

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ECOLOGIA**

**Dissertação de Mestrado**

**Resíduos Organoclorados em Sangue, Leite Materno  
e Tecido Adiposo Humanos em Regiões Definidas do Estado do Rio  
Grande do Sul, Brasil**

**GERDA HORN CALEFFI**

**Porto Alegre, maio 2005**

**Pesquisa de Resíduos Organoclorados em Sangue, Leite Materno  
e Tecido Adiposo Humanos em Regiões Definidas do Estado do Rio  
Grande do Sul, Brasil**

Gerda Horn Caleffi

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ecologia, do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ecologia, área de concentração em Ecologia (Ecologia Aplicada – Ecotoxicologia e Bioindicação)

Orientador: Profa. Dra. Maria Teresa Raya Rodriguez

Co-Orientador: Prof. Dr. Tuisikon Dick

Comissão Examinadora

Profa. Dra. Magda Beretta

Profa. Dra. Maria Inês Schmidt

Profa. Dra. Catarina da Silva Pedrozo

Porto Alegre, maio 2005

## RECONHECIMENTO

Um dia no final do mês de outubro de 2002, folheando um jornal, vi uma pequena notícia: “Programa de Mestrado em Ecologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul”, assunto que sempre me fascinou.

Do olhar ao decidir não houve etapas intermediárias. Foi instantâneo. Estimularam-me, naquele início, o Dr. Manoel Zurita e o Prof. Tuiskon Dick, paraninfo da minha turma da Faculdade de Medicina – a ATM-63.

A Profa. Maria Teresa Raya Rodriguez foi tomada de roldão. Acho que, quando se deu conta, verificou que era minha orientadora!

Assim voltei à vida de estudante, convivi com colegas muito mais jovens (Teste de Tukey = discrepante extrema), em um contato revigorante e gostoso.

Através do auxílio pessoal ao Prof. Tuiskon Dick, da CAPES, obtive financiamento para as análises cromatográficas, indispensável para poder realizar a pesquisa que embasou a dissertação. O Prof. Dick foi um co-orientador incansável e sempre disponível.

Trabalhei com amostras de tecido humano. Foram 167 pessoas que entenderam o projeto e concordaram em ceder o material necessário.

Para as coletas, em cada cidade e para cada material houve a participação de um profissional que despendeu seu tempo para organizá-las.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no Banco de Sangue, foram o Prof. João Pedro Marques Pereira e a Dra. Almeri Marlene Balsan; para a coleta de leite materno, a nutricionista Lilia Farret Refosco e para a coleta de tecido adiposo, que foi feita no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, o Prof. Fernando Freitas.

Em Pelotas, o Prof. Sérgio Olivé Leite intermediou meu acesso ao Banco de Sangue da Santa Casa de Misericórdia e ao seu diretor, Dr. Eugênio Costa.

Em Aceguá, no distrito de Colônia Nova, o Dr. Cláudio Batista, então secretário de Meio Ambiente e a assistente social, Trawdie Cornelsen, conseguiram organizar uma coleta de sangue de agricultores durante um evento sobre agrotóxicos.

Em Passo Fundo, o Dr. Rudah Jorge, no Hospital São Vicente de Paula, acompanhou-me pessoalmente tanto nas coletas de sangue como de tecido adiposo.

Em Não-Me-Toque, a bióloga da Cooperativa Cotrijal, Sra. Márcia Vieira, organizou a coleta de sangue e o Dr. Antônio Vicente Piva, as coletas de leite e tecido adiposo.

Cada momento envolveu uma equipe diferente: enfermeiras, médicos-cirurgiões, assistentes sociais. Todos, sempre, mobilizados pela proposta do projeto, mostraram-se desejosos, de alguma forma, de um mundo melhor.

As análises foram realizadas no Laboratório de Cromatografia do Centro de Ecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, universidade na qual, além de mim, formaram-se minhas filhas e que agora me viabiliza cumprir um programa de pós-graduação. Foi um período de estudo e de renovação.

Controles que eventualmente se fizeram necessários foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, onde contamos com a disponibilidade da Profa. Claudia Zini, e no LARA (Laboratório Regional de Apoio Animal de Porto Alegre), do Ministério de Agricultura, com a participação da Bioquímica Beatriz Neiderauer Rauber.

Escrever uma dissertação é um desafio à parte: as bibliotecárias Carla Flores Torres e Carolina Kautzmann, com seu profissionalismo, as habilidades em *excel* do Marcos M. Braga, os profundos conhecimentos legais dos advogados Ricardo B. Alfonsin e Fernanda Alfonsin, todos formaram aquela rede de apoio imprescindível para chegar à meta final.

As contribuições do CIT (Centro de Informações Toxicológicas), através dos Doutores Alberto Nicollela e Carlos Spalding Lessa, e do LARA – através dos Doutores Carlos Rafael Sfoggia e Beatriz N. Rauber – enriqueceram o conteúdo da dissertação.

E aqui quero incluir todos os pesquisadores cujos trabalhos foram citados ou consultados. É este patrimônio de esforço científico mundial que permite que avancemos rumo ao conhecimento e ao entendimento.

Acompanharam-me algumas pessoas amigas, em particular a Dra. Áurea Beirão de Almeida. Meu marido, Carlos Adilio Maia do Nascimento e minhas filhas, que devem estar acostumados com meu jeito de ser...

A todos, minha profunda gratidão.

## RESUMO

Foram pesquisados resíduos organoclorados em três tecidos humanos: sangue, leite materno e tecido adiposo. Sangue foi colhido de 122 indivíduos, leite materno de 19 lactantes e tecido adiposo de 23 pacientes submetidos a diversas cirurgias. Para cada tecido foram compostos dois grupos: um urbano e outro residente em áreas de intensa atividade agrícola. Os resíduos organoclorados pesquisados foram:  $\alpha$  - HCH;  $\gamma$ -HCH; Aldrin; Dieldrin; Endrin; Heptacloro; Heptacloro epóxido; HCB; Mirex; *o,p'*DDD; *o,p'*DDT; Oxiclordane; *p,p'*Metoxicloro; *p,p'*DDD; *p,p'*DDE; *p,p'*DDT e Transnonacloro. Todos os doadores responderam a questionário com quesitos sobre idade, sexo, peso, atividade, local de residência, contato ou não com pesticidas. Foi testada, através de análise estatística, a relação entre presença/ausência de organoclorados nos diferentes tecidos e os dados levantados no questionário. Todas as amostras urbanas foram negativas para os organoclorados analisados. As amostras obtidas nas áreas de atividade agrícola foram positivas, com níveis crescentes de contaminação na seqüência sangue, leite materno, tecido adiposo. Os resultados das análises do presente trabalho foram comparados com resultados pré-existentes no Rio Grande do Sul. Entre a pesquisa atual e as pesquisas anteriores usadas para comparação, verificou-se diminuição da incidência de organoclorados em todos os tecidos pesquisados. O OC *p,p'*DDE foi o único organoclorado encontrado em todos os tecidos e em todas as pesquisas, tanto atuais como anteriores usadas para comparação.

## ABSTRACT

Organochlorine residues were analyzed in three types of human tissue: blood, breast milk and fat. Blood samples were collected from 122 individuals; breast milk from 19 breastfeeding women, and fat tissue from 23 surgery patients. Tissue donors were grouped according to their place of residency in two groups: one urban and one of residents of areas of intensive agricultural activity, all in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. The following organochlorine residues were analyzed:  $\alpha$ -HCH;  $\gamma$ -HCH; Aldrin; Dieldrin; Endrin; Heptachloride; Epoxy heptachloride; HCB; Mirex; *o,p'*DDD; *o,p'*DDT; Oxychlorane; *p,p'*metoxychlor; *p,p'*DDD; *p,p'*DDE; *p,p'*DDT, and Transnonachlor. All tissue donors completed a questionnaire on age, sex, weight, occupation, place of residency, and contact with pesticides. The relation between the presence/absence of organochlorines in the different tissues and the data obtained from the questionnaire was tested by means of statistical analysis. All urban samples were negative for the organochlorines analyzed. Samples collected in the areas of agricultural activity were positive and showed increasing levels of contamination in the sequence blood, breast milk, and fat tissue. The results of the analyses of the present study were compared to results of previous studies also carried out in Rio Grande do Sul. This comparison showed a decrease over time in the incidence of organochlorines in all tissues surveyed, except for *p,p'*DDE, which was the only organochlorine compound found in all tissues and in all studies, both the present and those used for comparison.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: OCORRÊNCIA DE OC EM AVES, ENTRE 1986 E 2003, SEGUNDO ANÁLISES DO LARA .....	15
FIGURA 2: OCORRÊNCIA DE OC EM BOVINOS, ENTRE 1986 E 2003, SEGUNDO ANÁLISES DO LARA .....	15
FIGURA 3: OCORRÊNCIA DE OC EM SUÍNOS, ENTRE 1988 E 2003, SEGUNDO ANÁLISES DO LARA .....	16
FIGURA 4: OCORRÊNCIA DE OC EM EQUÍDEOS, ENTRE 1986 E 2003, SEGUNDO ANÁLISES DO LARA .....	16
FIGURA 5: PERCENTAGEM DE INDIVÍDUOS DOADORES DE TECIDO ADIPOSEO, NOS GRUPOS DE PORTO ALEGRE E PASSO FUNDO, NÃO-ME-TOQUE E SELBACH .....	59
FIGURA 6: PERCENTAGEM DE AMOSTRAS POSITIVAS E NEGATIVAS NO TOTAL DE AMOSTRAS (N = 23) DE TECIDO ADIPOSEO .....	60
FIGURA 7: PERCENTUAL DE POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE PARA TECIDO ADIPOSEO ENTRE O GRUPO DE PORTO ALEGRE E O GRUPO DE PASSO FUNDO, NÃO-ME-TOQUE E SELBACH...	60
FIGURA 8: QUANTIDADE DE VEZES EM QUE CADA OC FOI ENCONTRADO NAS AMOSTRAS POSITIVAS DE TECIDO ADIPOSEO .....	62
FIGURA 9: DOSAGENS DE $p, p'$ DDE POR IDADE, NOS GRUPOS DE PASSO FUNDO, NÃO-ME-TOQUE E SELBACH (N = 14)* .....	64
FIGURA 10: RELAÇÃO ENTRE Nº DE OC ENCONTRADOS EM TECIDO ADIPOSEO POR AMOSTRA E ATIVIDADE AGRÍCOLA/NÃO AGRÍCOLA INFORMADA, PARA O GRUPO DE PASSO FUNDO, NÃO-ME-TOQUE E SELBACH .....	67

FIGURA 11: RELAÇÃO ENTRE INFORMAÇÃO SOBRE CONTATO COM OC (SIM/NÃO) E DOSAGENS DE <i>p,p'</i> DDE ENCONTRADAS (N = 14).....	68
FIGURA 12: MÉDIAS DAS DOSAGENS DE <i>p,p'</i> DDE, HEPTACLORO EPÓXIDO E HCB ( $\mu\text{g/g}$ ) EM TECIDO ADIPOSEO, ENCONTRADOS NAS PESQUISAS DE BERETTA (1991) E ATUAL.....	73
FIGURA 13: RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE NO TOTAL DAS ANÁLISES NAS AMOSTRAS DOS ANOS 1987/88 E 2003/04.....	74
FIGURA 14: COMPARAÇÃO ENTRE O Nº DE OC POR AMOSTRA DE TECIDO ADIPOSEO, NAS PESQUISAS DE 1987/88 E 2003/04.....	75
FIGURA 15: RELAÇÃO DE POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE NO TOTAL DE AMOSTRAS DE LEITE MATERNO (N = 19) .....	77
FIGURAS 16 E 17: RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE PARA AS AMOSTRAS DE LEITE MATERNO NOS GRUPOS DE PORTO ALEGRE (N = 10) E NÃO-ME-TOQUE (N = 9).....	78
FIGURA 18: RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE SOBRE O TOTAL DE ANÁLISES PARA LEITE MATERNO REALIZADAS NAS DUAS PESQUISAS .....	87
FIGURA 19: COMPARAÇÃO ENTRE AS PERCENTAGENS DAS AMOSTRAS DE LEITE MATERNO SEGUNDO O Nº DE OC PRESENTES NA PESQUISA DE BERETTA (1991) E NA PESQUISA ATUAL.....	87
FIGURA 20: RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE NAS AMOSTRAS DE SANGUE POR GRUPO. ....	90
FIGURA 21: RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE NAS AMOSTRAS DE SANGUE DOS 5 GRUPOS (N = 122).....	90
FIGURA 22: RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE E ATIVIDADE AGRÍCOLA E NÃO-AGRÍCOLA PARA AS AMOSTRAS DE SANGUE DE PASSO FUNDO, NÃO-ME-TOQUE E SELBACH (N = 76).....	93
FIGURA 23: RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE NAS ANÁLISES DE SANGUE DE PELLINI (1997) .....	98
FIGURA 24: RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE NAS ANÁLISES DA PESQUISA ATUAL (N =122) .....	98
FIGURA 25: COMPARAÇÃO DAS POSITIVIDADES PARA OS TECIDOS EXAMINADOS. ....	100
FIGURA 26: O HISTOGRAMA MOSTRA OS PERCENTUAIS DE POSITIVIDADE PARA OS TECIDOS PROVENIENTES DE ÁREAS AGRÍCOLAS.....	100

FIGURA 27: RELAÇÃO DE POSITIVIDADE ENTRE AS ANÁLISES ATUAIS E AS ANÁLISES DE PELLINI (1997) PARA SANGUE E DE BERETTA (1991) PARA LEITE MATERNO E TECIDO ADIPOSEO ..... 103

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – NÍVEIS DE <i>p,p'</i> DDE EM TECIDO ADIPOSO EM ALGUNS PAÍSES.....	26
TABELA 2 – NÍVEIS DE HEPTACLORO E HEPTACLORO EPÓXIDO EM TECIDO ADIPOSO EM ALGUNS PAÍSES.....	27
TABELA 3 – NÍVEIS DE OXICLORDANE EM TECIDO ADIPOSO PARA ALGUNS PAÍSES.....	27
TABELA 4 – NÍVEIS DE HCB EM TECIDO ADIPOSO PARA ALGUNS PAÍSES.....	28
TABELA 5 – MÉDIAS DE NÍVEIS DE $\alpha$ - HCH EM TECIDO ADIPOSO PARA DIVERSOS PAÍSES ..	28
TABELA 6 – MÉDIAS DE NÍVEIS DE <i>p,p'</i> DDE NO LEITE MATERNO EM ALGUNS PAÍSES.....	32
TABELA 7 – MÉDIAS DE NÍVEIS DE HEPTACLORO E HEPTACLORO EPÓXIDO EM LEITE MATERNO EM ALGUNS PAÍSES .....	32
TABELA 8 – MÉDIAS DE NÍVEIS DE OXICLORDANE EM LEITE MATERNO PARA ALGUNS PAÍSES.....	33
TABELA 9 – MÉDIAS DE NÍVEIS DE DIELDRIN EM LEITE MATERNO, PARA ALGUNS PAÍSES ..	33
TABELA 10 – NÍVEIS MÉDIOS DE <i>p,p'</i> DDE EM SANGUE PARA DIVERSOS PAÍSES. ....	35
TABELA 11 – NÍVEIS MÉDIOS DE HCB EM SANGUE, NO BRASIL.....	36
TABELA 12 – NÍVEIS MÉDIOS DE MIREX EM SANGUE, NO BRASIL.....	36
TABELA 13 – NÍVEIS MÉDIOS DE $\gamma$ –HCH EM SANGUE PARA ALGUNS PAÍSES.....	37
TABELA 14 – VARIÁVEIS DO GRUPO DE PORTO ALEGRE E DO GRUPO DE PASSO FUNDO, NÃO-ME-TOQUE E SELBACH: NÚMERO E PERCENTAGEM DE INDIVÍDUOS E SUAS	

DISTRIBUIÇÕES QUANTO A SEXO, IDADE, PESO, ATIVIDADE (AGRÍCOLA/NÃO AGRÍCOLA) E POSSÍVEL CONTATO COM PESTICIDAS (SIM/NÃO) .....	58
TABELA 15 – RELAÇÃO DOS RESULTADOS DAS ANÁLISES DE OC EM TECIDO ADIPOSEO (N = 23), EM µg/g.....	61
TABELA 16 – DOSAGENS DOS OC DETECTADOS, COM SUAS MÉDIAS E VALORES MÁXIMOS E MÍNIMOS .....	62
TABELA 17 – VARIÁVEIS SEXO, IDADE, PESO, CONTATO (SIM/NÃO) E ATIVIDADE (AGRÍCOLA/NÃO AGRÍCOLA) RELACIONADAS COM OS RESULTADOS DAS ANÁLISES PARA p,p'DDE (N = 23).....	63
TABELA 18 – RELAÇÃO ENTRE AS DOSAGENS DE p,p'DDE (µg/g) ENCONTRADAS EM TECIDO ADIPOSEO E O SEXO DOS INDIVÍDUOS (N =9). MÉDIAS CALCULADAS SOBRE OS RESULTADOS POSITIVOS, EXCLUÍDOS OS VALORES DISCREPANTES EXTREMOS. ....	65
TABELA 19 – RELACIONA AS VARIÁVEIS SEXO, IDADE, PESO, CONTATO (SIM/NÃO) E ATIVIDADE (AGRÍCOLA/NÃO AGRÍCOLA) COM OS RESULTADOS DAS ANÁLISES DE TECIDO ADIPOSEO PARA HEPTACLORO. ....	69
TABELA 20 – COMPARAÇÃO DA VARIÁVEL IDADE PARA OS INDIVÍDUOS DA PESQUISA DE BERETTA (1991) E DO GRUPO DE PORTO ALEGRE, DA PRESENTE PESQUISA.....	71
TABELA 21 – RESULTADOS DAS ANÁLISES CROMATOGRÁFICAS DE OC DE BERETTA (1991) E ATUAIS PARA TECIDO ADIPOSEO.....	71
TABELA 22 – RELACIONA NÚMERO, PERCENTAGEM, IDADE MÉDIA, PESO MÉDIO, NÚMERO DE FILHOS E TEMPO DE AMAMENTAÇÃO DAS LACTANTES NOS GRUPOS DE PORTO ALEGRE E NÃO-ME-TOQUE.....	76
TABELA 23 – GRUPO DE NÃO-ME-TOQUE (N = 9): DOSAGENS (µg/L) DOS OC ENCONTRADOS NO LEITE, MÉDIAS, FREQUÊNCIA DE APARECIMENTO E TOTAL DE OC ENCONTRADOS POR AMOSTRA.....	80
TABELA 24 – GRUPO DE NÃO-ME-TOQUE: RELAÇÃO DO TEMPO DE AMAMENTAÇÃO, PESO DO FILHO AO NASCER, NÚMERO DE FILHOS DAS LACTANTES E NÍVEIS DE OC ENCONTRADOS NO LEITE .....	81
TABELA 25 – MÉDIAS DAS IDADES, PESOS, NÚMERO DE FILHOS E PERCENTUAL DE AMOSTRAS POSITIVAS NO GRUPO DE BERETTA (1991) E DO GRUPO DE PORTO ALEGRE DA PESQUISA ATUAL, PARA LEITE MATERNO .....	84

TABELA 26 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE OC EM LEITE MATERNO, COLETAS DE 1987/88 (N=30) E DE 2003/04 (N=19).....	85
TABELA 27 – DOSAGENS MÁXIMAS DOS OC ENCONTRADOS EM AMBAS PESQUISAS ( $\mu\text{g/g}$ ):	86
TABELA 28 – SEXO, IDADE, PESO, CONTATO (SIM/NÃO), ATIVIDADE (AGRÍCOLA/NÃO AGRÍCOLA) E RELAÇÃO POSITIVIDADE/NEGATIVIDADE PARA OS GRUPOS AMOSTRAIS DAS ANÁLISES DE SANGUE.....	88
TABELA 29 – RELAÇÃO DOS OC ENCONTRADOS EM SANGUE NOS GRUPOS DE PASSO FUNDO, NÃO-ME-TOQUE E ACEGUÁ, COM RESPECTIVAS DOSAGENS ( $\mu\text{g/L}$ ), IDADES E ATIVIDADES DOS INDIVÍDUOS .....	91
TABELA 30 – COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS SEXO, IDADE, PESO, ATIVIDADE AGRÍCOLA (SIM/NÃO) PARA SANGUE, DA PESQUISA DE PELLINI (1997) E DA PESQUISA ATUAL.....	95
TABELA 31 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE PELLINI (1997) E RESULTADOS ATUAIS, EM SANGUE, EM ppb.....	96
TABELA 32 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DOS OC QUE FORAM DETECTADOS NA PESQUISA DE PELLINI (1997) E NA PESQUISA ATUAL, MOSTRANDO Nº DE AMOSTRAS POSITIVAS, DOSAGEM MÁXIMA, MÉDIA E A PROBABILIDADE ESTATÍSTICA POR OC.....	97
TABELA 33 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS OC ENCONTRADOS EM NO MÍNIMO DOIS TECIDOS. RESULTADOS EXPRESSOS EM ppm. ....	101
TABELA 34 – MÉDIAS DOS OC (ppm) ENCONTRADOS EM PELO MENOS DOIS TECIDOS NA PESQUISA ATUAL, COMPARADAS COM AS MÉDIAS CORRESPONDENTES NAS PESQUISAS DE BERETTA (1994) E PELLINI (1997):.....	103

