da Região Sudeste do Brasil. Rev Saúde Pública 1995; 29 (3): 228-33.

13 . Oliveira RM, Bastos LHP, Dias AEXO et al.. Residual concentration of hexachlorocyclohexane in a contaminated site in Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil, after calcium oxide treatment. Cad. Saúde Pública 2003; 19, (2):447-453.

14 . Isosaari P. Polychlorinated Dibenzo-*p*-dioxin and Dibenzofuran Contamination of Sediments and Photochemical Decontamination of Soils. Helsinki: KTL; 2004. http://www.ktl.fi/attachments/suomi/julkaisut/julkaisusarja_a/2004a11.pdf (Acessado em 07/Mar/2005)

16 . World Health Organization. Technical Lindane.

Disponível em: <http://www.who.int/whopes/quality/en/lindane.pdf> (acessado em 09/Jan/2006)

17 . Sang S, Petrovic S and Cuddeford V. Lindane: A Review of toxicity and environmental fate. Toronto: 1999.

<http://wwf.ca/satellite/prip/resources/lindane.pdf> (acessado em 14/Mai/2005)

18 . USA. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR). ToxFAQs Hexachlorocyclohexanes. Atlanta: CDC/ATSDR; 1999.

Disponível em <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts43.pdf> (acessado em 02/Jan/2006)

19 . USA. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR). ToxFAQs Hexachlorocyclohexanes. Atlanta: CDC/ATSDR; 2003.

Disponível em http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs43.pdf (acessado em 02/Jan/2006).

20 . Mendes R. Hexaclorociclohexano (HCH) e a saúde humana: síntese do estado atual do conhecimento e identificação das principais questões controversas. Documento técnico elaborado para o Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde. Brasil; 2001.

21 . U.S.A. Labeling Changes for Lindane. FDA Consumer Magazine 2003; 37(3): 6.
Disponível em: http://www.fda.gov/fdac/departs/2003/303_upt.html#lindane (Acessado em 02/Jan/2006)

22 . Kubetin SK. Black Box warning is added to lindane label. (Second-Line Treatment for Head Lice). *Pediatrics News* 2003; 37: 41.

23 . U.S.A. World Health Organization. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2003; 3: 2.

24 . Brasil. OPAS/OMS. Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos. Brasília: OPAS/OMS; 1997.

25 . WHO. Lindane in Drinking-water. Background document for development of *WHO Guidelines for Drinking-water Quality*. Geneva: WHO; 2004.

Disponível em http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/lindane.pdf
(Acessado em 02/Jan/2006)

26 . Allsopp M and Erry B. POPs in Latin America – A review of persistent organic pollutant levels in Latin America. Exeter, UK: Greenpeace Research Laboratories, Department of Biological Sciences, University of Exeter; 2000.

27 . UNEP – United Nations Environment Programme. GPA – Global Programme of Action for the Protection of the Marine Environment from Land-based Activities. <http://pops.gpa.unep.org/14ddt.htm> (acessado em 10/Jan/2006)

28 . U.S.A. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR). ToxFAQs DDT, DDE and DDD. Atlanta: CDC/ATSDR; 2002.

Disponível em <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts35.pdf> (Acessado em)2/Jan/2006).

29 . Brasil. Decreto n.º 329. Proíbe uso de pesticidas organoclorados persistentes (POPs) para uso agrícola. Diário Oficial da União 1985; 3 set. *apud* Mendes R. Hexaclorociclohexano (HCH) e a saúde humana: síntese do estado atual do conhecimento e identificação das principais questões controversas.

30 . Snyder S. Endocrine Disruptors and Pharmaceutically Active Compounds: U.S. Regulations and Research. http://www.iwahq.org.uk/documents/ed_workshop/01.pdf (acessado em 17/Jan/2006)

31 . Davies JE. Pesticides and the environment. A review of the changing profile of pesticide's effect on human health. Paper presented at the V Inter-American Meeting on Foot-and-Mouth Disease and Zoonoses Control; 1972 April 10-13; Mexico, Mexico. <http://hist.library.paho.org/English/BUL/ev6n3p24.pdf> (acessado em 02/01/2006)

32 . Brassow HL, Baumann K, Lehnert G. Ocupacional exposure to hexachlorocyclohexane. II. Health conditions of chronically exposed workers. *Int Arch Environ Health* 1981; 48 (1):81-7.

33 . Bursch W, Dusterberg B, Schulte-Herman R. Growth, regression and cell death in rat liver as related to tissue levels of the hepatomitogen cyproterone acetate. *Arch Toxicol* 1986 Dec; 59(4): 221-7.

34 . Ravinder P, Srinivasan K, Radhakrishnamurthy R. Biochemical toxicity of hexachlorocyclohexane and its gamma-isomer in albino mice. *Indian J Exp Biol* 1989; 27 (3): 248-51.