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADI	<i>Acceptable Daily Intake</i> (Ingesta Diária Aceitável)
AOAC	<i>Association of Official Analytical Chemists</i> (Associação dos Químicos Analíticos Oficiais)
Art.	Artigo
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i> (Agência para Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças, do Departamento de Saúde dos Estados Unidos)
ca	Câncer
ca de mama	Câncer de mama
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério de Educação
CENECO	Centro de Ecologia do Programa de Pós-Graduação em Ecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
CG	Cromatografia gasosa
CONAMA	Conselho Nacional de Meio Ambiente
CONSEMA	Conselho Estadual de Meio Ambiente
DDD	diclorodifenildicloroetano – isômeros <i>o,p'</i> e <i>p,p'</i>
DDE	diclorodifeniletileno - isômero <i>p,p'</i> <i>p,p'</i> DDE–dicloro-2,2-bis( <i>p</i> -clorofenil)etileno
DDT	Diclorodifeniltricloroetano <i>op'</i> DDT – 1,1,1-tricloro-2-( <i>p</i> -clorofenil)-2-( <i>o</i> -clorofenil)etano <i>pp'</i> DDT – 1,1,1,-tricloro-2-2-bis( <i>p</i> -clorofenil)etano
DDTt	DDT total – Somatório de derivados de DDT encontrados em determinada análise
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDSTAC	Comitê Consultivo para Triagem e Teste de Disruptores Endócrinos da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos
EPA	<i>Environmental Protection Agency / USA</i> (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)

EPI	Equipamento de Proteção Individual
FAO/WHO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations / World Health Organization</i> (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação/Organização Mundial de Saúde)
G	gêns – gravidade
HC	Heptacloro
HCB	Hexaclorobenzeno
HCH	Hexaclorociclohexano e seus isômeros $\alpha - \beta - \gamma$
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional para Pesquisa de Câncer da Organização Mundial de Saúde)
IDA	Ingesta Diária Aceitável
IRPTC	<i>International Register of Potentially Toxic Chemicals</i> (Registro Internacional para Substâncias Químicas Potencialmente Tóxicas)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
JMPR	<i>FAO/WHO – Joint Meeting on Pesticide Residues</i> (Congresso para Resíduos de Pesticidas - Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação/Organização Mundial de Saúde)
LARA	Laboratório Regional de Apoio Animal, do Ministério de Agricultura do Brasil
l.d.	Limite de detecção
LI	Limite inferior
LRE	Limite de resíduo não intencional
LS	Limite superior
MT	Mato Grosso
n.d.	Não detectado – substância não detectada para o limite de detecção do método
NMT	Não-Me-Toque
OC	Organoclorado/organoclorados
OMS	Organização Mundial da Saúde
P. Fundo	Passo Fundo
PIC	<i>Prior Informed Consent Procedure</i> (Procedimento de Consentimento Informado)
PCBs	Bifenilas policloradas
POOL	Conjunto de vários reagentes para realização de testagens
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
ppb	partes por bilhão. Equivalências: ng/g; ng/mL; µg/L; µg/kg
ppm	partes por milhão. Equivalências: µg/g; mg/kg; mg/L; ng/mg; µg/mL
RJ	Rio de Janeiro
Rpm	rotações por minuto
RS	Rio Grande do Sul

RTECS	<i>Registry of Toxic Effect of Chemical Substances</i> (Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas)
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	São Paulo
STP	Substâncias Tóxicas Persistentes
SUCAM	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública do Ministério da Saúde
USA	Estados Unidos da América do Norte
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	5
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>6</b>
3.1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	6
3.2	TOXICIDADE AGUDA.....	8
3.2.1	<i>Acidentes de Intoxicação Aguda em Humanos em Nosso Meio.....</i>	<i>10</i>
3.3	OC E AMBIENTE .....	11
3.3.1	<i>Decomposição dos OC no Solo e na Água Subterrânea .....</i>	<i>11</i>
3.3.2	<i>Efeitos em Aves.....</i>	<i>12</i>
3.3.3	<i>Comportamento na Água Superficial e Efeitos em Animais Aquáticos.....</i>	<i>12</i>
3.3.4	<i>Presença em frutas .....</i>	<i><b>Erro! Indicador não definido.</b></i>
3.3.5	<i>Dispersão Mundial.....</i>	<i>13</i>
3.4	TOXICIDADE CRÔNICA.....	14
3.4.1	<i>Níveis de OC em Alimentos Cárneos no Brasil.....</i>	<i>14</i>
3.4.2	<i>Mecanismos da Toxicidade Crônica.....</i>	<i><b>XX</b></i>
3.4.3	<i>Receptores de Membrana.....</i>	<i>18</i>
3.4.4	<i>Efeitos dos OC em Humanos.....</i>	<i>19</i>
3.5	MONITORAMENTO BIOLÓGICO: REVISÃO DA LITERATURA PARA OS TECIDOS EXAMINADOS	23
3.5.1	<i>Tecido Adiposo.....</i>	<i>24</i>
3.5.2	<i>Leite Materno.....</i>	<i>29</i>
3.5.3	<i>Sangue.....</i>	<i>34</i>

3.6	LEGISLAÇÃO .....	37
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>47</b>
4.1	AMOSTRAGEM DE MATERIAL BIOLÓGICO.....	47
4.1.1	<i>Coleta de Sangue.....</i>	48
4.1.2	<i>Coleta de Leite Materno .....</i>	49
4.1.3	<i>Coleta de Tecido Adiposo .....</i>	49
4.2	ANÁLISE QUÍMICA .....	50
4.2.1	<i>Extração dos Lipídios no Sangue.....</i>	50
4.2.2	<i>Extração dos Lipídios no Leite Materno .....</i>	51
4.2.3	<i>Extração dos Lipídios no Tecido Adiposo .....</i>	52
4.2.4	<i>Extração dos Inseticidas e Determinação Cromatográfica.....</i>	52
4.2.5	<i>Solução-Padrão de Inseticida Clorados .....</i>	54
4.2.6	<i>Condições Cromatográficas .....</i>	54
4.3	QUESTIONÁRIO APLICADO .....	55
	<b>4.4 COMENTÁRIOS.....</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
5.1	TECIDO ADIPOSEO.....	58
5.1.1	<i>Resultados das Análises Cromatográficas.....</i>	59
5.1.2	<i>Discussão da comparação dos resultados para tecido adiposo, da pesquisa atual com os resultados de Beretta (1991).....</i>	70
5.2	LEITE MATERNO .....	75
5.2.1	<i>Resultados das Análises cromatográficas para OC em leite materno .....</i>	77
5.2.2	<i>Comparação dos resultados atuais com os obtidos em pesquisa realizada em 1987/88 por Beretta (1991).....</i>	83
5.3	SANGUE .....	88
5.3.1	<i>Resultados das análises cromatográficas.....</i>	89
5.3.2	<i>Discussão da comparação dos resultados resultados atuais para sangue, com os resultados de Pellini (1997) .....</i>	95
5.4	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	99
5.4.1	<i>Percentual de positividade dos tecidos examinados.....</i>	99
5.4.2	<i>Níveis de OC nos tecidos examinados.....</i>	101
5.4.3	<i>Resumo da comparação dos resultados da presente pesquisa com os resultados de Beretta (1991) para leite materno e tecido adiposo, e Pellini (1997) para sangue.....</i>	102
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>104</b>

<b>7</b>	<b>SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....</b>	<b>106</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>107</b>
	<b>FONTES CONSULTADAS.....</b>	<b>123</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>135</b>
	ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	136
	ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELA COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE DO HCPA .....	138
	ANEXO 3 – INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS .....	140
	<b>ANEXO 4 - xxxxxxxxxxxxxxxxx</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Na evolução da estrutura da sociedade, um dos momentos mais significativos foi o início da agricultura, que levou grupos humanos nômades a um novo modelo de vida, organizado de forma fixa, em torno da área de plantio.

As comunidades primitivas evoluíram ao longo de milênios. A população humana começou a aumentar de forma geométrica. A fome assumiu, em alguns momentos e alguns países, características de epidemia. A relação entre densidade demográfica e produtividade da agricultura começou a ser uma preocupação de cientistas e governos.

A proteção às plantações contra pragas remonta aos gregos e aos romanos, que identificaram propriedades inseticidas em flores secas de piretro e na nicotina, havendo referência também ao uso de arsênicais (PASCHOAL, 1974 apud BONAVIGO, 2003). Em 1850, o enxofre era empregado contra pragas dos vinhedos e contra ácaros. Em 1854, Garreau demonstrou a atividade do sulfeto de carbono quando aplicado no solo, para eliminar certas larvas (HENNIGEN, 1992). A primeira geração de agrotóxicos foi constituída por compostos inorgânicos (GUERRA; SAMPAIO, 1991 apud Bonavigo, 2003).

Em 1874, o DDT (dicloro-difenil-tricloro-etano) foi sintetizado por Zeidler, um estudante alemão (KLAASEN; AMDUR; DOULL, 1996).

Michaelis, em 1903, estudando os organofosforados descobriu o amido-ésteres ciano-fosfóricos e em 1911 são reconhecidas as propriedades herbicidas do ácido sulfúrico (HENNIGEN, 1992).

No entanto, a efetiva produção de substâncias químicas a serem utilizadas como agrotóxicos, ou adubos, começou na década de 30, momento que representa

o início de uma procura consistente de melhoramentos na produtividade agrícola (NORÉN; MEIRONYTÉ, 2000).

Em 1939, Paul Muller identificou as propriedades inseticidas do DDT nos laboratórios da Sociedade Geigy, na Suíça, recebendo, em 1948 o Prêmio Nobel pelos seus estudos. O DDT foi colocado no mercado a primeira vez em 1942. Sua utilização extrapolou o emprego na agricultura, tendo aplicação no campo da higiene e da medicina, sendo usado com eficiência no combate de vetores de doenças.

Paralelamente ao DDT, outros pesticidas organoclorados foram sintetizados com as mesmas características químicas.

Em 1968, o Clube de Roma, dada a explosão demográfica no planeta, vaticinou uma iminente e severa falta de alimentos para a humanidade (CLUB OF ROME\*).

A resposta a esse prognóstico foi a chamada “revolução verde”, um modelo agrícola baseado na pesquisa de novas variedades, emprego de máquinas pesadas e grandes volumes de agrotóxicos. O aumento da produtividade da agricultura foi significativo. Surgiu a indústria do pesticida orgânico sintético e a disseminação destes compostos em todo o mundo.

Os impactos ambientais e à saúde humana que estes novos produtos e processos estavam trazendo, no entanto, só lentamente começaram a ser percebidos e entendidos.

Pesticida é um termo genérico usado para várias classes de produtos químicos que tenham a propriedade de destruir ou impedir o desenvolvimento de formas de vida, seja animal ou vegetal, que causem prejuízo ao homem ou à agricultura.

Agrotóxico é definido como “qualquer dos compostos, ou misturas de compostos usados para aumentar a produtividade e a qualidade da lavoura, tais como fungicidas, inseticidas, herbicidas e hormônios vegetais; agroquímico, defensivo agrícola” (HOUAISS, 2001).

O termo pesticida está mais ligado à idéia de combate a pragas, e agrotóxico, apesar do sufixo *tóxico*, está mais ligado à idéia de aumento de produtividade na lavoura. Em nosso trabalho usaremos preferencialmente pesticida para nos referirmos genericamente aos organoclorados em estudo.

---

\* Documento não datado.

Os pesticidas têm duas grandes áreas de atuação: na agricultura, para o controle de pragas e em saúde pública, para o controle ou erradicação de vetores de interesse epidemiológico, como o mosquito transmissor da malária (*Anopheles*) ou o *Triatoma infestans*, transmissor da doença de Chagas.

Estes compostos químicos são lançados no mercado para terem uma ação altamente específica, destruindo apenas um determinado organismo. No entanto, muitas das substâncias que são usadas como pesticidas não são seletivas e podem ser tóxicas para muitas outras espécies não alvo, incluindo o homem.

A partir da década de 60 passaram a ser identificadas, em mamíferos e também no homem, determinadas ocorrências para as quais não havia explicações imediatas.

Foi verificado que mulheres esquimós apresentavam, não apenas no leite, mas também em seu tecido adiposo, altas concentrações de produtos químicos que não eram por elas utilizados: bifenilas policloradas (PCBs), DDT, e toxafeno (DEWAILLY e outros, 1999; DALLAIRE e outros, 2004)

Simultaneamente, foi constatada na fauna a diminuição da população de determinada espécie ou o aparecimento de espécimes com malformações (VONIER e outros, 1996). Os dados foram tomando corpo e consistência, tendo sido identificado um grupo de substâncias químicas causadoras destes impactos à saúde da vida selvagem e à espécie humana. Eles foram denominados genericamente de Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs). Em 1997, o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) iniciou a discussão sobre um documento para os POPs (FISHEN, 1999). Em 2001 foi proposta pelo PNUMA a assinatura em nível internacional do Protocolo para eliminação dos primeiros doze grupos de substâncias químicas identificadas como POPs. O Brasil assinou o Protocolo em 23 de maio de 2001 e o documento entrou em vigor em 17 de maio de 2004\*.

A definição dos POPs, dada pelo PNUMA, é:

“Substâncias químicas que persistem no ambiente, bioacumulam através da cadeia alimentar e apresentam risco de causar efeitos adversos à saúde humana e ao ambiente”\*

---

\* Informação disponível em: <<http://www.pops.int/documents>>. Acesso em: 22 mar. 2005.

Os POPS são divididos em três grupos, dadas sua função ou origem:

- a) Pesticidas: HCH; Mirex; Clordane; DDT; Endrin; Toxafeno; Heptacloro; Aldrin; Dieldrin;
- b) Substâncias Químicos Industriais: Bifenilas policloradas (PCBs); Hexaclorobenzeno (HCB);
- c) Subprodutos não intencionais: Dioxinas; Furanos.

Os pesticidas são principalmente inseticidas; os PCBs, usados em transformadores; capacitores; como líquido para trocas de calor (geladeiras e ar condicionado); na fabricação de plásticos e papéis para cópia sem carbono. O HCB, usado na fabricação de fogos de artifício, munição, borracha sintética.

Dioxinas são subprodutos da produção de pesticidas, do cloreto de polivinil (PVC) e de solventes clorados. Furanos são contaminantes dos PCBs, em geral ligados às dioxinas, e menos potentes. Recentemente está sendo descrita na literatura uma patologia denominada Síndrome Metabólica, relacionada ao impacto crônico das dioxinas no organismo humano. Em nosso trabalho estes compostos químicos não foram analisados, porém, face à ampla distribuição e presença das dioxinas no ambiente e sua potencial capacidade de efeitos adversos à saúde, esta síndrome mereceria estudos detalhados.

Os homens querem viver um tempo cada vez mais longo e com a maior higidez possível. Diversos fatores influem sobre a possibilidade de uma pessoa ser mais ou menos sadia. Pensamos nas cargas genéticas, na alimentação adequada, no exercício físico. A estes elementos está se somando, nas últimas décadas, o conhecimento da importância de que o meio ambiente esteja sadio, para que não apenas os homens, mas todos os seres vivos possam sê-lo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Pesquisar a presença de resíduos organoclorados em sangue, leite materno e tecido adiposo humanos em regiões definidas no estado do Rio Grande Sul.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- a) Fazer análises de material colhido em áreas de uso intensivo de defensivos agrícolas e compará-las com análises de regiões urbanas;
- b) buscar comparação com resultados anteriormente encontrados em trabalhos realizados no âmbito do Centro de Ecologia;
- c) fazer, se factível face aos dados obtidos, relação dos resultados do presente levantamento quanto aos fatores idade, sexo, residência, atividade, hábitos alimentares, com os resultados dos grupos anteriormente estudados;
- d) fazer pesquisa bibliográfica para verificar os níveis de organoclorados em trabalhos nacionais e internacionais e para a legislação pertinente;
- e) revisar, para os organoclorados encontrados nas análises, os principais efeitos sobre a saúde humana atualmente propostos na literatura;
- f) verificar a viabilidade do uso de análises de resíduos de organoclorados para programas de biomonitoramento em saúde pública.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Considerações Iniciais

Acreditamos que a pertinência de análises de organoclorados (OC) prende-se às extensas discussões acerca de sua potencialidade para exercerem efeitos adversos sobre a saúde dos seres vivos, podendo vir a influir, assim, sobre o equilíbrio de todo um ecossistema.

Em nossa pesquisa trabalhamos com um *pool* de OC composto por:

- a)  $\alpha$ - HCH,  $\gamma$  – HCH, HCB, Aldrin, Dieldrin, Endrin, Heptacloro, Heptacloro epóxido;
- b) os derivados e metabólitos de DDT: *o,p'*DDT, *p,p'*DDT, *p,p'*DDE, *o,p'*DDD e *p,p'*DDD;
- c) e mais Mirex, Oxiclordane, *p,p'*Metoxicloro e Transnonacloro, visando sua detecção no sangue, leite materno e tecido adiposo humanos.

Após a análise dos resultados obtidos em nossa pesquisa, procuramos compará-los com os resultados obtidos em dissertações de mestrado de Magda Beretta, “Organoclorados em Leite Materno e Tecido Adiposo Humano na cidade de Porto Alegre, RS – 1987/88” (BERETTA, 1991), e de Graciema Formolo Pellini, “Avaliação dos Níveis de Pesticidas Organoclorados em Sangue Humano da População de São Jerônimo - RS” (PELLINI, 1997), ambas realizadas no Centro de Ecologia, no Programa de Pós-Graduação em Ecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Estes OC são, genericamente, pesticidas. Usaremos, ao longo da dissertação, o termo pesticida para os OC em estudo, independente de sua ação mais específica (formicida, cupinicida, fungicida ou outra).

Os pesticidas OC são um grupo diversificado de substâncias. São caracterizados pela presença de um ou mais átomos de cloro posicionados em torno de um ou mais anéis benzênicos. São divididos em três grupos químicos:

- a) diclorofeniletanos: DDT; *o,p'*DDT; *p,p'*DDT; *p,p'*DDE; *o,p'*DDD; *p,p'*DDD; *p,p'*Metoxicloro;
- b) ciclodienos: Aldrin; Dieldrin; Endrin; Oxiclordane; Heptacloro e Heptacloro epóxido; Mirex;
- c) estruturas relacionadas com os benzenos clorados:  $\alpha$ - HCH,  $\gamma$  – HCH, HCB (ELVERS, 1989).

Suas propriedades: pouca volatilidade, estabilidade química, lipossolubilidade, baixa taxa de biotransformação e degradação – que tornaram estes pesticidas tão eficazes, também trouxeram seus para-efeitos, pela sua persistência no ambiente, bioconcentração e biomagnificação nas diversas cadeias alimentares.

A toxicidade dos OC está diretamente relacionada à sua concentração no organismo. Efeitos agudos são rapidamente reversíveis quando a concentração cai abaixo de um determinado limiar. Este limiar varia bastante de composto para composto e de espécie para espécie. Por exemplo, a estrutura do Metoxicloro é muito semelhante ao DDT, porém sua toxicidade é muito mais baixa e também acumula bem menos no tecido adiposo (KAMRIN, 1997).

A redução dos sintomas, porém, não significa necessariamente que o pesticida tenha sido removido do organismo, mas sim que o composto foi removido da circulação.

Sendo os OC lipossolúveis, sua acumulação no tecido adiposo pode ser entendida como uma estratégia do corpo para remover substâncias tóxicas da circulação ativa. Esta acumulação evita que o agente tóxico chegue a um órgão alvo, até que seja novamente mobilizado através do metabolismo da gordura (KAMRIN, 1997).

Após a exposição, as substâncias químicas circulam na corrente sanguínea na sua forma livre ou ligadas a proteínas carreadoras como a albumina, ou a lipoproteínas. Ocorre uma distribuição das substâncias químicas, havendo uma

concentração maior das substâncias de maior lipossolubilidade nos tecidos de maior conteúdo gorduroso: tecido adiposo, cérebro, fígado, rins e, no caso de mulheres lactantes, no leite.

A toxicidade de uma substância depende de sua dose, ou seja, quanto maior a quantidade da substância assimilada pelo organismo, maior será a resposta tóxica. Este conceito é denominado dose-resposta.

A mesma dose de dois ou mais químicos pode levar a concentrações muito diferentes em um órgão alvo específico. Esta diferença deve-se à deposição diferente para as substâncias (UM e LEBLANC, 2004) e a sua capacidade de potencialização (HANSEN e outros, 1998; NUNES, TAJARA, 1998).

Absorção, distribuição, biotransformação e excreção de determinada substância são processos que podem ocorrer simultaneamente no organismo e é a metabolização como um todo que irá determinar a ação do composto. Ao final, não é a dose, mas a concentração do tóxico no local (ou nos locais) de ação que vai determinar sua toxicidade (KLAASEN, AMDUR, DOULL, 1996).

Há diversos fatores que influenciam no impacto de OC nos organismos. A biotransformação de uma substância pode resultar em um metabólito com maior ou menor potencial de toxicidade; quanto mais rápida a eliminação de um químico do organismo, menor o risco de dano (KLAASEN, AMDUR, DOULL, 1996).

### **3.2 Toxicidade Aguda**

Quanto à sua ação, é necessário lembrar que os OC podem atuar através de dois mecanismos: o de ação aguda e o de ação crônica.

O desenvolvimento dos pesticidas baseou-se em uma ação específica sobre uma estrutura também específica, requerendo substâncias com uma composição química básica para obter a forma e a configuração ótimas para as características bioquímicas ou fisiológicas do SN da espécie alvo. Estas características, no entanto, não são únicas. Como os pesticidas não são seletivos e afetam outras espécies além das espécies alvo com a mesma rapidez, não é surpreendente que uma substância química que atue no SN dos insetos tenha também efeitos em formas superiores de vida. Os locais-alvo e os mecanismos podem ser semelhantes em

todas as espécies. As dosagens (nível de exposição e duração) é que irão ditar a intensidade dos efeitos biológicos.

Na ação aguda, os OC são, genericamente, neurotóxicos, estimulando o sistema nervoso central (SNC). Agem de forma semelhante em insetos e homens. O SNC dos insetos é altamente desenvolvido e não muito diferente do dos humanos. Apesar de que o sistema nervoso periférico não seja tão desenvolvido como o dos mamíferos, as semelhanças são espantosas (KLAASEN, AMDUR, DOULL, 1996). Os OC atuam sobre a membrana neuronal, assim como atuam sobre as membranas de outras células do organismo.

Uma membrana celular é um mecanismo regulador que estabelece a individualização do espaço intracelular (ou de organelas citoplasmáticas) ao mesmo tempo em que permite a permanente e seletiva comunicação desta célula (ou de suas organelas) com o seu meio externo.

Faz parte das funções da membrana levar as informações moleculares do meio externo para o meio interno, e vice-versa (KANDEL, 1997).

As membranas são formadas por uma bicamada lipídica associada à presença de proteínas. São estas proteínas que permitem que a membrana exerça todas suas funções: transporte ativo de íons, síntese de componentes, síntese de ATP, entre outras. Assim como os lipídios são característicos para cada membrana, também as proteínas o são. As proteínas de membrana são construídas em seqüência linear de aminoácidos, ligados entre si por ligações amina covalentes (YEAGLE, 1993).

A ação aguda dos OC se faz sobre a bomba de sódio/potássio, situada na membrana celular. Esta bomba, que é uma proteína carreadora, mantém a diferença de concentração de sódio extracelular e potássio intracelular. Bombeia ativamente  $\text{Na}^+$  para fora da célula contra um forte gradiente eletroquímico e  $\text{K}^+$  para dentro, levando três íons carregados positivamente para fora e dois íons para dentro. Ela é eletrogênica\*.

Os OC rompem o equilíbrio da bomba sódio/potássio, impedindo a fase de regeneração da membrana, resultando em uma transmissão contínua do impulso nervoso, em vez de ser *uma* resposta a *um* estímulo (HILLE, 2001).

\* Bomba eletrogênica: bombeamento ativo de íons, contra um gradiente de concentração, usando energia da hidrólise do ATP (ALBERTS, 1997)

Os OC atuam também sobre a bomba de  $\text{Ca}^{2+}$ , outra proteína carreadora, que mantém o gradiente do  $\text{Ca}^{2+}$ . Ela transporta ativamente o cálcio para fora da célula. A concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  no exterior das células é muito mais alta do que no seu interior. Eles modificam os canais de cálcio: estes abrem normalmente, porém, uma vez abertos, são inativados lentamente (fecham lentamente), interferindo com o transporte ativo do cálcio para fora do axônio durante a repolarização. Os OC inibem a adenosina trifosfatase neuronal (ATPase), particularmente a  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$  e a  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ , fundamentais na repolarização neuronal normal. O DDT também inibe a habilidade da calmodulina, um mediador do  $\text{Ca}^{2+}$ , de transportar os íons cálcio essenciais para a liberação dos neurotransmissores na fenda sináptica (ALBERTS, 1997).

A calmodulina é uma proteína intracelular ubíqua, que se liga ao  $\text{Ca}^{2+}$ , sofrendo uma modificação conformacional. Este complexo pode interagir com diversas proteínas alvo, podendo inclusive ligar-se à bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  da membrana plasmática.

A inibição destas funções reduz a velocidade com que ocorre a repolarização e aumenta a sensibilidade dos neurônios a pequenos estímulos que não provocariam resposta em neurônios totalmente repolarizados (ALBERTS, 1997).

Com inseticidas do tipo DDT, na intoxicação aguda um inseto ou um mamífero apresentam seqüências periódicas de tremores persistentes e/ou crises convulsivas sugestivas de descargas repetitivas do SNC (LARINI, 1999).

### 3.2.1 Acidentes de Intoxicação Aguda em Humanos em Nosso Meio

Em nosso meio, os acidentes de intoxicação aguda com OC ainda se constituem em preocupação.

O CIT (Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul), através de seu diretor geral, Dr. Alberto Nicoletta e seu diretor do setor de Epidemiologia, Dr. Carlos Spalding Lessa, gentilmente nos cedeu o material referente aos acidentes humanos com agrotóxicos de uso agrícola, ocorridos entre os anos de 1986 e 2003. Verifica-se que até 2001 houve um aumento progressivo do número de

atendimentos, subindo de 383 em 1986, para 969 em 2001. Em 2002 o CIT realizou 944 e em 2003, 896 atendimentos, perfazendo um total de 11.011 atendimentos.

Entre 1986 e 2003, destes atendimentos, 732 foram com OC, tendo sido identificado o uso de Mirex (47 casos), BHC (14 casos), Aldrin (98 casos) e Metoxicloro (1 caso). Em 541 atendimentos não foi possível fazer a identificação do produto comercial.

As tentativas de suicídio representaram 31,4% do total de atendimentos para os homens e 52,3 % para as mulheres.

Segundo Gunnel e Eddleston (2003), em países em desenvolvimento, as substâncias mais freqüentemente usadas nas tentativas de suicídio são os pesticidas agrícolas.

Mais grave, nestes dados, é a constatação de que 13,25% dos atendimentos foram feitos em casos de acidentes com crianças de menos de dois anos de idade. Os atendimentos para crianças até cinco anos chegam a 19,5%.

Do total dos atendimentos para acidentes com OC, mais de 80% tiveram evolução favorável e 14 evoluíram para o óbito (1,9%).

### **3.3 OC e Ambiente**

#### **3.3.1 Decomposição dos OC no Solo e na Água Subterrânea**

Os OC são pouco móveis no solo, por se ligarem firmemente às suas partículas. Pela sua característica lipossolúvel, praticamente não se dissolvem na água. Algum deslocamento de partículas pode decorrer pelo vento ou pela erosão. Por sua ligação às partículas do solo, os OC pouco lixiviam para a água subterrânea (ALBERT, 1990).

Particularmente importante é a capacidade dos OC de persistirem no ambiente por longos períodos, em formas biologicamente ativas e acumular nos seres vivos. Os mais persistentes são o DDT e o Dieldrin. Aldrin e Dieldrin são inseticidas extremamente persistentes, usados na agricultura como formicida. No

ambiente, Aldrin rapidamente converte -se em Dieldrin. Em 1995, Aldrin e Dieldrin estavam proibidos em 70 países (SOLOMON, WEISS, 2002), inclusive no Brasil.

O tempo médio para que metade de um composto hidrocarbonado desapareça depois de aplicado ao solo é entre 2 a 10 anos. Para um composto de meia vida de 10 anos, mais de 12% do composto persistiria depois de um período de 30 anos. A resistência destes compostos à biodegradação, associada à sua solubilização em tecido adiposo, levam à bioacumulação nos seres vivos (STERNER, 1999).

Heptacloro epóxido, o principal metabólito do Heptacloro, pode ser encontrado no solo 14 a 16 anos após a aplicação (SOLOMON, WEISS, 2002). Esta persistência faz com que o momento da exposição seja muito difícil de ser determinado.

Os coeficientes de sorção dos pesticidas no solo são específicos para um determinado pesticida em um determinado solo (WEBER, 2004), fato que caracteriza a dificuldade de identificar lapsos de tempo para uma exposição ambiental. A meia-vida para resíduos de inseticidas só é válida em condições testadas (TAVARES, BERETTA, COSTA, 1999).

### 3.3.2 Efeitos em Aves

A evidência da bioacumulação é maior no topo da cadeia alimentar na comunidade terrestre. Aves predatórias sofrem os maiores efeitos, que se expressam, principalmente, como falha na reprodução. Nas aves, o DDT e outros OC interferem na biodisponibilização do cálcio, relacionado com o metabolismo dos esteróides, causando uma inabilidade de mobilizar suficiente quantidade de cálcio para produzir cascas que possam suportar o serem chocadas no ninho. As rachaduras permitem a entrada de bactérias nos ovos, trazendo a morte do embrião (WORLD HEALTH..., 1989).

### 3.3.3 Comportamento na Água Superficial e Efeitos em Animais Aquáticos

Pelas suas características lipofílicas, a maioria dos OC é insolúvel na água, ou dissolvem nela apenas muito lentamente. Por isso, é mais provável encontrar OC nos sedimentos.

Também para os animais aquáticos o topo da cadeia alimentar é o de maior impacto. Peixes predadores sofrem com isto os maiores efeitos, vindo a apresentar falhas na reprodução da mesma maneira que as aves. A toxicidade aguda dos compostos OC varia para os animais aquáticos. Para peixes de água doce, a LD<sub>50</sub> do toxafene é < 0,001 mg/L, enquanto a do Lindane é de 0,1 mg/L (Kamrin, 1997).

#### 3.3.4 Presença em frutas

OC podem acumular nas frutas e nos vegetais. Kannan et al. (1992), em uma análise de resíduos de OC nestes alimentos, na Índia, e em outro levantamento na Austrália (1994), ainda encontravam níveis significativos para HCH, DDT, Aldrin e Dieldrin, inclusive acima dos níveis de Limite de Resíduo não Intencional (LRE) recomendados pela FAO/WHO.

Axmon (2004) encontra uma associação sugestiva, porém não conclusiva, de que mulheres expostas a uma ingestão com altos teores de OC possam apresentar ciclos menstruais mais curtos do que mulheres não expostas.

#### 3.3.5 Dispersão Mundial

Evidências recentes apontam para a presença dos OC em todo o mundo. OC como DDT e toxafeno estão proibidos nos Estados Unidos, porém ainda são usados em outras partes do mundo. Estes compostos evaporam lentamente e são transportados através do vento e da chuva. O toxafeno era usado no sul dos Estados Unidos em diversas espécies de plantações. Foi encontrado no norte, na região dos Grandes Lagos e em diversos peixes marinhos, apesar de não ter sido empregado naquela região. Naquela região, foram identificados 11 poluentes com

concentrações em níveis considerados críticos, entre os perto de 400 contaminantes químicos identificados (FEELEY, 1995).

Toft (2004), na Suécia, buscando um grupo controle para estudo de efeitos da exposição ao *p,p'*DDE, não conseguiu encontrar um grupo “não-exposição”.

### 3.4 Toxicidade Crônica

#### 3.4.1 Níveis de OC em Alimentos Cárneos no Brasil

Como a exposição aos OC para populações urbanas dá-se principalmente pela alimentação (KANNAN, 1994, GALVÁN-PORTILLO, 2002), pelo processo de bioacumulação, procuramos estabelecer uma relação entre a possível exposição, para a população de Porto Alegre, a OC que pudessem estar presentes em produtos cárneos. O Laboratório Regional de Apoio Animal (LARA/RS), do Ministério de Agricultura do Brasil é o órgão responsável, em nosso meio, pelo controle de OC nos produtos cárneos comercializados em nível nacional e teve a gentileza, através de seu chefe, Dr. Carlos Rafael Sfoggia e da responsável técnica do Setor de Cromatografia, Dra. Beatriz N. Rauber, de disponibilizar os resultados das análises realizadas entre 1986 e 2003, para a presença de HCB;  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -HCH; Heptacloro; Heptacloro-epóxido; Aldrin; Oxiclordane; Dieldrin; Endrin; *o,p'*DDT; *p,p'*DDE; *p,p'*DDT; *o,p'*DDT; *p,p'*DDD; Mirex; *p,p'*Metoxicloro e PCBs em carnes bovinas, eqüinas e suínas e de aves.

Seguem-se os gráficos que sumarizam as análises do LARA, realizadas entre 1986 e 2003, para carnes de bovinos, suínos e de eqüídeos [\(LARA, 2004\)](#).

O gráfico das análises para carnes de aves inicia no ano de 1987.

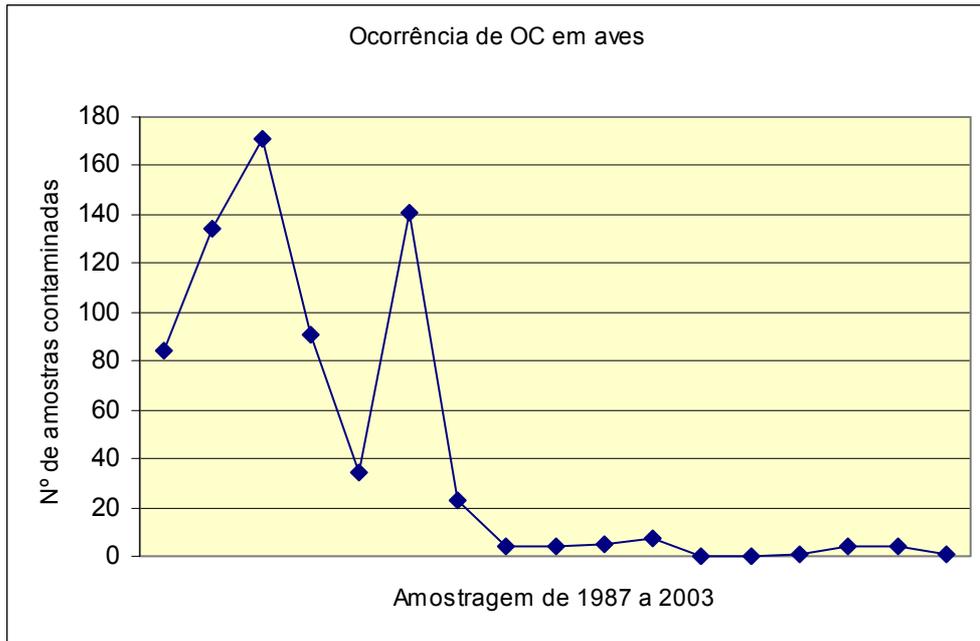


Figura 1: Ocorrência de OC em aves, entre 1987 e 2003, segundo análises do LARA

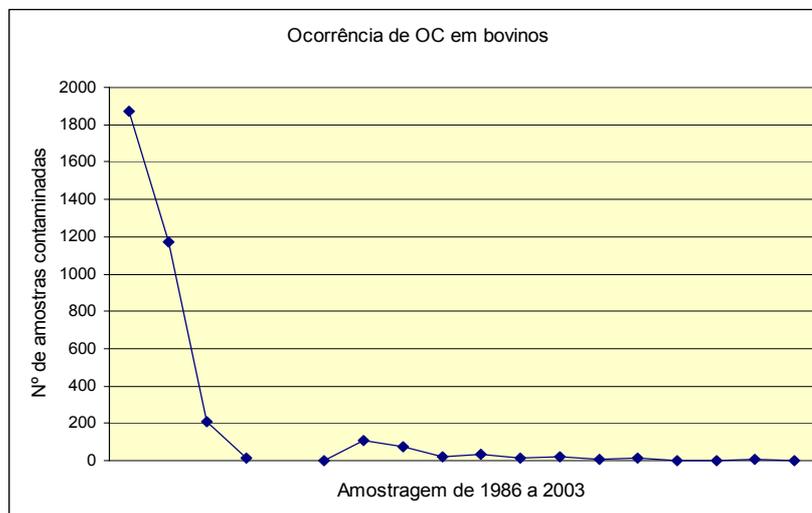


Figura 2: Ocorrência de OC em bovinos, entre 1986 e 2003, segundo análises do LARA

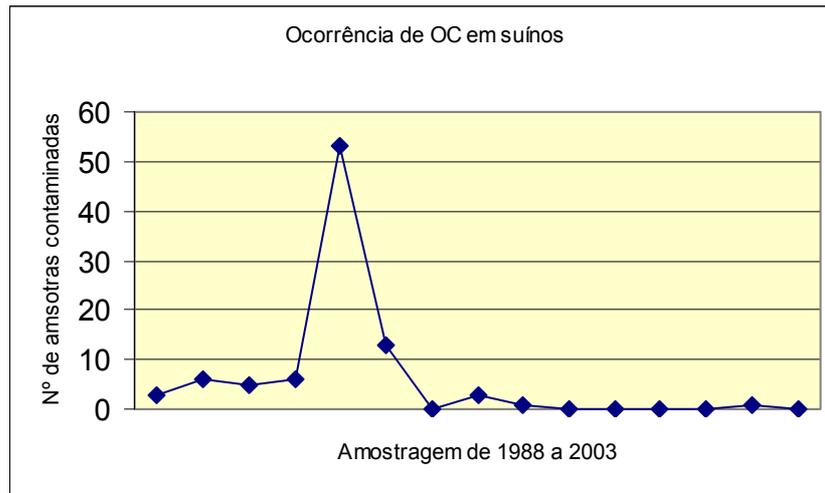


Figura 3: Ocorrência de OC em suínos, entre 1988 e 2003, segundo análises do LARA

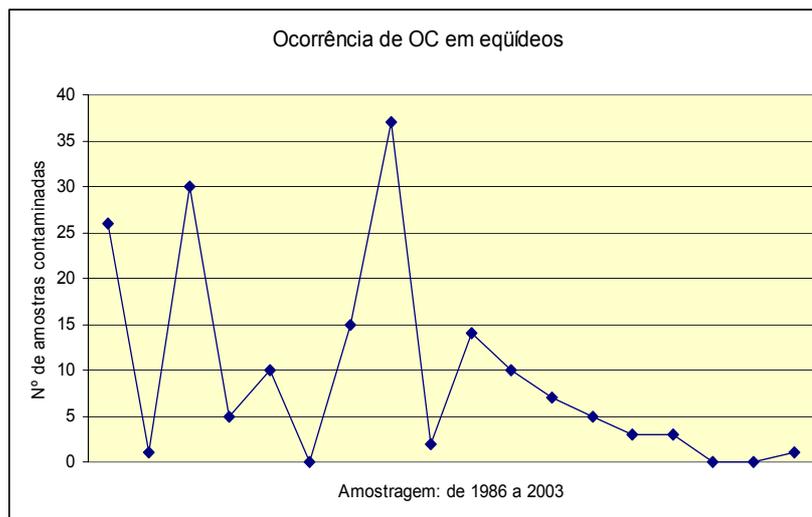


Figura 4: Ocorrência de OC em eqüídeos, entre 1986 e 2003, segundo análises do LARA

Verifica-se uma nítida diminuição na presença de OC nas análises do LARA, ao longo do período de 1986 a 2003.

#### 3.4.2 – Mecanismos da Toxicidade Crônica

Com um mecanismo muito diferente da toxicidade aguda, a toxicidade crônica para os seres vivos tem sido alvo de preocupação internacional e inúmeros estudos têm sido realizados. Até agora, no entanto, para a maioria das questões, os resultados têm sido conflitantes.

Uma vez no organismo, a biotransformação dos OC acontece em uma velocidade extremamente baixa, pela complexidade da estrutura dos anéis aromáticos e pela extensão da cloração, porque estes substituintes nos anéis são extremamente difíceis de remover pelos processos enzimáticos disponíveis no organismo (KLAASEN, AMDUR, DOULL, 1996).

As primeiras observações da ação de um OC (DDT) sobre a saúde humana foram feitas em 1949, por Singer, ao constatar redução da contagem de espermatozoides em pilotos agrícolas (MENDES, 2002).

Em 1980, foi constada uma diminuição da população de aligatordes no lago Apopka. Os animais mostravam testículos pouco desenvolvidos e pênis pequenos nos machos e folículos poliovulares e oócitos multinucleados nas fêmeas. (GUILLETTE, 1994). Foi estabelecida uma relação entre os achados anatômicos dos animais e um derramamento de DDT e Dicofol ocorrido anteriormente.

Vonier (1996), após identificar os receptores de 17- $\beta$ -estradiol e progesterona no oviduto desses animais, incubou extratos destes hormônios com diversas substâncias químicas. Verificou que tanto os receptores de estrogênio como os receptores de estradiol reconheceram as substâncias químicas.

Em 1995, Kelce e outros (1995) descreveram a ação antagonista para receptores androgênicos do *p,p'*DDE, que inibia a ligação do androgênio àqueles receptores.

Por sua ação crônica sobre os seres vivos, particularmente em humanos, os OC têm sido denominados de “disruptores endócrinos”.

Desde então, os trabalhos e as pesquisas vêm se avolumando, tendo sido criado na EPA (Agência de Proteção do Meio Ambiente, Estados Unidos), o EDSTAC (Comitê Consultivo para Triagem e Teste de Disruptores Endócrinos), que emitiu um relatório abrangente em 1998 (HUTCHINSON et al, 2000).

Com a identificação, na década de 90, da ação dos OC sobre os receptores nas membranas celulares, os OC passaram a ser denominados de disruptores de membrana (MENDES, 2002).

Para a compreensão dos mecanismos através dos quais os OC podem interferir e comprometer a higidez dos organismos vivos é necessário fazer uma discussão sobre receptores de membrana e disruptores endócrinos.

### 3.4.3 Receptores de Membrana

Todas as células vivas são delimitadas por membranas constituídas por uma bicamada lipídica, com uma estrutura anfipática: em uma extremidade a molécula lipídica tem um grupo polar – um fosfato, uma amina e um álcool. O resto da molécula tem um caráter hidrofóbico. O meio aquoso no qual ela está imersa faz com que assumam a forma de uma bi-camada (YEAGLE, 1993).

Para que a bi-camada lipídica seja permeável à água e às demais moléculas, ela está associada a moléculas proteicas (proteínas transportadoras da membrana), de estrutura e disposição variável, de acordo com sua função. Estas proteínas constituem os chamados “receptores de membrana”.

As proteínas transportadoras da membrana são de dois tipos principais: proteínas carreadoras (ou transportadoras) e as proteínas-canal (ALBERTS, 1997).

Um receptor é definido como uma proteína à qual se ligam as moléculas sinalizadoras extracelulares específicas (ligantes), iniciando uma resposta dentro da célula. Receptores de superfície da célula, como os receptores de acetilcolina e insulina, são localizados na membrana plasmática, de forma a terem seus sítios de ligação com o ligante expostos ao meio externo. Receptores intracelulares, como os receptores de hormônios esteróides, (que nos interessam no presente trabalho), unem-se aos ligantes que se difundem para o interior da célula *através* da membrana plasmática (ALBERTS, 1997). Sua atividade é altamente específica e determina a sua conformação.

Os receptores estão presentes em todas as membranas, não apenas na membrana celular externa, mas também em todas as demais membranas que delimitam as organelas intracelulares, como o núcleo, os microssomas, aparelho de Golgi, mitocôndria ou o retículo endoplasmático.