35 . Rugman FP, Cosstick R. Aplastic anemia associated with organochlorine pesticide: case reports and review of evidence. *Journal of Clinical Pathology* 1990; 43(2): 98-101.

36 . International Agency for Research on Cancer – IARC. Occupational exposures in insecticide application and some pesticides. In: Lyon; International Agency for Research on Cancer; 1991. 612 p. Apresentado em: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Occupational Exposures in Insecticide Application, Lyon, 1990.

37 . Carvalho WA. Risk factors related with occupational and environmental exposure to organochlorine insecticides in the state of Bahia, Brazil, 1985. *Bol oficina Sanit Panam* 1991 Dec; 111(6): 512-24.

38 . Joseph P, Viswanatha S, Krisnakumari MK. Role of vitamin A in the haematotoxicity of hexachlorocyclohexane (HCH) in the rat. *J Environ Sci Health B*. 1992; 27(3): 269-80.

39 . Nigam SK, Karnik AB, Chattopadhyay P, Lakkad BC, Venkaiah K. Clinical and biochemical investigations to evolve early diagnosis in workers involved in manufacture of hexachlorocyclohexane. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65 (1 Suppl): 193-6.

40 . Gever HJ, Steinberg CE, Scheunert I, Bruggeman R, Schutz W, Kettrup A, Rozman K. A review of the relationship between acute toxicity (LC50) of gamma-

hexachlorocyclohexane (gamma-HCH, Lindane) and total lipid content of different fish species. *Toxicology* 1993; 83 (1-3):169-79.

41 . Souza LS e Vieira Neto RD. Uso de agrotóxicos, *in* Cultivo da Banana para o Ecossistema dos Tabuleiros Costeiros. EMBRAPA, jan 2003. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Banana/BananaTabCosteiros/index.htm> (acessado em 09 de Junho de 2006).

42 . Parent-Massin D, Thouvenot D, Rio B, Riche C. Lindane haematotoxicity confirmed by in vitro tests on human and rat progenitors. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13(2): 103-6.

43 . Kashyap R, Iyer LR, Singh MM. Evaluation of daily dietary intake of dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT) and benzene hexachloride (BHC) in India. *Arch Environ Health* 1994; 49 Suppl 1: 63-4.

44 . Prasad AK, Pant N, Srivastava SC, Kumar R, Srivastava SP. Effect of dermal application of hexachlorocyclohexane (HCH) on male reproductive system of rat. *Hum Toxicol* 1995; 14(6):484-8.

45 Binelli A, Bacchetta R, Vailati G, Galassi S, Provini . DDT contamination in Lake Maggiore (N.Italy) and effects on zebra mussel spawning. *Chemosphere* 2001; 45: 409-415.

46 . Mendonça GAS. Pesticidas e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Rio de Janeiro [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade do Estado de São Paulo; 1997.

47 .Mendonça GAS. Masuring exposure to organochlorinated pesticides. Cad Saúde Pública. 1998;14 Suppl 3: 177-179.

48 . Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. Cad. Saúde Pública. 2002; 18 (2): 379-402.

49 . Paumgarten FJR, Delgado IF, Oliveira, ES, Alleluia IB, Barretto HH, Kussumi TA. Levels of organochlorine pesticides in the blood serum of agricultural workers from Rio de Janeiro State, Brazil. Cad Saúde Pública 1998; 14 Suppl 3: 33-39.

50 . Gribaldo L, Sacco MG, CastiS, Zuchi I, Dosanjh MK, Catalani P, Marafante E. Modulation of proto-oncogene expression by polychlorinated biphenyls in 3T3-L1 cell line. J Toxicol Environ Health A. 1998; 55 (2): 121-31.

51 . . Nunes MV, Tajara EH. Efeitos tardios dos praguicidas organoclorados no homem. Rev. Saúde Pública 1998; 32 (4): 372-382..

52 . Reigart J. Routt and Roberts James R. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. Washington: U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 1999.

Disponível em <http://www.epa.gov/oppfead1/safety/healthcare/handbook/handbook.pdf>
(Acessado em 31/Jan/2006)

53 . Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzón RM, Siliceo J. Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus. *Salud Pública de México* 2000; 42 (5): 384-390.

54 . U. S. Environmental Protection Agency/Cancer Assessment Review Committee (EPA/CARC). Evaluation of the Carcinogenic Potential of Lindane. Washington DC: EPA/CARC; 2001.

Disponível em http://www.epa.gov/pesticides/registration/lindane/CARC_final_report.pdf
(Acessado em 09/Jan/2006)

55 . Tisch M, Lohmeier A, Schmezer P, Bartsch H, Maier H. Gentoxische Wirkung Der Insektizide Pentachlorphenol und Lindan in unterschiedlichen Regionen Der menschlichen Nasenschleimhaut. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126: 840-844.

56 . Van Den Heuvel RL, Leppens H, Schoeters GER. Use of *in vitro* assays to assess hematotoxic effects of environmental compounds. *Cell Biology and Toxicology* 2001; 17: 107-116.