No funcionamento normal do organismo, um hormônio será identificado pelo receptor, que o transportará para dentro da célula (ou da organela), determinando uma resposta hormonal a este estímulo.

Os OC – bem como os demais Poluentes Orgânicos Persistentes – interferem com o reconhecimento normal que os receptores fazem dos hormônios

circulantes. Competem com estes, em uma atividade denominada antagonista. A consequência é uma diminuição da produção do hormônio natural.

Este mecanismo de ação foi denominado de “disruptor de membrana” e nos aponta para o nível no qual se dão os transtornos causados pelos OC, ou seja, transtornos que envolvem o metabolismo celular íntimo, com alterações não apenas no metabolismo dos órgãos, mas podendo trazer comprometimento em nível genético. Como muitos trabalhos verificaram a ação dos OC sobre mecanismos hormonais, eles são, também, chamados de “disruptores endócrinos”.

Disruptores endócrinos são definidos como: “Substâncias químicas exógenas que alteram a(s) função(ões) do sistema endócrino e causam efeitos adversos em nível de organismo, sua progênie, populações ou sub-populações de organismos, definidos por princípios científicos, dados, peso da evidência, e o princípio da precaução” (BIGSBY e outros, 1999).

#### 3.4.4 Efeitos dos OC em Humanos

Como disruptores endócrinos, os OC podem ter diferentes ações sobre o organismo humano. Os livros-texto costumam afirmar que “é improvável que os compostos OC causem efeitos reprodutivos em humanos, *nos níveis de exposição esperados*” ou “fazendo um levantamento geral das evidências, é improvável que os compostos OC causem efeitos teratogênicos em humanos, *nos níveis de exposição esperados*” (KAMRIN, 1997, grifo nosso). Revisando a literatura, no entanto, verifica-se que os indivíduos freqüentemente estão expostos a níveis acima dos esperados, podendo resultar impactos indesejados à sua saúde.

Têm sido verificado também que, mesmo baixos níveis de exposição aos poluentes orgânicos podem trazer efeitos nocivos para a saúde (SOLOMON e HUDDLE, 2002).

##### 3.4.4.1 Efeitos Reprodutivos e Teratogênicos

Anomalias congênitas humanas caracterizam-se por alterações estruturais e/ou funcionais, ocorridas antes do nascimento, devidas a fatores genéticos, ambientais ou desconhecidos. Como teratologia entende-se o ramo da ciência médica preocupado com o estudo da contribuição ambiental no desenvolvimento pré-natal alterado (SILVA, ERDTMANN, HENRIQUES, 2003).

Fetos e crianças pequenas podem ser mais afetados do que os adultos por substâncias tóxicas. No período pré-natal ocorre um crescimento e uma diferenciação muito rápidos, sendo o cérebro um alvo particularmente sensível aos tóxicos presentes na circulação fetal (PERERA e outros, 1999).

Em 1972, Procianoy demonstrou, no Brasil, a passagem do DDT da mãe para o recém-nascido. Em 1981, Procianoy e Schvartsmann (1981) estabeleceram relação entre a presença de níveis de DDT no sangue da mãe e baixo peso dos recém-nascidos.

A maioria dos estudos mostra que os OC não têm efeitos teratogênicos. No entanto, Bell (2001), em um estudo de caso-controle, encontra associação entre morte fetal e exposição a pesticidas quando esta se dá entre a terceira e oitava semana de gestação.

As malformações da genitália masculina (hipospádias e criptorquídias) freqüentemente são citadas na literatura. A virilização da genitália externa do feto masculino necessita testosterona e dihidrotestosterona, cuja ação é mediada por receptores androgênicos. Hipospádias podem ser causadas por um defeito na ação androgênica (SULTAN, 2001). Este defeito tem sido relacionado com a ação dos OC (TOPPARI, KALEVA, VIRTANEN, 2001; WEIDNER, 1998; TOPPARI e SKAKKEBAEK, 1998). Kelce (1995) estabelece, em pesquisas em laboratório, uma potente ação anti-androgênica para o DDE.

Estudos, tanto em animais silvestres, como em espécies de laboratório, demonstraram que os pesticidas OC têm potentes propriedades estrogênicas e indutoras de enzimas que interferem direta ou indiretamente na fertilidade e a reprodução (MARONI e FAIT, 1993).

Em um estudo de 3 semanas em camundongos com dieta de 22mg/kg/dia de clordane, a fertilidade foi reduzida em cerca de 50% (KAMRIN, 1997).

Toft (2004), em ampla revisão de estudos epidemiológicos, encontra dados sugestivos de que populações masculinas expostas a altas concentrações de

*p,p'*DDE tenham um elevado risco de apresentarem sêmen com qualidade diminuída e câncer testicular. Estes resultados são confirmados por Hauser (2002).

Para as populações femininas, Toft (2004), verificou anormalidades menstruais, abortos espontâneos, baixo peso ao nascer para os recém-nascidos e alterações na taxa de nascimentos femininos/masculinos. Gladen e outros (2003) não confirmam a relação com baixo peso ao nascer. Barret (2002) verifica que os OC podem encurtar o tempo de gestação e Gladen e Rogan (1991) verificam que os OC podem encurtar o tempo de lactação.

Na Turquia, filhos de mães expostas ao hexaclorobenzeno (HCB) em um acidente ocorrido na década de 50, que foram amamentados ao peito, apresentaram uma patologia denominada *Pembe Yara*. Naquela região, a presença de HCB no soro das mulheres foi altamente preditiva de risco de aborto ( $p=0,002$ ) (JARRELL e GOCMAN, 2000).

#### 3.4.4.2 *Efeitos Carcinogênicos*

A carcinogênese é um processo em nível celular, com múltiplos estágios (iniciação, progressão, transformação, invasão) defeituosos (KVITKO, 2003 apud SILVA, 2003). Pode ser conduzido por eventos genéticos e epigenéticos, iniciados com mutações no DNA e expressão genética alterada (SHIELDS, 1994).

Duckrey teria sido o primeiro a usar o termo genotoxicidade para substâncias químicas que podem reagir com o DNA e assim terem um potencial mutagênico e carcinogênico (WEISBURGER, 1999).

Em diversos estudos feitos em ratos, com exposição a altas doses de compostos OC tais como clordane, Heptacloro e pentaclorofenol, foi encontrada alta incidência de tumores hepáticos. Por essa razão foram classificados pela EPA como prováveis carcinogênicos humanos.

Aberrações cromossômicas em indivíduos expostos profissionalmente têm sido observadas em diversos trabalhos (ANTONUCCI e CÓLUS, 2000).

Segundo Keshava e Ong (1999), clordane, Heptacloro e os derivados do DDT seriam os inseticidas com potencial genotóxico mais comumente usados.

Longnecker, Rogan e Lucier (1997), em extensa revisão sobre o DDE, encontram diversos trabalhos conflitantes.

*Pembe Yara: patologia associada a úlceras rosadas na pele, fraqueza e diarreia. Colocar no rodapé*

Sem pretender apresentar uma revisão exaustiva, porém para evidenciar o quanto ainda são controversos os resultados sobre a relação OC/ patologias em humanos, citamos para associação entre DDE e:

- a) câncer de endométrio: Weiderpass (2000) encontra relação e Sturgeon (1998) não encontra;
- b) câncer de fígado: Cocco, Kazerouni e Zahm (2000) encontram relação para a raça branca, mas não para a raça negra;
- c) câncer de mama: Wolff e outros (1993), Costabeber, Ângulo e Jodral, (2000), Falck (1992) e Mathur (2002), encontram relação; Cocco (2000) não encontra; Allen (1997) sugere uma relação entre câncer de mama e Heptacloro;
- d) câncer de pâncreas: Garabrant (1992) vê associação; Cocco, Kazerouni e Zahm (2000) não;
- e) leucemia: Viel (1993) encontra relação; Cocco, Kazerouni e Zahm (2000) não encontram e Longenecker, Rogan e Lucier (1997) cita diversos trabalhos não conclusivos.

#### 3.4.4.3 *Efeitos Imunológicos*

Um estudo sobre a exposição sub-crônica de ratos aos HCBs confirmou sua ação sobre o sistema imunológico, induzindo uma resposta inflamatória sistêmica acompanhada de stress oxidativo (EZENDAN e outros, 2004).

Alterações imunológicas causadas pelo Clordane em seres humanos foram encontradas por McConnachie e Zahalsky (1992) e por Gauthier e Girard (2001). Krzystyniak, Tryphonas e Fournier (1995) encontraram este efeito para o Dieldrin.

Repetto e Baliga (1996), em extensa revisão, concluem confirmando o impacto dos OC sobre o sistema imunológico dos seres vivos.

#### 3.4.4.4 *Outros Impactos Descritos na Literatura*

Diversos outros impactos sobre a saúde humana são descritos na literatura. Destes, destacamos os trabalhos de Schell (2004) sobre disfunções tireóideas; de Bigsby (1999) e de Gladen e Rogan (1991) sobre retardo no desenvolvimento; de Gauthier e Girard (2001) e Sobti, Krishan e Davies (1983) sobre OC e estresse oxidativo.

### **3.5 Monitoramento Biológico: revisão da literatura para os tecidos examinados**

Para maior facilidade de leitura, os níveis de OC da revisão de literatura citados, quando necessário, foram convertidos para  $\mu\text{g/g}$ . Nas tabelas, para os trabalhos em  $\mu\text{g/g}$ , são conservadas as unidades indicadas pelos autores. Quando foi feita a conversão, esta é indicada pela expressão dos resultados em ppm.

A comparação entre os diversos valores encontrados, no entanto, só pode ser feita como uma leitura de tendência, já que não há homogeneidade entre as diferentes pesquisas. Assim, não são feitas comparações entre os resultados dos trabalhos citados e os resultados atuais.

Queremos ressaltar que, em nosso país, o uso dos OC em estudo estão severamente controlados, no Rio Grande do Sul desde 1982 (Decreto nº 30.787 e Lei 7.747) e em nível federal desde 1985 (Portaria nº 329).

O monitoramento biológico de substâncias químicas tem diversas vantagens sobre o monitoramento ambiental, pois mede doses assimiladas pelos organismos e não apenas doses de exposição ambiental. O biomonitoramento responde por exposições de qualquer fonte, seja domiciliar ou ocupacional, por todas as vias ambientais, seja ar, água, alimentação, solo, superfícies e todas as vias de absorção, seja dérmica, por ingestão ou por inalação.

O monitoramento biológico, porém, pode ou não trazer informação sobre rotas ou fontes específicas de contaminação (NEEDHAM e WANG, 2002).

A razão mais comum para programas de biomonitoramento nacionais em grande escala é rastrear a exposição da população a substâncias químicas tais como inseticidas organoclorados, substâncias químicas industriais, subprodutos (PCBs, dioxinas e furanos, chumbo) e solventes, bem como determinar se esta exposição está se modificando com o tempo. Para avaliar a exposição humana a substâncias químicas têm sido usados tecido adiposo, leite materno e sangue, além de outros tecidos.

O monitoramento biológico torna-se importante por permitir o estudo das possíveis relações de causa-efeito entre estes compostos e manifestações de patologias, como, por exemplo, o câncer de mama, que tem sido muito estudado (REYNOLDS, 2004; VAN WIJNGAARDEN e outros, 2003; GARABRANT e outros, 1992; FALCK e outros, 1992).

A presença de determinado OC em tecido humano informa sobre a exposição do organismo àquela substância química (NORÉN e MEIRONYTÉ, 2000). Estes autores, em um levantamento de níveis de OC na Suécia, em trabalhos realizados entre 1972 e 1997, estimam que, para aquele país, a exposição das crianças, em 1997, tenha sido 1/10 do que era em 1972 e creditam o decréscimo às restrições ou proibições de uso destes produtos.

As informações obtidas através de biomonitoramentos poderão servir de base para direcionamento de pesquisas, regulamentação e estratégias para melhorar a saúde e a segurança públicas.

### 3.5.1 Tecido Adiposo

A pesquisa de OC em tecido adiposo é importante fonte de informação sobre a presença destes compostos na população, porque o depósito de metabólitos neste tecido é uma estratégia do organismo para remover substâncias tóxicas da circulação sanguínea (KAMRIN, 1997). Apesar disso, pesquisas sobre dosagens de OC no tecido adiposo são escassas na literatura mundial. O Relatório do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente, publicado em dezembro de 2002, que faz um levantamento sobre Substâncias Tóxicas Persistentes na Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Equador, Paraguai, Peru e Uruguai, demonstra claramente a fragilidade

da informação disponível (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2002).

Constata-se também que, em geral, são pesquisas realizadas com um número relativamente baixo de amostras (WHITCOMB, 2005), ou são trabalhos que reúnem diversas fontes de doadores (WALISZEWSKI e outros, 1998). Em uma ampla revisão, Repetto e Baliga (1996) referem que grande quantidade de trabalhos está sendo realizada nos países do Leste Europeu.

Uma importante parcela dos trabalhos realizados com tecido adiposo está relacionada com a pesquisa da relação entre presença de OC e câncer (SIDDIQUI, 2004; COSTABEBER, ÂNGULO, JODRAL, 2000; COCCO, KAZEROUNI, ZAHM, 2000).

Diversos estudos têm sido realizados em tecido adiposo com as populações INUIT, esquimós residentes no norte do Canadá (DEWAILLY et al., 1999). Estas populações alimentam-se intensivamente de gordura de peixes e de mamíferos, provável fonte para a sua contaminação.

#### 3.5.1.1 *Revisão de dados de literatura para os OC que foram encontrados em nossas amostras de tecido adiposo.*

- a) *p,p'*DDE : a Tabela 1 mostra níveis de *p,p'*DDE em tecido adiposo em alguns países. Quando disponíveis, são citados os níveis mínimo e máximo ou desvio-padrão.

Tabela 1 – Níveis de p,p'DDE em tecido adiposo em alguns países.

País	Ano	n	pp'DDE	Referência
Brasil/ RS	2003/04	23	12,04µg/g 0,407 - 219	Presente trabalho
Brasil/Porto Alegre	1987/88	30	2,83 µg/g 0,05 – 7,37	Beretta (1991)
Brasil/São Paulo			3,11 ppm	Wasserman (1978) *
Itália	1965		4,5 ppm	Turusov (2002)
Itália	1970		17,7 ppm	Turusov (2002)
Itália	1980		3 ppm	Turusov (2002)
Itália	1984		8,9 ppm	Turusov (2002)
América Central	1984		59,3 ppm	Turusov (2002)
Coréia	1994 - 1995	18 homens 14 mulheres	1,40 ± 1,62 ppm 0,0003 ± 0,0005 ppm	Kang (1997)
Jordânia/Amman	1996	(30-44 anos) homens mulheres	3,8 ppm 3,8 ppm	Alawi Tamini; Jaghabir (1999)
Jordânia/Amman	1996	(45-59 anos) homens mulheres	5,3 ppm 3,9 ppm	Alawi Tamini; Jaghabir (1999)
Jordânia/Amman	1990		Σ DDT 11,25 ppm	Alawi; Tamini; Jaghabir (1999)
Jordânia/Amman	1996	50	Σ DDT 3,91 ppm	Alawi; Tamini; Jaghabir (1999)
Índia		25	4,936 ppm ± 0,698	Sidiqui (2004)
México	1988	31	9,97 mg/kg	Waliszewski (1998)
México	1991	56	10,00 mg/kg	Waliszewski (1998)
México	1992	90	18,91 mg/kg	Waliszewski (1998)
México	1994	38	4,47 mg/kg	Waliszewski (1998)
México	1995	42	9,43 mg/kg	Waliszewski (1998)
México	1997	30	4,04 mg/kg	Waliszewski (1998)
Espanha		200	0,509 ppm ± 0,410	Begoña Botella (2004)
Greenland	1992/94	26	3,194 mg/kg	Dewailly, (1999)
Espanha/Córdoba	--	134	1,869 µg/g	Costabeber et al. (2000)
Estados Unidos	2004	15	0,015 ppm	Whitcomb (2005)

\* Citado por Beretta (1991).

b) Heptacloro e Heptacloro epóxido: a Tabela 2 mostra níveis de Heptacloro e Heptacloro epóxido em tecido adiposo em alguns países. Quando disponíveis, são mostrados os níveis mínimo e máximo ou desvio-padrão.

Tabela 2 – Níveis de Heptacloro e Heptacloro epóxido em tecido adiposo em alguns países

País	Ano	n	Heptacloro	Heptacloro epóxido	Referência
Brasil/RS	2003/04	23	0,357 µg/g 0,323 – 4,24	0,224 µg/g 0,553 - 2,85	Presente trabalho
Brasil/ RS/ Porto Alegre	1987/1988	30	*	0,02 µg/g n.d. – 0,29	Beretta (1991)
Brasil/ São Paulo		--	--	0,40 ppm	Wassermann (1978) * *
Austrália	1988		n.d.	--	Stevens (1993)
Austrália	1991		0,03 mg/kg	--	Stevens (1993)

\*Heptacloro não constava no pool utilizado por Beretta (1991)

\*\*Citado por Beretta (1991)

- c) Oxiclordane: a Tabela 3 mostra níveis de Oxiclordane em tecido adiposo em alguns países. Quando disponíveis, são mostrados os níveis mínimo e máximo ou desvio-padrão.

Tabela 3 – Níveis de Oxiclordane em tecido adiposo para alguns países

País	Ano da amostragem	n	Oxiclordane	Referência
Brasil/RS	2003/04	23	0,915 µg/g 2,85 – 7,56	Presente trabalho
Brasil/ Porto Alegre, RS	1987/88	30	n.d.	Beretta (1991)
Estados Unidos		15	n.d.	Whitcomb (2005)
Greenland	1999	41	698 µg/g 130 – 3.080	Dewailly (1999)

- d) HCB - Hexacloro benzeno: a Tabela 4 mostra níveis de HCB em tecido adiposo em alguns países. Quando disponíveis, são mostrados os níveis mínimo e máximo ou desvio-padrão.

Tabela 4 – Níveis de HCB em tecido adiposo para alguns países

País	Ano	n	HCB	Referência
Brasil / RS	2003/04	23	0,07 µg/g 0,738 – 0,767	Presente trabalho
Brasil/ Porto Alegre	1987/88	30	0,02 µg/g n.d. – 0,08	Beretta (1991)
Austrália	1988	-	0,50 mg/kg	Stevens (1993)
Austrália	1991	31	0,14 mg/kg	Stevens (1993)
Greenland	1992/94	41	0,588 ppm 0,156 – 1,89	Dewailly (1999)
Austrália	1993	31	0,1 mg/kg	Stevens (1993)
Coréia	1994/95	18 ♂	0,025 ± 0,02 ppm	Kang (1997)
Coreia	1994/95	14 ♀	0,018 ± 0,008 ppm	Kang (1997)
Espanha/ Córdoba		134	0,239 µg/g	Costabeber (2000)

- e) α- HCH – alfa – hexaclorociclohexano: a Tabela 5 mostra níveis de HCH em tecido adiposo em alguns países. Quando disponíveis, são mostrados os níveis mínimo e máximo ou desvio-padrão.

Tabela 5 – Médias de níveis de α- HCH em Tecido Adiposo para diversos países

País	Ano	n	α-HCH	Referência
Brasil/RS	2003/04	23	1.02* µg/g	Presente trabalho
Brasil/ RS/ Porto Alegre	1987/88	30	0,01 µg/g n.d. – 0,10	Beretta (1991)
São Paulo		31 Idade > 45 anos	0,2145 ppm	Wasserman (1972) **
Coréia	1996	18 ♂	0,0018 ± 0,0015 ppm	Kang (1997)
Coréia	1996	14 ♀	0,0017 ± 0,0018 ppm	Kang (1997)
México	1988	31	0,08 mg/kg	Waliszewski (1998)
México	1997	30	0,01 mg/kg	Waliszewski (1998)
Índia		25 ♀ com ca de mama	0,024 ppm ± 0,007	Siddiqui (2004)
Índia		25 grupo controle	0,080 ppm ± 0,023	Siddiqui (2004)

\* Dosagem única

\*\* Citado por Beretta (1991)

### 3.5.2 Leite Materno

O primeiro registro de um OC (DDT) em leite materno foi feito por Laug e col., em 1951 (NEEDHAM e WANG, 2002; ROGAN, 1987; ROGAN e RAGAN, 1994), que detectaram DDT no leite materno de 32 mulheres da população geral de Washington, USA, encontrando uma concentração média de 0,13 ppm.

O Comitê de Drogas da Academia Americana de Pediatria publicou sua Primeira Declaração sobre a transferência de drogas e compostos químicos para o leite humano, em 1983 (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2001).

O leite é sintetizado nas glândulas mamárias alveolares. Para ser sintetizado, os componentes do leite e seus precursores passam por uma membrana que separa o fluxo sanguíneo dos capilares, das células epiteliais alveolares da mama. Durante este processo, certas substâncias químicas que estejam presentes no organismo materno podem passar para o leite, em concentrações que refletem as concentrações existentes nos outros compartimentos do corpo. A lipossolubilidade do composto químico é um fator primordial para sua incorporação ao leite (NEEDHAM e WANG, 2002).

O grau de biotransformação e a taxa de eliminação são também fatores que afetam a presença dos compostos no leite.

Freqüentemente a biotransformação produz metabólitos que são mais hidrossolúveis que seu composto original, que são então eliminados pelos rins. Menos freqüentemente, o metabólito permanece no sangue e nos tecidos, inclusive leite materno, podendo ser medido mais facilmente do que o composto original (STERNER, 1999).

Assim, o Aldrin é metabolizado em Dieldrin e o DDT em DDE. Substâncias químicas com uma taxa de eliminação lenta têm uma meia-vida longa, o que faz com que permaneçam mais tempo no organismo. O leite materno pode constituir-se na rota principal para a eliminação destes compostos.

Leite materno é um material conveniente para programas de biomonitoramento, por que volumes relativamente grandes (50 a 100 mL) podem ser colhidos de forma não invasiva. Uma população grande e facilmente identificável pode ser definida (NEEDHAM e WANG, 2002; NORÉN e MEIRONYTÉ, 2000).

O uso dos dados de leite materno, para extrapolação para a população geral, é, porém, questionável, pelas características específicas de uma população de lactantes. Ainda assim, é uma população que é obviamente importante de ser monitorada para contaminantes, pois o leite materno vem a ser a principal via de exposição para o recém-nascido, principalmente quando se considera que ele se encontra em uma fase de grande vulnerabilidade, as funções renal e hepática ainda imaturas do recém-nascido dificultando o processo de detoxificação e excreção dos OC (ALLEN,1997).

Outra razão para monitorar o leite materno é que este reflete a carga total do organismo materno em termos de substâncias químicas lipofílicas, indicando os níveis destas substâncias nos compartimentos com gordura, refletindo, portanto, não apenas a ingesta de substâncias químicas pelo recém-nascido, como seu grau de exposição na fase intra-uterina, ainda mais vulnerável do que a do recém-nascido.

A determinação das potenciais conseqüências à saúde dos bebês pela ingesta de leite contendo substâncias químicas é uma das razões importantes para a realização de monitoramento biológico de leite materno (ROGAN, 1987), pois permite o estabelecimento da relação causa/efeito destas substâncias, relação que até hoje ainda permanece bastante controversa.

É importante frisar, no entanto, que as vantagens do aleitamento materno sobrepujam, em muito, os eventuais efeitos adversos da presença de OC no leite.

Almeida (1999), para enfatizar a importância do aleitamento materno, cita Akaré (1989):

“O leite humano é muito mais do que uma simples coleção de nutrientes, é uma substância viva de grande complexidade biológica, ativamente protetora e imunomoduladora. Não apenas proporciona proteção exclusiva contra infecções e alergias, como estimula o desenvolvimento adequado do sistema imunológico do bebê; além disso, contém muitos componentes antiinflamatórios cujas funções não são completamente conhecidas”.

Particularmente, eu gostaria de acrescentar ao texto de Akaré, que o carinho da mãe no momento da amamentação tem uma importância basilar para o desenvolvimento emocional do bebê.

Constata-se que, em geral, as pesquisas com leite são realizadas com um número relativamente baixo de amostras (SOLOMON e WEISS, 2002), ou são

trabalhos que reúnem diversas fontes de doadores (HARRIS, WOOLRIDGE, HAY, 2001).

Sobre a formação de *pools* de amostras os autores têm opiniões conflitantes. Solomon e Weiss (2002) alertam, no caso da formação de um *pool*, que se perde a possibilidade da identificação dos dados individuais das lactantes, os quais determinam importantes variações nos níveis de OC presentes no leite.

Conforme enfatizam Needham e Wang (2002), a exposição a diversas substâncias químicas tem diminuído, o que por sua vez levanta a questão da necessidade de métodos mais sensíveis, com níveis de detecção mais baixos, pois, como mostram Solomon e Huddle (2002), mesmo a presença de quantidades mínimas de substâncias químicas nos organismos podem trazer conseqüências negativas à saúde. Needham e Wang (2002) sugerem que a formação de *pools* de amostras, resguardada a devida padronização das lactantes, seja uma forma adequada para cobertura mais ampla das análises.

Dada a grande persistência destes compostos químicos (Joint Meeting..., 2000) não é possível fazer uma estimativa da época da exposição. Depois de metabolizado, o Heptacloro epóxido passa a ser estável no organismo humano (ROGAN e RAGAN, 1994).

Para a cinética de eliminação dos OC no leite ao longo da amamentação, Klein (1985) encontra uma diminuição linear para *p,p'*DDE, Lindane, Aldrin e Heptacloro epóxido, mas não para o Heptacloro.

Alguns autores têm buscado estabelecer fórmulas que definam a relação para níveis de detecção dos compostos químicos e tempo de exposição (HARRIS; WOOLRIDGE, HAY, 2001). Porém, estas metodologias ainda são discutíveis, dado o grande número de variáveis do metabolismo humano.

Também têm sido estudados os possíveis fatores que possam influenciar os níveis de OC no leite materno.

Segundo Lakind, Berlin e Naiman, (2001), os pesquisadores Curley e Kimbrough, em 1969, foram os primeiros a analisar concentrações de OC ao longo da lactação, definindo concentrações médias. Lakind, Berlin e Naiman, (2001), comentam as grandes diferenças dos protocolos de pesquisa e a conseqüente dificuldade de comparação dos resultados.

Rogan (1987) encontra que os níveis de OC declinam ao longo da lactação, sendo 80% dos níveis iniciais após seis meses de amamentação. O número de lactações anteriores também influenciaria os níveis de OC presentes.

### 3.5.2.1 Revisão de dados de literatura para os OC que foram encontrados em nossas amostras de leite materno.

Lembramos que, para facilidade de leitura, todas as dosagens foram padronizadas em µg/g.

- a) *p,p'*DDE (diclorodifenildicloroetano): a Tabela 6 mostra níveis de *p,p'*DDE no leite materno em alguns países. Quando disponíveis, são citados os limites superior e inferior ou o desvio-padrão.

**Tabela 6 – Médias de níveis de *p,p'*DDE no leite materno em alguns países**

<b>País</b>	<b>Ano</b>	<b>n</b>	<b><i>p,p'</i>DDE</b>	<b>Referência</b>
Brasil/RS	2003/04	19	0,53 µg/g 0,22– 0,78	Presente trabalho
Brasil/Porto Alegre	1987/88	30	2,53 µg/g 0,29 – 11,1	Beretta (1991)
Ucrânia	1993 - 94	197	0,328 – 0,017 ppm	Gladden (2003)
Brasil/MT/Cuiabá	1996	32	0,095 µg/mL ± 0,0660	Oliveira e Dores (1998)

- b) Heptacloro e Heptacloro epóxido: a Tabela 7 mostra níveis de Heptacloro e Heptacloro epóxido no leite materno em alguns países. Quando disponíveis, são citados os níveis mínimo e máximo ou desvio-padrão.

**Tabela 7 – Médias de níveis de Heptacloro e Heptacloro epóxido em leite materno em alguns países**

País	Ano	n	Heptacloro	Heptacloro epóxido	Referência
Brasil/ RS	2003/04	19	0,126 µg/g 0,067 – 0,22	0,596 µg/g 0,25 – 0,93	Presente trabalho
Brasil/RS/ Porto Alegre	1987/88	30	*	0,02 µg/g n.d. – 0,07	Beretta (1991)
Austrália	1991	128	0,02 mg/kg n.d. – 0,17	—	Stevens (1993)
Brasil/MT/Cuiabá	1996	32	n.d. – 0,003 µg/mL	—	Oliveira e Dores, (1998)
Tailândia	1998	25	--	4,4 ng/mL	Stuetz (2001)
Ucrânia	1993 - 94	197	--	n.d. – 0,244 ppm	Gladden (2003)

\* Heptacloro não constava no pool utilizado por Beretta (1991).

- c) Oxiclordane: a Tabela 8 mostra níveis de Oxiclordane no leite materno em alguns países. Quando disponíveis, são citados os níveis mínimo e máximo.

**Tabela 8 – Médias de níveis de Oxiclordane em leite materno para alguns países**

País	Ano	n	Oxiclordane	Referência
Brasil, RS	2003/04	19	0,686 µg/g 0,44 – 0,85	Presente trabalho
Brasil, Porto Alegre	1987/88	30	n.d.	Beretta, (1991)
Ucrânia	1993 - 1994	197	n.d. – 0,082 ppm	Gladden, <i>et al.</i> , (2003)

O Oxiclordane é um composto ciclodieno, utilizado para a eliminação de cupins e pode ter efeito por 20 anos. É um metabólito do Clordane.

- d) Dieldrin: a Tabela 9 mostra níveis de Dieldrin no leite materno em alguns países. Quando disponíveis, são citados os níveis mínimo e máximo ou desvio-padrão.

**Tabela 9 – Médias de níveis de Dieldrin em leite materno, para alguns países**

País	Ano	n	Dieldrin	Referência
------	-----	---	----------	------------

Brasil/RS	2003/04	19	0,61 µg/g *	Presente trabalho
Brasil/RS/Porto Alegre	1987/88	30	0,07 µg/g n.d. – 0,83	Beretta (1991)
Brasil/SP/Ribeirão Preto	1983/84	37	0,038 ppm	Matuo (1987) **
Brasil/SP/Botucatu	1986/87	42	0,640 ppm	Sant'Ana (1988)*
Austrália	1990 - 91	128	0,05 mg/kg 0,02 – 0,60	Stevens (1993)
América do Sul	---	31	0,030 ppm 0,003 – 0,048	United Nations... (2002)

\* Dosagem única

\*\* Citado por Beretta (1991)

Norén e Meironyté (2000) referem que, em 1985, os níveis de Dieldrin, na Suécia, eram 13% daqueles que eram em 1967.

### 3.5.3 Sangue

Em nosso meio, a passagem de DDT pela placenta na espécie humana foi estudada e confirmada por Procianoy em 1977.

Diversos trabalhos na literatura relacionam a presença de OC no organismo das gestantes, com parto prematuro e baixo peso dos filhos ao nascer (BARRET, 2002; TOFT, 2004). No entanto, Rogan e Ragan (1994) não encontram essa relação.

Outros trabalhos (SULTAN e outros, 2001; TOPPARI, KALEVA, VIRTANEN, 2001) relacionam a presença de OC no organismo materno com o aparecimento de mal-formações no feto.

A complexidade da interpretação dos resultados experimentais obtidos pode ser avaliada na experiência de Sierra-Santoyo e outros (2000), que encontraram que a ação do DDT sobre o citocromo P-450, em ratos Wistar, é dependente do sexo do rato.

Em humanos, esta complexidade é confirmada no trabalho de Dewailly e outros (1999) que, para o *p,p'*DDE, encontram relação entre câncer de mama para os casos com receptor estrogênio-positivo e mas não de câncer com receptor estrogênio-negativo!

3.5.3.1 Revisão de dados de literatura para aqueles OC que foram encontrados em nossas amostras de sangue.

- a)  $p,p'$ DDE: a Tabela 10 mostra níveis médios de  $p,p'$ DDE no sangue, em alguns países. Quando disponíveis outras informações são acrescentadas.

Tabela 10 – Níveis médios de  $p,p'$ DDE em sangue para diversos países.

País	Ano amostragem	n	$pp'$ DDE	Referência
Brasil / RS	2003/04	122	0,000013 ppm 0,0000053 – 0,0006	Presente estudo
Brasil/RS/ São Jerônimo	1994	Homens (n=66)	0,0021 ppm	Pellini (1997)
Brasil/ RS/São Jerônimo	1994	Mulheres (n=54)	0,00275 ppm	Pellini (1997)
Brasil/São Paulo		sangue materno sangue cordão umbelical	Mãe/filho a termo (n=30): 0,02/0,0092 ppm Mãe/prematuro (n=24): 0,019/0,014 ppm	Procianoy e Schavrtsman (1981)
Brasil/São Paulo	1975	32 parturientes 32 recém nascidos	0,022 ppm 0,0098 ppm	Procianoy e Schavrtsman (1982)
Brasil	1983		0,002 – 0,05 ppm	Leal (1984) *
Brasil/RS/Porto Alegre	1988	55	0,0025 ppm (média para $\Sigma$ DDT)	Willrich & Dick (1989)
Brasil/SP/Cubatão	1989	222 – população exposta	0,0036 ppm $\pm$ 0,0073	Santos Filho et al. (1993)*
Brasil/ SP/Cubatão	1989	246 – população não exposta	0,0018 ppm $\pm$ 0,0049	Santos Filho et al. (1993)*
Brasil/Rio de Janeiro	1999	33	0,200 – 3,452 $\mu$ g/g	Delgado et al. (2002)
Canadá	1995 - 2001	100 - adultos	0,054 – 0,0023 ppm	Dallaire et al. (2004)
Canadá	1995 - 2001	100 - crianças	0,016 – 0,0044 ppm	Dallaire et al. (2004)
Portugal		População urbana	n.d – 0,39 ppm	Cruz et al. (2003)
Portugal		02 populações rurais	n.d – 0,043 ppm n.d. – 0,171 ppm	Cruz et al. (2003)
Índia		50 – mulheres com ca de mama	0,862 mg/kg $\pm$ 0,154	Mathur et al. (2002)
Índia		33 - mulheres rurais sadias	0,062 mg/L $\pm$ 0,039	Mathur et al. (2002)
Índia		17 - mulheres urbanas sadias	0,094 mg/L $\pm$ 0,016	Mathur et al. (2002)
África	11.1986 03.1987 06.1987 11.1987		0,1034 ppm 0,127 ppm 0,110 ppm 0,108 ppm	Bouwman, Becker, Schutte (1994) *
Japão			0,0049 ppm	Sasaki (1991) *
Índia	1988/89		0,87 ppm	Nair e Pillai (1992) *
Estados Unidos/Nova York		171	0,0077 $\pm$ 0,0068 ppm	Wolff et al (1993)
Espanha		200	0,008 $\pm$ 0,013 ng/mL	Begoña Botella et al. (2004)
Índia		25	0,012 $\pm$ 0,003 ppm	Sidiqi et al. (2004)
Egito		53 – controles 69 – ca de mama	0,017 $\pm$ 0,030 ppm 0,127 $\pm$ 0,020 ppm	Soliman, et al. (2003)

\* Citado por Pellini, (1997)

- b) HCB: a Tabela 11 mostra níveis médios de HCB no sangue, em alguns países. Quando disponíveis, outras informações são acrescentadas.

**Tabela 11 – Níveis médios de HCB em sangue, no Brasil.**

País	Ano	n	HCB	Referência
Brasil/RS	2003/04	122	0,000006 ppm 0,00002 – 0,00006	Presente trabalho
Brasil/RS/ São Jerônimo	1994	121	0,0013 ppm ± 0,0012	Pellini (1997)
Brasil/SP/Samaritá		229	0,0005 – 0,018 ppm	Mesquita (1989)
Brasil/SP/Cubatão	1989	222 – população exposta	0,0047 ppm ± 0,0017	Santos Filho et al. (1993)
Brasil / SP/ Cubatão	1989	246 – população não exposta	0,0003 ppm ± 0,00015	Santos Filho et al (1993)
Brasil/ SP/ Cubatão	1989	25 homens 21 mulheres	0,005 – 0,010 ppm 0,0011 – 0,029 ppm	Santos Filho et al (1993)
Brasil/ SP/ Cubatão	1989	251	0,65 ng/mL	Santos Filho et al. (1993)

- c) Mirex: a Tabela 12 mostra níveis médios de Mirex no sangue, em alguns países. Quando disponíveis, outras informações são acrescentadas.

**Tabela 12 – Níveis médios de Mirex em sangue, no Brasil.**

País	Ano amostragem	n	Mirex	Referência
Brasil - Rio Grande do Sul	2003/04	122	0,000019 ppm 0,00002 – 0,0012	Presente Pesquisa
Brasil - São Jerônimo/ RS	1994	121	0,0012 ppm ± 0,0012	Pellini (1997)

Mirex permanece em uso no Uruguai (UNITED NATIONS..., 2002) e é usado para o controle de formigas.

Pellini (1997), em sua pesquisa, encontrou apenas duas amostras com Mirex. Na literatura consultada, este OC poucas vezes é referido.

- d)  $\gamma$ -HCH – (Lindane): a Tabela 13 mostra níveis médios de  $\gamma$ -HCH no sangue, em alguns países. Quando disponíveis, outras informações são acrescentadas.

Tabela 13 – Níveis médios de  $\gamma$ -HCH em sangue para alguns países.

País	Ano	n	$\gamma$ -HCH	Referência
Rio Grande do Sul	2003/04	122	0,000019 ppm (1 amostra)	Presente estudo
São Jerônimo/RS	1994	121	0,00095 ppm $\pm$ 0,00057	Pellini, (1997)
Cubatão/SP	1989	222 – população exposta	0,00009 ppm $\pm$ 0,00056	Santos Filho et al. (1993)
Cubatão/SP	1989	246 – população não exposta	0,0024 ppm $\pm$ 0,00057	Santos Filho et al (1993)
Índia		50 – mulheres sadias	0,088 mg/L $\pm$ 0,047	Mathur et al. (2002)
Índia		135 – mulheres com ca de mama	0,310 mg/ $\pm$ 0,034	Mathur et al. (2002)
Índia		33 – mulheres rurais	0,019 mg/L $\pm$ 0,011	Mathur et al. (2002)
Índia		17 – mulheres urbanas	0,205 mg/L $\pm$ 0,135	Mathur et al. (2002)
Índia		25	0,0283 ppm $\pm$ 0,0077	Sidiqui et al. (2004)

### 3.6 Legislação

Nesta apresentação de alguns aspectos da legislação pertinente aos organoclorados, não propomos uma revisão extensa e exaustiva. Buscamos apenas algumas leis (ou decretos, ou resoluções), que nos pareceram significativos para o contexto da dissertação.

Para o marco regulatório dos agrotóxicos, os instrumentos que podem ser considerados como os mais importantes são, em nível estadual o **Decreto 30.787 de 22 de julho de 1982 e REFEREN** a Lei Nº 7.747, de 22 de dezembro de 1982 (RIO GRANDE DO SUL, 1982) e, em nível nacional, a Portaria nº 329 de 02.09.1985, do Ministério da Agricultura (BRASIL, 1985a).

O estado do Rio Grande do Sul já contava, portanto, com uma legislação sobre agrotóxicos três anos antes de ser promulgada uma lei semelhante em nível nacional.

Estabelecem o controle sobre a comercialização, o uso e a distribuição de produtos agrotóxicos e a proibição do uso dos agrotóxicos organoclorados. No entanto, há exceções. O Aldrin permanece permitido para iscas de formigas e como cupinicida no tratamento da madeira. Todos podem ser empregados em campanhas de saúde pública de combate a vetores de agentes etiológicos de moléstias. A Portaria nº 329 (BRASIL, 1985a) assegura a possibilidade de seu uso emergencial na agricultura.

Em março de 2005, iniciou a tramitação, na Câmara, de um Projeto de Lei (Projeto de Lei 4762/05) que visa à proibição definitiva dos organoclorados (BRASIL, 2005).

Há diversas outras orientações legais que regem o uso dos pesticidas, não apenas em relação à sua comercialização, mas também em relação ao meio ambiente.

Dentre essas, citamos a Lei N° 6.938 / 1981, chamada Política Nacional do Meio Ambiente, que dispõe "sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências" (BRASIL, 1981).

É significativo verificar que, em 1981, tenha sido promulgada no Brasil uma lei sobre o meio ambiente, principalmente quando se considera que, em geral, uma lei é decorrência de um processo de discussão dentro da sociedade à qual ela se destina.

Podemos admitir que esta preocupação tenha sido despertada, principalmente, pela Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente, realizada em 1972, em Estocolmo.

Esta Lei foi regulamentada pelo Decreto N° 99.274, de 06 de junho de 1990 (BRASIL, 1990a).

Em seu Art. 2º, a Lei da Política Nacional de Meio Ambiente reza:

“Art.2º- A Política Nacional do Meio Ambiente tem por objetivo a preservação, melhoria e recuperação da qualidade ambiental propícia à vida, visando assegurar, no país, condições ao desenvolvimento sócio-econômico, aos interesses da segurança nacional e à proteção da dignidade da vida humana, atendidos os seguintes princípios” (BRASIL, 1981)

O Art.2º da Política Nacional do Meio Ambiente (BRASIL, 1981), portanto, define qual o objetivo da lei, incluindo neste os conceitos de segurança nacional e dignidade da vida humana. Em seus princípios, preocupa-se com recursos naturais, sem estabelecer, no entanto, uma relação expressa entre ambiente e saúde.

Em 1985, a Lei 7.347, de 24 de julho de 1985, disciplina “a ação civil pública de responsabilidade por danos causados ao meio-ambiente, ao consumidor, a bens

e direitos de valor artístico, estético, histórico, turístico e paisagístico e dá outras providências” (BRASIL, 1985).

Em seu artigo 1º, a Lei 7.347 regula:

“Regem-se pelas disposições desta Lei, sem prejuízo da ação popular, as ações de responsabilidade por danos morais e patrimoniais causados:

I - ao meio-ambiente;

II - ao consumidor;

III - a bens e direitos de valor artístico, estético, histórico, turístico e paisagístico;

IV - a qualquer outro interesse difuso ou coletivo,

V - por infração da ordem econômica e da economia popular,

VI - à ordem urbanística” (BRASIL, 1985)

O Art. 1º relaciona diversos objetos passíveis de danos morais, incluído o meio ambiente. No item II é citado o consumidor e no item III, bens de valor artístico, estético, histórico, turístico e paisagístico, sem uma menção direta ou específica a danos à saúde.

Em 08 de outubro de 1988 foi promulgada nova **Constituição Federal**, chamada de A Constituição Cidadã (Brasil, 1988)

No caput do artigo 225, a Constituição reza:

“Art. 225. Todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e futuras gerações” (BRASIL, 1988).

O meio ambiente passa a ser um patrimônio público, tendo em vista seu uso coletivo.

A Constituição, neste Artigo, ao falar no dever de preservar o meio ambiente para as presentes e futuras gerações, inclui a idéia de desenvolvimento sustentado, conceito básico quando se trata de meio ambiente e das agressões que ele vem sofrendo pela ação antrópica nas últimas décadas.

Um ano antes, havia sido publicado o relatório “Nosso Futuro Comum” ou, como ficou conhecido, o “Relatório Brundtland”, da Comissão Mundial sobre Meio

Ambiente e Desenvolvimento, documento que teve grande repercussão internacional e cunhou o termo *desenvolvimento sustentável*.