57 . Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Distúrbios do sistema reprodutivo humano e exposição a pesticidas no Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2002; 18 (2): 435-445.

58 . Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ, Monteiro GTR. Mortalidade por câncer em população exposta a pesticidas em Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, RJ. In: V Congresso Brasileiro de Epidemiologia; 2002 Mar 23-27; Curitiba, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2002. V. Suplemento especial, p.89-89.

59 . Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N, Grupo de Trabajo sobre Compuestos Tóxicos Persistentes y Salud Del IMIM. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección da la salud pública. *Gac Sanit* 2002; 16 (3): 257-66.

60 . Delgado IF, Barreto HHC, Kussumi TA, Alleluia IB, Baggio CA, Paumgarten FJR. Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of Greater Metropolitan Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2002; 18 (2): 519-524.

61 . Araújo ACP, Nogueira DP, Augusto LGS. Impacto dos praguicidas na saúde: estudo da cultura do tomate. *Rev Saúde Pública* 2000; 34 (3): 309-13.

62 . Tchounwou PB, Ashour A, Moreland-Young C, Ragheb DA, Romeh AA, El-Adarosy Goma, El-Sheik S, Lidell FP, Ibitayo O, Assad JC. Health Risk Assessment of Pesticide Usage in Menia El-Kamh Province of Sharkia Governorate in Egypt. *Int J Mol Sci* 2002; 3: 1082-1094.

63 . Hashim S, Rahim DA, Ali R. Surveillance of pesticide Poisoning by the Ministry of Health 1997-2000. *NCD Malaysia* 2002; 1 (4): 4-7.

64 . Calvert GM, Plate DK, Das R, Rosales R, Shafey O, Thomsen C, Male D, Beckman J, Arvizu E, Lackovic M. Acute occupational pesticide-related illness in the US, 1998-1999: Surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *Am J Ind Med* 2003; 45 (1): 14-23.

65 . Kashyat R, Bhatnagar VK, Saiyed HN. Integrated Pest Management and Residues Levels of Dichlorophenylchloroethane (DDT) and Hexachlorocyclohexane (HCH) in Water

samples from Rural Areas in Gujarat State, India. Arch Environ Health 2002; 57 (4): 337-339.

66 . Soares W, Almeida RMVR, Moro S. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. Cad Saúde Pública 2003; 19 (4): 117-1127.

67 . Binelli A, Provini A. DDT is still a problem in developed countries: the heavy pollution of Lake Maggiore. Chemosphere 2003; 52: 717-723.

68 . Binelli A, Provini A. POPs in edible clams from different Italian and European markets and possible human health risk. Marine Pollution Bulletin 2003; 46: 879-886.

69 . Wesseling C, Aragon A, Castillo L, Corriols M, Chaverri F, de la Cruz E, et al.. Consideraciones sobre plaguicidas peligrosos en America Central. Manejo Integrado de Plagas y Agroecologia 2003; 68: 7-18.

70 . Delgado IF, Paumgarten FJR. Intoxicações e usos de pesticidas por agricultores do Município de Paty do Alferes, Rio de Janeiro, Brasil. Cad Saúde Pública 2004; 20 (1): 180-186.

71 . Bogusz Junior S, Dos Santos JS, Xavier AAO, Weber J, Leães FL, Costabeber I. Contaminação por compostos organoclorados em salsichas hot-dog comercializadas na cidade de Santa Maria (RS), Brasil. Ciência Rural 2004; 34 (5): 1593-96.

72 . Gupta PK. Pesticide exposure – Indian scene. Toxicology 2004; 198: 83-90.

73 . Chan PC. NTP technical report on the toxicity studies of 1,1,2,2-tetrachloroethane (CAS No. 79-34-5) administered in microcapsules in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxic Rep Ser 2004; 49: 6-11.

74 . Gagnon F, Tremblay T, Rouette J, Cartier JF. Chemical Risk Associated with Consumption of Shellfish Harvested on the North Shore of the St. Lawrence River`s Lower Estuary. Environ Health Perspectives 2004; 112 (8): 883-88.

75 . Kamel F and Hoppin JA. Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease. Environ Health Perspectives 2004; 112 (9): 950-58.

76 . Gomes Arlindo. Prevalência de alterações dos testes enzimáticos hepáticos em trabalhadores de indústria de petróleo.[Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva e Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2003.

77 . Benseñor IM. New trends for anemia at the beginning of a new century...São Paulo Med J 2004; 122 (6): 231-232.

78 . Brasil. OPAS/OMS. Bibliografia sobre deficiência de micronutrientes no Brasil, 1990-2000: Anemia. http://www.opas.org.br/sistemas/arquivos/pes_vol2a.pdf (acessado em 08/Mar/2006).

79 . Brasil. MS e OPAS/OMS. Doenças Relacionadas ao Trabalho. Manual de Procedimentos para os Serviços de Saúde. Brasília: MS e OPAS/OMS; 2001.