A **Constituição Federal**, no artigo 225, especifica:

“Para os fins previstos nesta Lei, entende-se por:

I- meio ambiente, o conjunto de condições, leis, influências e interações de ordem física, química e biológica, que permite, abriga e rege a vida em todas as suas formas;

II-degradação da qualidade ambiental, a alteração adversa das características do meio ambiente;

III-poluição, a degradação da qualidade ambiental resultante de atividades que direta ou indiretamente:

- a)prejudiquem a saúde, segurança e bem-estar da população;
- b)criem condições adversas às atividades sociais e econômicas;
- c)afetem desfavoravelmente a biota [...]” (BRASIL, 1988).

Verifica-se que, entre 1985 e 1988, houve um avanço no entendimento da relação ambiente/saúde. No item III, da poluição, a Constituição expressa claramente a preocupação com os impactos à saúde.

Ainda no artigo 225, em seu § 1º, lê-se, quanto ao direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado:

“Para assegurar a efetividade desse direito, incumbe ao Poder Público:

I - preservar e restaurar os processos ecológicos essenciais e prover o manejo ecológico das espécies e ecossistemas;

II - preservar a diversidade e a integridade do patrimônio genético do País e fiscalizar as entidades dedicadas à pesquisa e manipulação de material genético;

VI - promover a educação ambiental em todos os níveis de ensino e a conscientização pública para a preservação do meio ambiente;

V - controlar a produção, a comercialização e o emprego de técnicas, métodos e substâncias que comportem risco para a vida, a qualidade de vida e o meio ambiente;

VII - proteger a fauna e a flora, vedadas, na forma da lei, as práticas que coloquem em risco sua função ecológica, provoquem a extinção de espécies ou submetam os animais à crueldade” (BRASIL, 1988).

Os incisos II, V e VII, que tratam da diversidade, do emprego de substâncias que comportem risco de vida e da proteção da flora e da fauna, estão diretamente ligados à problemática dos OC, pois estes são compostos químicos que podem interferir na biodiversidade, ao comprometer o desenvolvimento de determinadas espécies, pondo em risco sua sobrevivência (GUILLETTE et al, 1994; CAMPAGNA et al, 2001).

Em 12 de julho de 1989 foi promulgada a Lei nº 7.802. Esta lei é chamada “Lei dos Agrotóxicos” (BRASIL, 1989).

Regulamentada pelo Decreto nº 98.816, de 11 de janeiro de 1990, ela dispõe:

“Sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências” (BRASIL, 1990).

À medida que os mecanismos de ação dos agrotóxicos vão se tornando mais entendidos, a legislação se torna mais específica.

Em particular, o destino final das embalagens, fonte importante de exposição, passa a ser responsabilidade não apenas do consumidor, mas também do fabricante, sendo este responsável pelo recolhimento das embalagens vazias. De certa forma, este mecanismo tem a mesma lógica do princípio do poluidor-pagador, na medida em que o fabricante dos agrotóxicos tem o ônus do recolhimento das embalagens.

A Lei 7802/1989 foi modificada pela Lei 9.974/2000 e regulamentada pelo Decreto 4074/2002.

O artigo 1º do Decreto 4074 define Agrotóxicos como:

“produtos e agentes físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as

substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento” (BRASIL, 2002).

No inciso IV do artigo 2º do Decreto 4074/2002 são definidas as classes toxicológicas das substâncias químicas:

- a) classe toxicológica I: (rótulo vermelho): produto no qual se encontram substâncias ou compostos químicos considerados altamente tóxicos para o ser humano;
- b) classe toxicológica II: (rótulo amarelo): produto considerado medianamente tóxico para o ser humano;
- c) classe toxicológica III: (rótulo azul): produto considerado pouco tóxico para o ser humano;
- d) classe toxicológica IV: (rótulo verde): produto considerado praticamente não tóxico para o ser humano.

No mesmo espírito da Lei dos Agrotóxicos, no estado do Rio Grande do Sul, em 1993, foi sancionada a Lei nº 9.921, que dispõe sobre “[. . .] a gestão dos resíduos sólidos, nos termos do art. 247, parágrafo 3º da Constituição do Estado e dá outras providências” (RIO GRANDE DO SUL, 1993).

Esta lei estadual também prevê a devolução das embalagens de produtos perigosos ao fabricante.

O Art. 8º da Lei nº 9.921, que regulamenta a responsabilidade sobre as embalagens de agrotóxicos, declara expressamente que:

“A coleta, o transporte, tratamento, processamento e a destinação final dos resíduos sólidos de estabelecimentos industriais, comerciais e de prestação de serviços, inclusive de saúde, são de responsabilidade da fonte geradora [...]” (RIO GRANDE DO SUL, 1993).

Em seu artigo 9º, a lei reza ainda que:

“Os recipientes, embalagens, contêineres, invólucros e assemelhados, quando destinados ao acondicionamento dos produtos perigosos, devem ser obrigatoriamente devolvidos ao fabricante destes produtos.

Parágrafo único: É vedada a reutilização desses recipientes para qualquer outro fim [...]” (RIO GRANDE DO SUL, 1993).

Em 03 de agosto de 2000 foi instituído o Código Estadual do Meio Ambiente. É a Lei de nº 11.520, que “Institui o Código Estadual do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul e dá outras providências” (RIO GRANDE DO SUL, 2000).

Em seu Art 217, no § 1º, a lei reza “O enfoque a ser dado pela legislação pertinente deve priorizar critérios que levem, pela ordem, a evitar, minimizar, reutilizar, reciclar, tratar e, por fim, dispor adequadamente os resíduos gerados” (RIO GRANDE DO SUL, 2000).

Tanto a lei estadual nº 9.921/93, que dispõe sobre a gestão dos resíduos sólidos, quanto à de nº 11.520/2000, que institui o Código do Meio Ambiente, priorizam a **produção mais limpa**. Enfatizam a necessidade de que resíduos poluentes sejam evitados. Estas leis abrem perspectivas para a discussão do uso de substâncias menos ou não impactantes ao ambiente e aos seres vivos, estimulando, dentro do nosso assunto, a busca de métodos alternativos para o controle de pragas. Em termos de saúde pública, estas leis têm um alcance que vai além da idéia de um processo produtivo que não gerem resíduos.

Os Conselhos de Meio Ambiente, CONAMA (Conselho Nacional de Meio Ambiente), em nível federal, e o CONSEMA (Conselho Estadual de Meio Ambiente), em nível estadual, são os foros nos quais a sociedade civil discute as problemáticas relacionadas com o meio ambiente. Ambos emitem resoluções.

Em 2000, na resolução N° 09, o CONSEMA dispôs sobre “[...] norma para o licenciamento ambiental de sistemas de incineração de resíduos provenientes de serviços de saúde, classificados como infectantes (Grupo A) e dá outras providências” (RIO GRANDE DO SUL, 2000).

A definição de formas corretas de incineração de resíduos orgânicos é importante na medida em que sua queima inadequada é fonte de dioxinas e furanos, sub-produtos impactantes à saúde humana.

Em janeiro de 2002 foi promulgado, em nível federal, o Novo Código Civil - Lei 10.406, que prevê, como regra geral da responsabilidade civil, no artigo 927 que “Aquele que, por ato ilícito (Arts. 186 e 187), causar dano a outrem, fica obrigado a repará-lo” (BRASIL, 2002a).

Como responsabilidade objetiva a Lei 10.406 prevê, no parágrafo único do artigo 927 que “Haverá obrigação de reparar o dano, independentemente de culpa, nos casos especificados em lei, ou quando a atividade normalmente desenvolvida pelo autor do dano implicar, por sua natureza, risco para os direitos de outrem” (BRASIL, 2002a).

No parágrafo único do artigo 927 do Novo Código Civil, é determinado que haverá obrigação de reparar o dano, independentemente de culpa.

Nossa Constituição Federal, em seu Art. 196, reza que saúde é um direito de todos (BRASIL, 1988).

A obrigação de reparação expressa no Art. 927 estende-se, portanto, à obrigação da reparação de danos à saúde das pessoas.

Como se verifica, os instrumentos que regem as relações com o meio ambiente são vários, estão dispersos e nem sempre facilmente acessíveis. É um oceano de leis, decretos, atos normativos. Se navegar é preciso, de momento, em nosso país, com relação ao meio ambiente esta não é uma tarefa fácil.

O Direito Ambiental é um enfoque relativamente recente do Direito, que podemos relacionar com a promulgação da Política de Meio Ambiente, em 1981. Desde então, estrutura-se rapidamente.

Entre os seus Princípios, gostaríamos de destacar o Princípio da Precaução.

Ele equivale, de certa forma, à idéia da medicina preventiva, ao buscar evitar a doença, mais do que precisar tratá-la.

O Princípio da Precaução pode ser definido como:

“O Princípio da Precaução é a garantia contra os riscos potenciais que, de acordo com o estado atual do conhecimento, não podem ser ainda identificados. Este Princípio afirma que na ausência da certeza científica formal, a existência de um risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prever este dano” (GOLDIN\*)

Paulo Affonso Leme Machado ao comentar o princípio da precaução, cita a Profa. Martine Remond-Gouillod, que afirma:

---

\* Documento não paginado e não datado.

“Longe de paralisar o progresso, a precaução disciplina a inovação, assegurando-lhe um lugar legítimo em nossa civilização tecnológica. A precaução ensina a resistir à pressão da conjuntura imediata, podendo-se extrair da decisão do Conselho de Estado a seguinte mensagem: pode ser urgente esperar” (MACHADO, 2001).

O mesmo autor (MACHADO, 2001) sobre esse tema, cita o jurista Jean-Marc Lavielle que afirma que “O princípio da precaução consiste em dizer que não somente somos responsáveis sobre o que nós sabemos, sobre o que nós deveríamos ter sabido, mas, também, sobre o de que nós deveríamos duvidar.”

Como se constata, há um corpo grande de instrumentos regulatórios que buscam disciplinar o uso dos agrotóxicos. Para serem efetivos, estes instrumentos precisam, necessariamente, estar embasados sobre conhecimentos científicos.

Dentro dos aspectos mais ligados à proteção aos consumidores, existe a legislação sobre limites tolerados de pesticidas nos alimentos: o Decreto 50.040 de 24 de janeiro de 1961, que dispõe sobre Normas Reguladoras do Emprego de Aditivos Químicos em Alimentos. Quanta pesquisa está atrás de uma norma como essa?

Estes valores baseiam-se em uma análise de risco. Para estabelecer a toxicidade de um determinado composto químico, é necessário ter conhecimento sobre seus efeitos negativos em qualquer espécie, por qualquer via ou taxa de exposição e informação sobre a relação dose-resposta para cada um destes efeitos (ROZMAN e DOULL, 1999).

Woodruff, Kyle e Bois (1994), em um texto sobre a avaliação de risco a pesticidas e a resposta regulatória, consideram que, para os pesticidas examinados no trabalho, os efeitos crônicos da exposição trazem mais riscos à saúde do que os efeitos agudos.

Hansen e outros (1998) alertam para a dificuldade da avaliação do risco para populações expostas a misturas de substâncias químicas, pela potenciação de seus efeitos.

Parece-nos que, em uma área que vem sendo debatida apenas há quatro ou cinco décadas, complexa e, principalmente, ainda muito polêmica, como a ação dos OC sobre os organismos vivos, estudos epidemiológicos baseados em análises

laboratoriais, que possam estabelecer dados objetivos de causalidade, seriam de grande interesse, principalmente em saúde pública.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Amostragem de Material Biológico**

No presente trabalho, foram analisados três tecidos humanos: sangue, leite materno e tecido adiposo.

Todas as coletas foram realizadas após a assinatura, pelo doador, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO 1).

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o Projeto de Pesquisa foi submetido à Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, tendo sido aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos em 03 de setembro de 2003. (ANEXO 2).

Todos os doadores responderam a um Questionário (ANEXO 3), que, com exceção das doadoras de leite do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi aplicado pela mestranda.

Em todas as coletas, o material era colocado em frasco fornecido pelo Laboratório do Centro de Ecologia. A tampa era isolada do conteúdo do frasco por uma folha de papel de alumínio, para evitar contato com materiais que pudessem lixiviar substâncias químicas cloradas para as amostras. Estas eram resfriadas e preparadas para o transporte em bolsa de plástico com gelo e levadas ao laboratório pela mestranda.

No laboratório, o material era mantido em geladeira em temperatura de 2 °C a 6 °C até a realização das extrações. Para nenhuma amostra este tempo excedeu sete dias.

#### 4.1.1 Coleta de Sangue

Foi colhido um total de 126 amostras de sangue, com 10 mL cada. As amostras foram colhidas nos seguintes lugares:

- a) 20 amostras, colhidas em dois momentos distintos (6 de maio de 2003 e 13 de novembro de 2003), no Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As coletas foram realizadas sob supervisão do médico responsável pelo setor, durante uma coleta para doação de sangue;
- b) 30 amostras foram colhidas no Banco de Sangue da Santa Casa de Pelotas em 6 de outubro de 2003, nas mesmas condições, sendo quatro prejudicadas no transporte. Foram analisadas, portanto, 26 amostras do material de Pelotas;
- c) 14 amostras de sangue foram obtidas em Colônia Nova, distrito de Aceguá, em 4 de julho de 2003, de agricultores que voluntariamente se ofereceram para colher material durante o Seminário Regional sobre “Impacto dos Defensivos Químicos na Saúde do Homem do Campo”;
- d) 30 amostras de sangue foram colhidas no Hospital São Vicente de Paula, Passo Fundo, RS, entre os dias 27 e 28 de novembro de 2003, com material colhido de pacientes internados e seus familiares;
- e) 32 amostras foram colhidas na sede da Cooperativa Triticola Mista Alto Jacuí Ltda. - Cotrijal, Não-Me-Toque, RS, em 13 de janeiro 2004, de agricultores vinculados àquela cooperativa.

As coletas feitas em Bancos de Sangue foram realizadas por funcionárias do Banco, após obtenção de sangue para transfusão.

As coletas de Aceguá, Passo Fundo e Não-Me-Toque foram realizadas por profissionais de enfermagem, com seringas descartáveis, por punção direta de veia do antebraço do doador.

Em todas as coletas, o sangue era imediatamente transferido para um tubo de vidro fornecido pelo Laboratório do Centro de Ecologia, anticoagulado com 0,2

mL de oxalato de potássio, resfriado e posteriormente preparado para o transporte em bolsa de plástico com gelo.

#### 4.1.2 Coleta de Leite Materno

O leite materno foi colhido em dois locais:

- a) 10 amostras no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre os dias 06 e 28 de maio 2003. As amostras foram obtidas de lactantes internadas naquele hospital. Todas as coletas foram realizadas sob supervisão de Lilia Refosco, nutricionista responsável pelo setor, que também foi responsável pelo preenchimento dos questionários;
- b) 10 amostras de leite materno colhidas na Secretaria de Saúde de Não-Me-Toque, no dia 01 de abril de 2004, sob supervisão da enfermeira responsável pelo Programa de Aleitamento Materno. Em uma das amostras o material colhido foi insuficiente e não pode ser analisado. O total analisado, em Não-Me-Toque, foi de nove amostras.

As amostras foram coletadas tanto por expressão direta da mama como com auxílio de uma bomba de sucção manual. A limpeza do seio foi feita com soro fisiológico. O volume obtido foi o que a mãe podia colher, procurando-se que esta quantidade ficasse em torno dos 50 mL.

#### 4.1.3 Coleta de Tecido Adiposo

O tecido adiposo foi colhido em três localidades diferentes:

- a) 9 amostras foram colhidas de parturientes, durante cesarianas realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre os dias 11 de setembro e 9 de outubro de 2003;
- b) 12 amostras foram colhidas durante atos cirúrgicos diversos, realizados no Hospital São Vicente de Paula, entre os dias 5 e 7 de julho de 2004. Uma amostra foi colhida em Não-Me-Toque, no dia 14 de maio e outra na cidade de Selbach, em 20 de maio de 2004.

A excisão do material era realizada pelo cirurgião responsável e o tecido adiposo colocado por ele no frasco de coleta e imediatamente resfriado. As amostras foram conservadas apenas por resfriamento, sem adição de nenhum conservante.

## **4.2 Análise Química**

Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Cromatografia do Centro de Ecologia do Instituto de Biociências.

O Laboratório de Cromatografia detém a Certificação ISO 17025, seguindo os mecanismos de controle de qualidade analítica.

Quando necessário, análises complementares foram realizadas no Laboratório de Bromatologia do LARA/RS – Laboratório Regional de Apoio Animal de Porto Alegre – do Ministério da Agricultura e no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A metodologia empregada será descrita a seguir, sendo detalhadas as características específicas para a análise de cada um dos tecidos.

### **4.2.1 Extração dos Lipídios no Sangue**

A metodologia utilizada é a descrita por Dale (1966).

As amostras retiradas do refrigerador ficam à temperatura ambiente até descongelarem, após o que são centrifugadas a 400 G, durante 15 minutos. Após a centrifugação, uma alíquota de 3mL é retirada com pipeta volumétrica e colocada em tubo de ensaio, sendo adicionados 6 mL de n-hexano. Os tubos são fechados com papel de alumínio entre o tubo e a tampa. Os tubos são colocados em agitador de deslocamento horizontal por 30 minutos. Uma alíquota de 4 mL da fase solvente é retirada com pipeta volumétrica e colocada num segundo tubo de ensaio. Esta alíquota é, então, concentrada até secura com corrente de N<sub>2</sub>. No extrato seco é

adicionado 1 mL de n-hexano, com pipeta volumétrica. Uma alíquota de 8  $\mu$ L é injetada no cromatógrafo a gás.

Duplicatas são feitas quando os picos apresentam dificuldade de identificação.

São feitos recuperados nos quais uma alíquota do *pool* de pesticidas organoclorados é adicionada aos tubos em duplicata, o que permite avaliar a eficiência da extração.

#### 4.2.2 Extração dos Lipídios no Leite Materno

O método usado está descrito na Association of Official Analytical Chemists (1975), substituindo-se o éter de petróleo por hexano e usando-se volume de leite variável, dependendo da quantidade obtida na coleta.

Para 50 mL de leite colocados em um frasco de centrífuga, são adicionados 50 mL de metanol, cerca de 0,5 g de oxalato de sódio e 25 mL de éter etílico.

Após agitar-se durante um minuto com bastão de vidro, junta-se 25 mL de hexano, seguido de nova agitação. Após repetir esta operação mais uma vez, centrifuga-se o material a 1500 rotações por minuto (rpm), durante 15 minutos.

A fase de solvente é retirada do frasco de centrífuga com uma pipeta após cada centrifugação e colocada em um funil de separação tipo pêra, com rolha e torneira de teflon, contendo 300 mL de água destilada e 15 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Proceda-se à agitação do funil, sendo que esta deve ser feita de modo tal que não haja formação de emulsão.

A fase aquosa é descartada e a fase solvente passa através de uma coluna de sulfato de sódio anidro (500x25mm) e é coletada em um béquer de 250 mL.

A gordura é obtida evaporando-se o solvente em banho-maria a 37°C, sob corrente de nitrogênio.

Da gordura obtida, pesa-se com exatidão em torno de 0,125g, em béquer de 50 mL e procede-se a extração dos inseticidas.

#### 4.2.3 Extração dos Lipídios no Tecido Adiposo

A extração da gordura do tecido adiposo é feita segundo método do manual da Environmental Protection Agency/Estados Unidos (SHERMA, 1979). O éter de petróleo, sugerido no método, é substituído por n-hexano em todas as etapas.

É picado um volume em torno de 5 g de tecido adiposo. Este volume é colocado sobre papel de alumínio, pesado com exatidão e transferido para um gral. Mistura-se 10 g de areia tratada com cerca de 10 g de sulfato de sódio anidro. A mistura é macerada com pistilo, adicionando-se o sulfato até a formação de uma massa granular seca.

Nesta mistura são colocados 50 mL de hexano, levados a banho-maria (aproximadamente 70°C), com agitação contínua até leve fervura.

O solvente é então transferido para um béquer previamente tarado e a operação repetida mais duas vezes. A seguir, este solvente é evaporado em corrente de nitrogênio a 37 °C.

Da gordura obtida pesa-se 125 mg e procede-se à extração dos inseticidas.

#### 4.2.4 Extração dos Inseticidas e Determinação Cromatográfica

A fase da extração dos inseticidas e determinação cromatográfica é a mesma para os três tipos de material.

##### 4.2.4.1 *Preparo dos Reagentes*

Alumina – a alumina é aquecida a 800°C em mufla, por 4 horas. Nunca este limite deve ser ultrapassado porque ocorre a degradação das moléculas. Antes do uso, a alumina é estocada em estufa a 130°C. No dia da análise, a quantidade de alumina a ser usada é colocada em dessecador até atingir a temperatura ambiente.

Para a desativação, adiciona-se 5% (peso/vol) de água destilada e procede-se a uma agitação vigorosa. Deixa-se equilibrar por 4 horas, no mínimo (uma noite, no caso de realizar-se a análise no dia seguinte).

#### 4.2.4.2 *Preparo da Coluna*

Inicialmente lava-se a coluna com 20 mL de n-hexano. Completa-se até aproximadamente 80% da altura com o mesmo solvente. Coloca-se 10 g de alumina na coluna e espera-se até compactar. Liberta-se o hexano até quase a altura da coluna de alumina, despreza-se o solvente.

A amostra é passada pela coluna e recolhida em balão de rotavapor. Passa-se 50 mL do eluente [valor obtido na bibliografia consultada (BERETTA, 1991)]. Repete-se a operação mais duas vezes. Estes 50 mL do eluente, mais o solvente que veio com a amostra, são colocados em balão de rotavapor.

#### 4.2.4.3 *Determinação*

Para cada conjunto de amostras são adotados os seguintes procedimentos:

- a) é feito um branco de reagentes em gordura “branca” ou óleo vegetal, material previamente analisado e verificado isento de pesticidas;
- b) é feito um recuperado: na gordura “branca” é colocado um volume conhecido do pool a ser utilizado (obs.: as passagens do branco e do recuperado (amostra adicionada) são feitos a cada lote de 10 amostras diárias);
- c) passa-se a amostra de gordura com o auxílio de 2 mL de solução de eluente. Deixa-se escoar até quase a altura da alumina, sempre com o cuidado para não secar a coluna;
- d) o eluato é coletado num balão de rotavapor de 50 mL;
- e) o restante do eluente é passado através da coluna em pequenas porções, lavando-se o béquer e as paredes da coluna, bem como a ponta desta;

f) o solvente é então evaporado até quase a secura em rotavapor, com banho-maria a 30°C. Este procedimento concentra a amostra entre 5 a 7 mL. Eleva-se o volume final até 10 mL em balão volumétrico e injeta-se no cromatógrafo.

A média das recuperações das análises foi de 75% a 80%. Os resultados finais são corrigidos levando-se em conta os níveis de recuperação determinados.

#### 4.2.5 Solução-Padrão de Inseticidas Clorados

O pool de inseticidas organoclorados usado continha 17 princípios de pesticidas obtidos a partir da diluição com n-hexano de uma solução estoque preparada anteriormente, com padrões fornecidos pelo LARA – Laboratório Regional de Apoio Animal de Porto Alegre –do Ministério de Agricultura do Brasil.

Compostos organoclorados contidos no *pool* usado:  $\alpha$  - HCH;  $\gamma$ -HCH; Aldrin; Dieldrin; Endrin; Heptacloro; Heptacloro epóxido; HCB; Mirex; *o,p'*DDD; *o,p'*DDT; Oxiclordane; *p,p'*Metoxicloro; *p,p'*DDD; *p,p'*DDE; *p,p'*DDT; Transnonacloro.

As quantidades mínimas detectáveis de OC no laboratório no qual foram realizadas as análises eram 0,010  $\mu\text{g/g}$  por grama de gordura.

#### 4.2.6 Condições Cromatográficas

O cromatógrafo a gás usado foi um Varian 3400 com detector de captura de elétrons de  $^{63}\text{Ni}$ .

Foi utilizada uma coluna cromatográfica SIL 19. A temperatura inicial da coluna era de 190 °C (depois 220°C e final 260°C); a temperatura do detector era de 280°C, e do injetor, 280°C. As confirmações foram feitas com uma coluna empacotada OV 17.

A análise dos resultados é feita através do Programa Star Chromathography Work Station, Varian, versão 4,5 (1989/1996).

### 4.3 Questionário aplicado

Com o questionário aplicado eram obtidas informações sobre:

- a) identificação da amostra;
- b) dia e hora da coleta do material.

Quanto ao doador eram obtidas informações sobre:

- a) sexo, cor, idade, peso, altura;
- b) local e tempo de residência atual, local de nascimento;
- c) atividade atual, atividades anteriores;
- d) contato com pesticidas, quesito aberto em lavoura, jardinagem, inseticidas, raticidas e “outros”;
- e) hábito de fumar;
- f) hábitos alimentares quanto ao consumo de carne, verduras, leite, ovos, farináceos e bebidas alcoólicas. Estes quesitos eram subdivididos em muito, médio, pouco e nada.

Nos questionários aplicados às lactantes constavam informação adicionais sobre data de nascimento do bebê, sexo e peso ao nascer.

Nos questionários aplicados aos doadores de tecido adiposo constavam informações adicionais sobre natureza da cirurgia.

Uma cópia dos questionários encontram-se no Anexo 3.

### 4.4 Observações

Os resultados indicados como **n.d.** correspondem a “não detectado”, ou seja, o OC pesquisado não estava presente na amostra dentro dos limites de detecção do método.

Para facilidade de visualização dos dados no texto, a não ser quando se trate diretamente de relação de níveis de análises, usaremos *negativo* como sinônimo de “não detectado”, e *positivo* para aquelas amostras que apresentaram, no mínimo, um OC.

Os diferentes testes estatísticos usados no tratamento dos resultados são referidos ao longo do texto.

Para o cálculo das médias o valor dos resultados n.d. encontrados foi computado como o limite de detecção/2.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As informações completas sobre o perfil dos doadores, suas respostas ao questionário e os resultados integrais das análises encontram-se no **ANEXO 4**.

Anexo 4 .1– Grupo tecido adiposo

Anexo 4 .2 - Grupo leite materno–

Anexo 4 .3 - Grupo sangue

O perfil dos doadores e os resultados são apresentados sob forma de tabelas, nas quais constam:

Tecido coletado, local e data da coleta;

Identificação do doador (iniciais), idade em anos, peso em kg, altura em cm.

Sexo: 1 – masculino

2 - feminino

Profissão: 1 – agricultor

2 – não agricultor

Contato (com pesticidas): 1 – sim

2 - não

Fumo: 1 – sim

2,- não

Hábitos Alimentares Muito:1;

Médio:2

Pouco: 3

Nada: 4

Seguem-se os resultados das dosagens de OC para cada um dos doadores, sendo que o zero (0) deve ser entendido como n.d.

## 5.2 Tecido Adiposo

Conforme descrito em Material e Métodos, foram formados dois grupos amostrais:

- a) nove parturientes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com material colhido durante cesariana realizada por indicação médica;
- b) 14 pacientes, residentes em regiões de intensa atividade agrícola, sendo 12 pacientes do Hospital São Vicente de Paula, em Passo Fundo, RS, um paciente do Hospital Beneficente Alto Jacui, em Não-Me-Toque, RS e um paciente do hospital da cidade de Selbach, RS.

A Tabela 14 relaciona, para os dois grupos: número e percentagem de indivíduos e as suas distribuições quanto a sexo, idade, peso, atividade (agrícola/não agrícola) e possível contato com pesticidas (sim/não):

**Tabela 14 – Variáveis do grupo de Porto Alegre e do grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach: número e percentagem de indivíduos e suas distribuições quanto a sexo, idade, peso, atividade (agrícola/não agrícola) e possível contato com pesticidas (sim/não)**

Variável	Porto Alegre n = 9 (39%)	Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach n = 14 (61%)	Probabilidade estatística
Sexo (masculino)	0	6 (43%)	
Idade (em anos)	29,4±4,90	50,0±16,91	p<0,001**
Peso (em kg)	81,6±16,27	84,0±21,68	p=0,793 **
Contato (sim)	0	8 (57,1%)	p=0,007 *
Atividade (agrícola)	0	7 (50%)	p=0,019 *

\* Teste Exato de Fisher

\*\* Teste de Student

Foi feita a análise estatística das características dos grupos de Porto Alegre e de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach quanto à idade, peso, residência

urbana ou rural, atividade, possível contato com agrotóxicos e hábitos alimentares e de fumo.

O grupo de Porto Alegre é formado exclusivamente por mulheres e o grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach é misto, não cabendo comparação quanto ao sexo.

O grupo amostral de Porto Alegre pode ser considerado como sendo urbano.

Os pacientes de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach são moradores de região intensamente agrícola.

As diferenças apontadas na Tabela 14 são significativas para as idades ( $p < 0,001$ ), atividade agrícola ou não agrícola ( $p = 0,019$ ) e possível contato com pesticidas ( $p < 0,001$ ).

Para os demais dados pesquisados no questionário, inclusive hábitos alimentares, não foi encontrada diferença significativa.

A Figura 5 mostra a proporção de indivíduos entre o grupo de Porto Alegre (39%) e o grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach (61%).

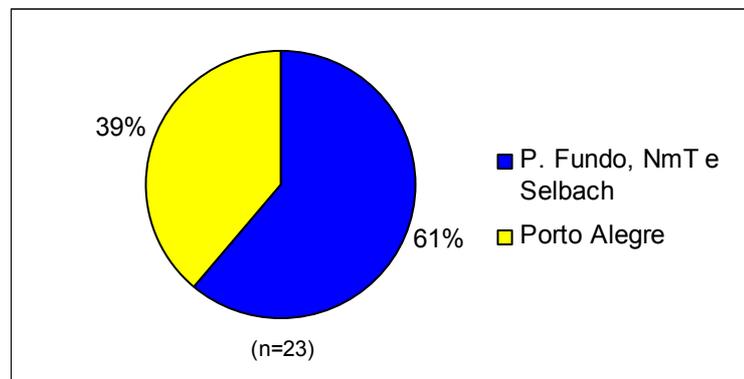


Figura 5: Percentagem de indivíduos doadores de tecido adiposo, nos grupos de Porto Alegre e Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach

### 5.1.1 Resultados das Análises Cromatográficas

A figura 6 mostra a percentagem de amostras positivas e negativas no total de amostras (n=23) de tecido adiposo.

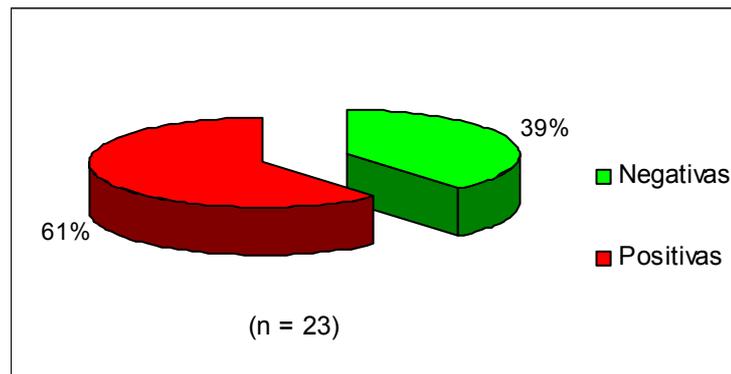


Figura 6: Percentagem de amostras positivas e negativas no total de amostras (n = 23) de tecido adiposo.

Foram detectados OC em 14 amostras (61%) e nove (39%) amostras foram negativas. Conforme referido na página **XXX**, a expressão *positivo* é usada para indicar a detecção de pelo menos um OC na amostra, e *negativo* para aquelas amostras nas quais nenhum OC foi detectado dentro do l.d. do método.

A Figura 7 mostra o percentual de positividade/negatividade para as amostras de tecido adiposo entre o grupo de Porto Alegre e o grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach.

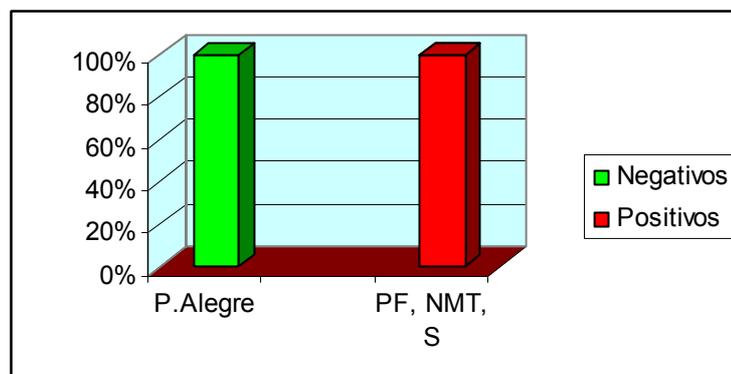


Figura 7: Percentual de positividade/negatividade para tecido adiposo entre o grupo de Porto Alegre e o grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach.

A Figura 7 mostra que, em Porto Alegre, todas as amostras de tecido adiposo foram negativas e em Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach todas as amostras foram positivas para pelo menos um OC.

A Tabela 15 relaciona os OC detectados em tecido adiposo por indivíduo, as dosagens ( $\mu\text{g/g}$ ) encontradas, o total de OC por amostra e a frequência de cada OC para o grupo.

Tabela 15 – Relação dos resultados positivos das análises de OC em tecido adiposo  
(n =14), em  $\mu\text{g/g}$  de gordura. L.d. < 0,010  $\mu\text{g/g}$

Local	Identificação	<i>p,p'</i> DDE	Heptacloro	$\alpha$ HCH	HCB	Oxiodane	Heptacloro epóxido	<i>o,p'</i> DDT	<i>p,p'</i> DDT	Total de OC por amostra
Não-Me-Toque	A.M.B.	0,818	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,64	n.d.	n.d.	2
PassoFundo	O.dos S.	5,08	0,405	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2
PassoFundo	I.K.S.	1,58	0,340	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2
Passo Fundo	A.A.S.	n.d.	0,525	1,02	0,767	5,19	n.d.	n.d.	n.d.	4
Passo Fundo	G.G.	2,68	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
Passo Fundo	M.L.	0,407	4,24	n.d.	0,738	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3
Passo Fundo	C.O.S.	7,97	n.d.	n.d.	n.d.	5,36	2,85	n.d.	n.d.	3
Passo Fundo	N.M.S.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,553	n.d.	n.d.	1
Passo Fundo	H.Q.C.	5,48	0,551	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2
Passo Fundo	Z.T.C.	n.d.	0,323	n.d.	n.d.	2,85	n.d.	n.d.	n.d.	2
Passo Fundo	J.V.R.	2,28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
Passo Fundo	V.T.	5,32	0,408	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2
Passo Fundo	O.S	26,2	1,39	n.d.	n.d.	7,56	n.d.	n.d.	n.d.	3
Selbach	A.A.	219	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,97	5,44	3
Frequência de OC		11	8	1	2	4	3	1	1	31

Em nossas análises de tecido adiposo **não** foram encontrados Aldrin; Dieldrin; Endrin;  $\gamma$ -HCH (Lindane); Mirex; *o,p'*DDD; *p,p'*Metoxicloro; *p,p'*DDD, nem Transnonacloro.

Para o *p,p'*DDE foram encontradas duas dosagens bastante mais elevadas que as demais (219  $\mu\text{g/g}$  e 26,2  $\mu\text{g/g}$ ).

Aplicando, aos valores de *p,p'*DDE encontrados, o método de Tukey de detecção de valores extremos e discrepantes, encontramos que a dosagem de 7,97  $\mu\text{g/g}$  já se constitui em um valor discrepante e os valores de 219  $\mu\text{g/g}$  e 26,2  $\mu\text{g/g}$  são discrepantes extremos. Porém, a importância científica dos dados impõe que sejam mantidos no texto (MOTTA, WAGNER, 2003).

A Figura 8 mostra a quantidade de vezes em que cada OC foi encontrado nas amostras positivas de tecido adiposo (n=14).

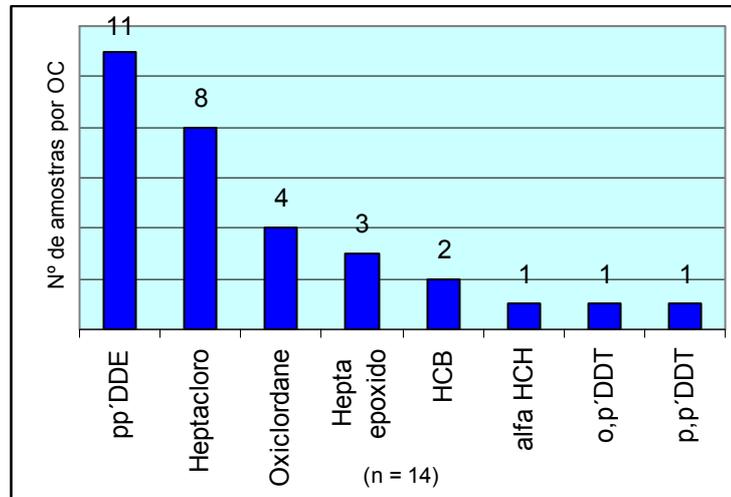


Figura 8: Quantidade de vezes em que cada OC foi encontrado nas amostras positivas de tecido adiposo.

Verifica-se que *p,p'*DDE foi encontrado em 11 amostras, Heptacloro em oito amostras, Oxiclordane em três, HCB em duas, e  $\alpha$  – HCH, *o,p'*DDT e *p,p'*DDT em uma amostra cada um.

A Tabela 16 destaca os diferentes OC encontrados, com suas dosagens ( $\mu\text{g/g}$ ) e quantidade de amostras positivas:

Tabela 16 – Dosagens dos OC detectados ( $\mu\text{g/g}$ ), com suas médias e valores máximos e mínimos

OC ( $\mu\text{g/g}$ )	<i>p,p'</i> DDE	Heptacloro	Oxiclordane	Heptacloro epóxido	HCB	$\alpha$ HCH	<i>o,p'</i> DDT	<i>p,p'</i> DDT
	219	4,24	7,56	2,85	0,767	1,02	1,97	5,44
	26,2	1,39	5,36	1,64	0,738			
	7,97	0,525	5,19	0,553				
	5,48	0,511	2,85					
	5,32	0,408						
	5,08	0,405						
	2,68	0,340						
	2,28	0,323						
	1,58							
	0,818							
	0,407							
Valores máximos	219	4,24	7,56	2,85	0,767	1,02**	1,97**	5,44**
Valores mínimos	0,407	0,323	2,85	0,553	0,738			
Médias*	12,04	0,357	1,50	0,224	0,07	**	**	**

\* Para o cálculo das médias, foi feito o somatório das dosagens encontradas com os resultados n.d computados pelo limite l.d./2; para a média do *p,p'*DDE os valores discrepantes extremos foram excluídos.

\*\* Os OC  $\alpha$ - HCH, *o,p'*DDT e *p,p'*DDT foram detectados, cada um, em uma amostra.

A Tabela 16 mostra as dosagens, valores máximos e mínimos e as médias por OC encontrados. A maior incidência de *p,p'*DDE é consistente com a característica do *p,p'*DDE de ser o mais persistente dos metabólitos do DDT (ROGAN, RAGAN, 1994; TURUSOV, RAKITSKY, TOMATIS, 2002).

A proporção de três amostras com Heptacloro epóxido, sendo este um metabólito do Heptacloro, para oito amostras com Heptacloro, no material colhido em Passo Fundo, sugere que o Heptacloro tenha sido usado recentemente na área de residência dos doadores de tecido adiposo.

#### 5.1.1.1 *Discussão dos resultados para o p,p'DDE em tecido adiposo*

Buscou-se relacionar a positividade/negatividade para *p,p'*DDE com as características dos indivíduos doadores de tecido adiposo, fazendo um cruzamento das informações, principalmente quanto a sexo, idade, peso, atividade (agrícola/não agrícola) e contato com pesticidas (sim/não).

A Tabela 17 apresenta as variáveis sexo, idade, peso, contato (sim/não) e atividade agrícola (sim/não) relacionadas com os resultados das análises para *p,p'*DDE, para o total de doadores de tecido adiposo (n=23).

**Tabela 17 – Variáveis sexo, idade, peso, contato (sim/não) e atividade (agrícola/não agrícola) relacionadas com os resultados das análises para *p,p'*DDE (n = 23)**

Variável	Amostras de <i>p,p'</i> DDE		Significância
	Positivas (n = 11)	Negativas (n = 12)	
Sexo (masculino)	45,5%	8,3%	p = 0,069 *
Idade	49,75 ± 18,89	34,75 ± 11,10	p = 0,031 **
Peso	88,70 ± 22,80	78 ± 14,97	p = 0,215 **
Contato (sim)	54,5%	16,7%	p = 0,089 *
Atividade (agrícola)	45,5%	16,7%	p = 0,193 *

\* Teste Exato de Fisher

\*\* Teste de Student

### a) Dosagens de *p,p'*DDE e idade

Quando analisado o total de amostras ( $n = 23$ ), apenas a variável idade apresentou diferença significativa para a positividade/negatividade das amostras. Os indivíduos mais velhos apresentaram incidência maior de amostras positivas. Lembramos que as duas dosagens com valores discrepantes extremos eram dos dois indivíduos mais velhos entre todas as pessoas que cederam tecido adiposo para a pesquisa.

Analisamos as dosagens de *p,p'*DDE, estabelecendo relações para os níveis de *p,p'*DDE dentro do grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach e as idades dos indivíduos.

O histograma da Figura 9 relaciona as idades dos indivíduos e as dosagens ( $\mu\text{g/g}$ ) de *p,p'*DDE encontradas nos grupos de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach.

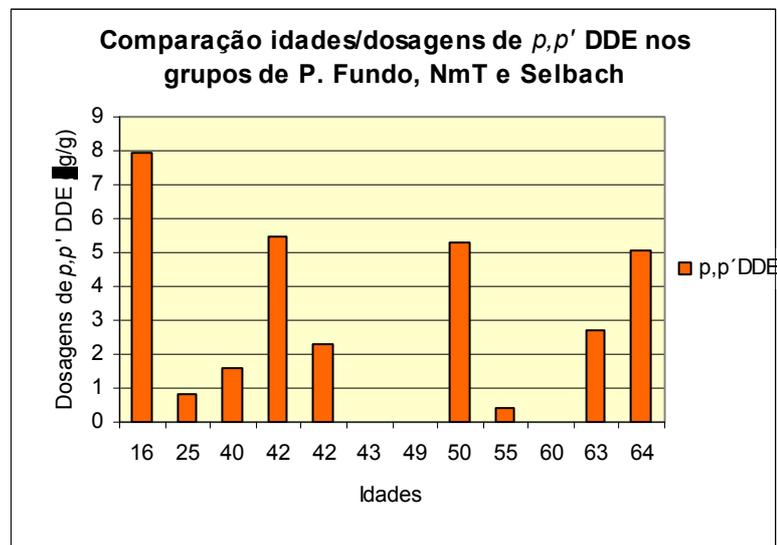


Figura 9: Dosagens de *p,p'*DDE por idade, nos grupos de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach  
( $n = 14$ )<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Para melhor visualização, neste gráfico estão excluídas as duas dosagens discrepantes extremas.

Para testagem da possível correlação entre as idades dos indivíduos e as dosagens apresentadas no tecido adiposo, foi feito o teste de Spearman, não tendo sido encontrada correlação ( $p = 0,22$ ). Verifica-se que não há correlação entre as dosagens de *p,p'*DDE encontradas e as idades dos indivíduos.

Destaca-se, no entanto, com relação à idade, que as dosagens discrepantes extremas foram encontradas nos dois indivíduos mais idosos do grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach. A. A, masculino, que apresentou 219  $\mu\text{g/g}$  em seu tecido adiposo, na data da coleta, tinha 77 anos de idade e O.S., feminina, (26,2  $\mu\text{g/g}$ ) tinha 71anos, tendo ambos sido agricultores durante toda vida. A.A. também foi o único indivíduo que apresentou *o,p'*DDT e *p,p'*DDT em seu tecido adiposo.

Verifica-se, conforme mostrado na Tabela 17, que os indivíduos mais velhos apresentaram mais amostras positivas do que os indivíduos mais jovens. Porém, o nível de contaminação (nível das dosagens de OC no tecido) não manteve a mesma relação. Poderia supor-se que, neste caso, estaria sendo avaliada uma exposição individual ocorrida.

#### b) Dosagens de *p,p'*DDE e sexo

Na Tabela 18 é mostrada a relação entre as dosagens de *p,p'*DDE ( $\mu\text{g/g}$ ) encontradas em tecido adiposo e o sexo dos indivíduos:

**Tabela 18 – Relação entre as dosagens de *p,p'*DDE ( $\mu\text{g/g}$ ) encontradas em tecido adiposo e o sexo dos indivíduos (n =9). Médias calculadas sobre os resultados positivos, excluídos os valores discrepantes extremos.**

	<i>p,p'</i> DDE - masc (n=4) ( $\mu\text{g/g}$ )	<i>p,p'</i> DDE – fem (n=5) ( $\mu\text{g/g}$ )	Probabilidade Estatística*
	0,407	0,818	
	2,28	1,58	
	2,68	5,08	
	5,32	5,48	
		7,97	
Média	2,67	4,19	$p > 0,2$
Mediana	2,48	5,08	

\* Teste não paramétrico de Mann-Whitney

Kang et al. (1997), na Coréia e Alawi, Tamini e Jaghabir (1999), na Jordânia, encontram níveis de *p,p'*DDE mais altos em homens do que em mulheres.

Beretta (1991), não encontra diferença significativa para os níveis de DDTt em tecido adiposo, entre homens e mulheres

Em nossas amostras, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney não mostrou diferença significativa entre as dosagens de *p,p'*DDE em homens e mulheres ( $p > 0,2$ ). Deve-se destacar que se trata de um *n* pequeno.

#### c) Dosagens de *p,p'*DDE e peso

Não houve diferença significativa entre a variável peso e as concentrações de *p,p'*DDE encontradas. Esperávamos encontrar dosagens mais elevadas para o *p,p'*DDE nos indivíduos com maior peso, já que os OC se depositam no tecido adiposo. No entanto esta expectativa era, na verdade, incorreta, pois, para termos avaliação da real carga corporal, seria necessário ter a medida da massa corporal e dos índices de obesidade dos indivíduos, dados de que não dispomos.

#### d) Dosagens de *p,p'*DDE e atividade agrícola/não agrícola

O histograma da Figura 10 relaciona a atividade dos indivíduos (agrícola/não agrícola) e as quantidades de OC encontradas por amostra.

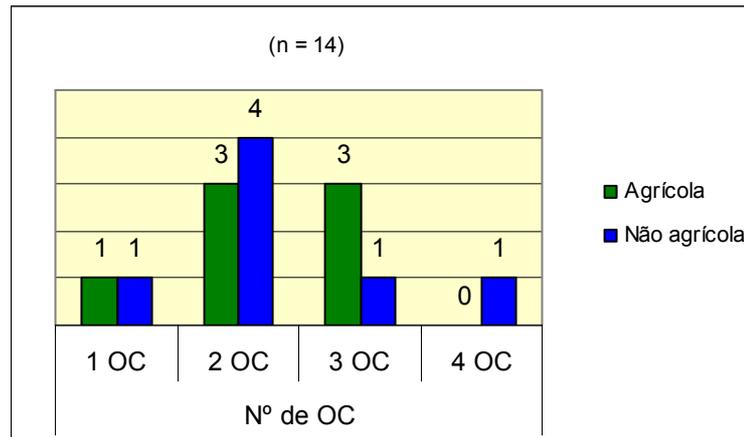


Figura 10: Relação entre nº de OC encontrados em tecido adiposo por amostra e atividade agrícola/não agrícola informada, para o grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach.

Encontrou-se a mesma média de 2,28 OC por grupo, tanto para agricultores como não agricultores.

Este resultado sugere que deve haver outras influências sobre a presença/ausência de OC no tecido adiposo destes indivíduos, além da exposição direta a esses compostos pela atividade.

e) Dosagens de *p,p'*DDE e contato (sim/não), para o grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach

Avaliando a resposta à pergunta de se o pesquisado do grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach tinha ou não contato com pesticidas, 50% respondeu afirmativamente e 50% negativamente. No entanto, como já foi visto, todas as amostras deste grupo foram positivas para pelo menos um OC.

Constatou-se que não há relação entre o resultado das análises e os indivíduos afirmarem ter ou não contato com pesticidas.

O histograma da Figura 11 mostra a relação entre a informação dada pelos entrevistados sobre o possível contato com pesticidas (sim/não) e a positividade/negatividade de suas amostras.

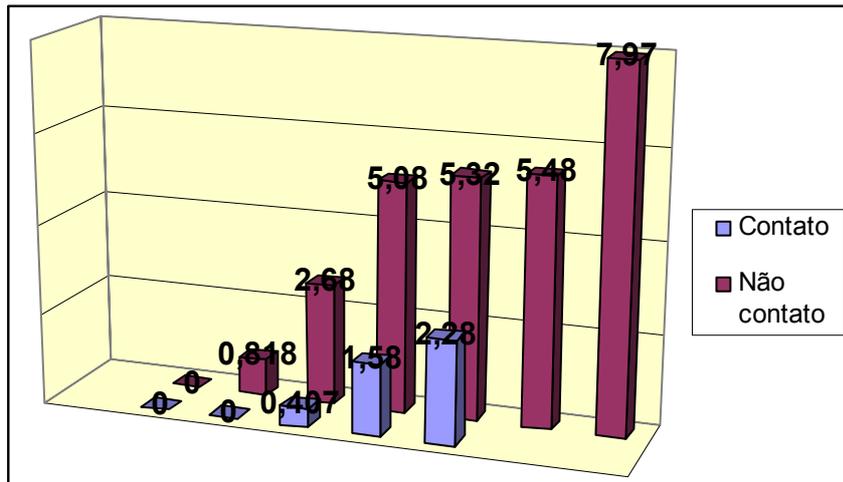


Figura 11: Relação entre informação sobre contato com OC (sim/não) e dosagens de *p,p'* DDE encontradas (n = 14). Para permitir visualização adequada, não são apresentadas as dosagens discrepantes extremas.

Verifica-se que não houve relação entre as informações e os resultados das análises.

Este achado confirma a fragilidade de trabalhos baseados exclusivamente em questionários (DANIELS e outros, 2001; GLYNN, WILLET\*).

#### f) *p,p'* DDE e câncer

Há um grande número de trabalhos buscando relacionar a presença de DDT ou seus derivados, principalmente o *p,p'* DDE com câncer. Entre estes, têm sido estudada a relação entre *p,p'* DDE e o câncer de mama (COSTABEBER, ÂNGULO, JODRAL 2000; SIDDIQUI e outros, 2004).

É interessante destacar que o material que apresentou um dos valores discrepantes extremos (26,2 µg/g) foi colhido durante uma cirurgia de câncer de mama.

#### 5.1.1.2 *Discussão dos resultados para Heptacloro e Heptacloro epóxido*

\* Documento não datado.

A Tabela 19 relaciona as variáveis sexo, idade, contato (sim/não) e atividade (agrícola/não agrícola) com os resultados das análises de tecido adiposo para Heptacloro.

**Tabela 19 – Relação das variáveis sexo, idade, peso, contato (sim/não) e atividade (agrícola/não agrícola) com os resultados das análises de tecido adiposo para Heptacloro.**

Total de amostras (n = 23)			
Variável	Amostras de Heptacloro		p
	Positivas (n = 8)	Negativas (n = 15)	
Sexo (masc)	37,5%	20%	0,621*
Idade	53,13 ± 11,32	35,80 ± 16,29	0,014 **
Peso	83,86 ± 24,63	82,71 ± 17,27	0,903 **
Contato (sim)	50%	26,7%	0,371*
Atividade (agrícola)	50%	20%	0,182*

\* Teste Exato de Fisher

\*\* Teste de Student

Verifica-se que apenas para a variável idade foi encontrada uma relação significativa ( $p = 0,014$ ), tendo sido encontradas mais amostras com Heptacloro na população mais idosa.

Estes resultados repetem os achados para o  $p, p'$  DDE.

Para a variável sexo, a média das dosagens positivas de Heptacloro para homens ( $1,72 \mu\text{g/g}$ ) foi mais elevada do que para as mulheres ( $0,602 \mu\text{g/g}$ ).

Heptacloro epóxido foi detectado apenas em mulheres.

Ter encontrado uma relação de 8 amostras de Heptacloro para 3 amostras de Heptacloro epóxido permite pensar em um uso recente de Heptacloro na área de residência dos indivíduos do grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach.

### 5.1.1.3 Oxiclordane – HCB - $\alpha$ - HCH

O número de amostras positivas encontradas para estes OC é insuficiente para podermos avaliá-los de forma individual.

### 5.1.2 Discussão da comparação dos resultados para tecido adiposo, da pesquisa atual com os resultados de Beretta (1991)

A presente dissertação compara os resultados atuais para tecido adiposo, com os obtidos em pesquisa realizada em 1987/88 por Beretta (1991). O intervalo de tempo de coleta entre os dois grupos é de 16 anos.

**Naquela pesquisa**, o *pool* empregado continha os seguintes OC: HCB;  $\alpha$ -HCH;  $\beta$ -HCH;  $\gamma$ -HCH (Lindane); Aldrin; Oxiclordane; Heptacloro epóxido; Transnonacloro; *p,p'*DDE; Dieldrin; *o,p'*DDD; Endrin; *o,p'*DDT; *p,p'*DDD; *p,p'*DDT; Mirex; *p,p'*Metoxiclor.

**Na pesquisa atual**, o *pool* empregado contém: HCB;  $\alpha$ -HCH;  $\gamma$ -HCH (Lindane); Aldrin; Oxiclordane; Heptacloro; Heptacloro epóxido; Transnonacloro; *p,p'*DDE; Dieldrin; *o,p'*DDD; Endrin; *o,p'*DDT; *p,p'*DDD; *p,p'*DDT; Mirex; *p,p'*Metoxiclor.

Verifica-se as seguintes diferenças entre os dois *pools*:

- a) O *pool* da pesquisa de 87/88 não continha Heptacloro;
- b) o *pool* atual não contém  $\beta$ -HCH.

O *pool* da pesquisa de 87/88 continha Araclor (PCBs). Como não trabalhamos com PCBs em nossa pesquisa, os resultados correspondentes foram excluídos da discussão.

No mais, os OC que compõem os dois *pools* são os mesmos.

A pesquisa realizada por Beretta (1991) foi centrada em doadores da região de Porto Alegre, RS, Brasil, com amostras coletadas no ano de 1987/88 em 3 hospitais desta cidade. Foram coletadas trinta amostras.

Como a coleta de tecido adiposo de Beretta (1991) foi centrada em Porto Alegre, inicialmente cotejaremos seus dados apenas com os resultados do nosso grupo de Porto Alegre.

Comparando as características do grupo amostral de Beretta (1991), centrado em Porto Alegre com o grupo de Porto Alegre da nossa pesquisa, estaremos comparando amostras colhidas na mesma cidade.

Para a variável sexo, a amostra de Beretta (1991) constava de 27% de homens e 73% de mulheres, sendo nosso grupo constituído exclusivamente por mulheres, parturientes internadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Comparando as médias das idades dos indivíduos da pesquisa de Beretta (1991) e do grupo de Porto Alegre da presente pesquisa, verifica-se que o grupo atual é mais jovem.

A Tabela 20 compara a variável idade para os indivíduos da pesquisa de Beretta (1991) e do grupo de Porto Alegre, da presente pesquisa.

**Tabela 20 – comparação da variável idade para os indivíduos da pesquisa de Beretta (1991) e do grupo de Porto Alegre, da presente pesquisa**

Variável	1987/88 n = 30	2003/04 n = 09	diferença
Idade em anos (média)	49 ±4,9*	29 ±4,9	<0.001**
faixa p/ homens	42 – 76	--	
faixa p/ mulheres	19 – 66	24 – 38	

\* Como não dispúnhamos do desvio padrão para os dados de Beretta (1991), trabalhamos com o desvio padrão assumido.

\*\* Teste t de Student

Para a idade foi encontrada uma diferença significativa ( $p < 0,001$ ). No levantamento feito por Beretta (1991), todas as amostras colhidas em Porto Alegre foram positivas. No atual, todas as amostras colhidas em Porto Alegre foram negativas.

Levando em consideração que as características do universo amostral da pesquisa realizada por Beretta (1991) são semelhantes às atuais apenas quanto ao local de coleta do grupo de Porto Alegre da presente dissertação, ainda assim gostaríamos de destacar alguns achados que nos parecem interessantes.

A Tabela 21 mostra os resultados das análises de Beretta (1991) e do conjunto de amostras da pesquisa atual, para tecido adiposo, quanto à quantidade de amostras positivas por OC, suas percentagens e dosagens máximas encontradas:

**Tabela 21 – Resultados das análises cromatográficas de OC de Beretta (1991) e atuais para tecido adiposo**

OC	1987/88 (n=30)		2003/04 (n=23)		p ****
	Amostras positivas e percentagens	Dosagem máxima (µg/g)	Amostras positivas e percentagens	Dosagem máxima (µg/g)	
HCB	25 (83%)	0,08	02 (8,69%)	0,767	< 0.001
α – HCH	06 (20%)	0,10	01 (4,35%)	1,02*	0,12
β – HCH	30 (100%)	2,57	***	***	
γ – HCH	07 (23%)	0,10	n.d.	-	
Aldrin	n.d.	-	n.d.	-	
Oxiclordane	n.d.	-	04 (17,39%)	-	
Heptacloro	**	**	08 (34,78%)	4,24	
Heptacloro-epóxido	13 (43%)	0,29	03 (13,04%)	2,85	0,03
Transnonacloro	n.d.	-	n.d.	-	
<i>p,p'</i> DDE	30 (100%)	7,37	11 (47,82%)	219	< 0.001
Dieldrin	29 (97%)	0,76	n.d.	-	
<i>o,p'</i> DDD	04 (16%)	0,18	n.d.	-	
Endrin	n.d.	-	n.d.	-	
<i>o,p'</i> DDT	09 (30%)	0,12	01 (4,35%)	1,97*	0,03
<i>p,p'</i> DDD	17 (57%)	0,18	n.d.	-	
<i>p,p'</i> DDT	24 (77%)	0,79	01 (4,35%)	5,44*	< 0.001
Mirex	09 (30%)	0,32	n.d.	-	
<i>p,p'</i> Metoxicloro	n.d.	-	n.d.	-	

\* Dosagens únicas.

\*\* Heptacloro não estava presente no *pool* de Beretta.

\*\*\* β HCH não estava presente no *pool* da pesquisa atual.

\*\*\*\* Teste Exato de Fisher

OC presentes em ambas pesquisas: HCB, α-HCH, Heptacloro epóxido, *p,p'*DDE, *o,p'*DDT, *p,p'*DDT;

OC presentes apenas em 1987/88: β-HCH, γ – HCH, Dieldrin, *o,p'*DDD, *p,p'*DDD, Mirex ;

OC presentes apenas em 2003/04: Oxiclordane;

OC ausentes em ambas pesquisas: Aldrin, Transnonacloro, Endrin, *p,p'*Metoxicloro.

Verifica-se que, para os OC detectados em ambas pesquisas, foram encontradas diferenças significativas em nível de  $p < 0.001$  para os OC: HCB, *p,p'*DDE, e *p,p'*DDT.

Diferenças em nível de  $p = 0,03$  foram encontradas para Heptacloro epóxido e *o,p'*DDT.

Para α – HCH a diferença foi de  $p < 0,12$ .

O histograma da Figura 12 mostra uma comparação das dosagens médias (µg/g) de *p,p'*DDE, Heptacloro epóxido e HCB entre as duas pesquisas.

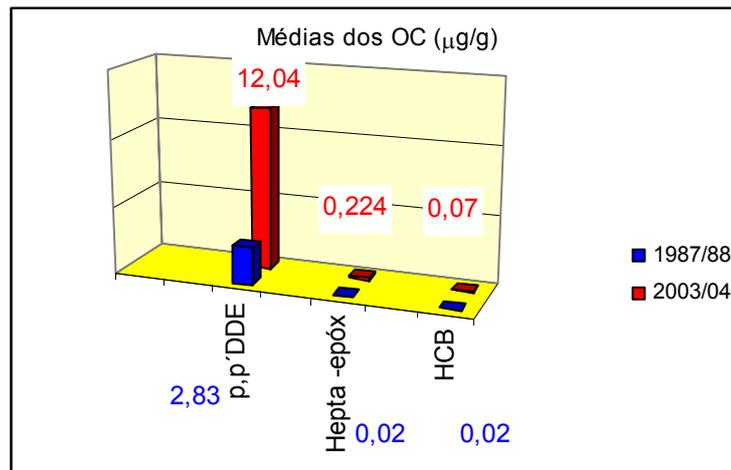


Figura 12: Médias das dosagens de p,p'DDE, Heptacloro epóxido e HCB (µg/g) em tecido adiposo, encontrados nas pesquisas de Beretta (1991) e atual.

Verificando-se que as médias são maiores em 2003/04.

Este resultado poderia ser devido a que as amostras de 87/88 tenham sido obtidas em uma população urbana e as amostras positivas de 2003/04 sejam de pessoas residentes em áreas intensamente agrícolas. Lembramos que, em nossas análises, todas as amostras de Porto Alegre foram negativas.

No cômputo geral das dosagens do grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach, as quantidades de amostras positivas foram significativamente menores do que as de Beretta (1991).

Beretta (1991) não encontrou relação estatisticamente significativa entre níveis de p,p'DDE e nenhum dos itens pesquisados no seu trabalho. Como visto anteriormente, em nossos dados encontramos diferenças para idade e área de residência.

O histograma da Figura 13 compara a quantidade total de análises positivas e negativas realizadas na pesquisa de Beretta (1991) e no total de análises da pesquisa atual.

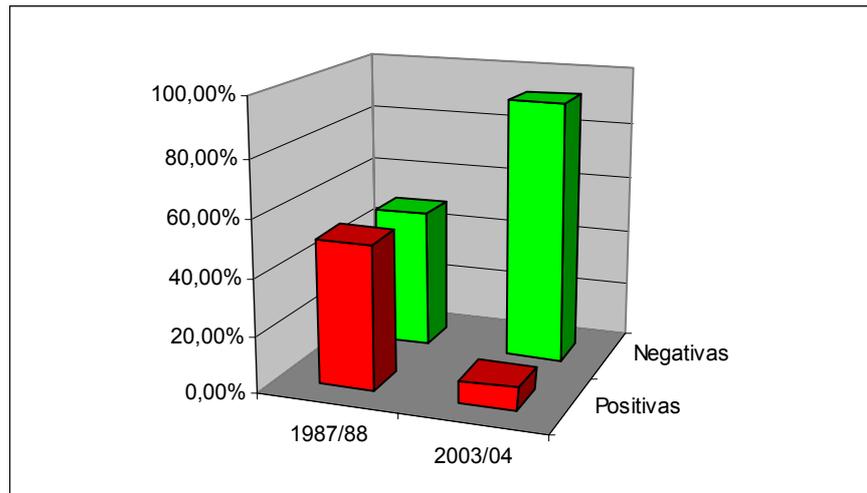


Figura 13: Relação positividade/negatividade no total das análises nas amostras dos anos 1987/88 e 2003/04

Considerando que os *pools* de ambas pesquisas continham 17 OC, cada amostra de tecido adiposo foi analisado para os 17 compostos, donde, na pesquisa de Beretta (1991) ( $n = 30$ ) foram realizadas 510 análises e na pesquisa atual ( $n = 23$ ), 391 análises. O total de análises positivas em 1987/88 foi de 259, e o atual foi 31.

Verifica-se que a quantidade de análises positivas baixou de 51% em 1987/88, para 8% em 2003/04, o que se constitui um resultado significativo ( $p < 0,001$ ). Foi usado o Teste Exato de Fisher.

O histograma da Figura 14 mostra o número de OC encontrados por amostra, na pesquisa de Beretta (1991) e na pesquisa atual, e a comparação entre a quantidade de amostras por número de OC por amostra.

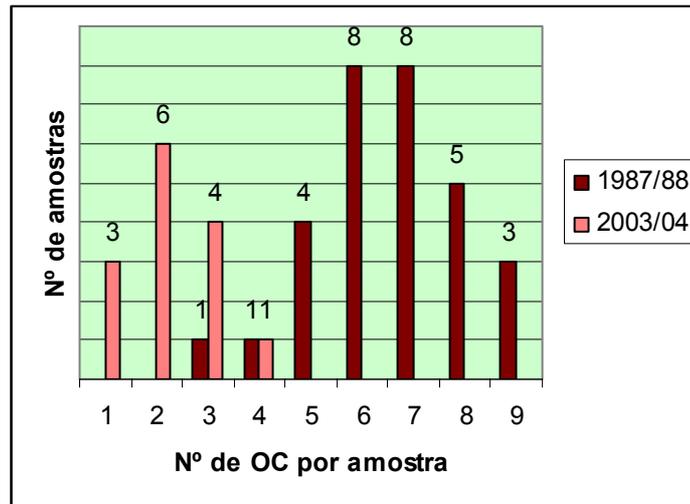


Figura 14: Comparação entre o número de OC encontrados por amostra de tecido adiposo, nas pesquisas de 1987/88 e 2003/04.

Ocorreu nítida diminuição da quantidade de amostras que apresentaram OC, bem como diminuição da quantidade de OC por amostra.

Enquanto em 1987/88 foram encontrados até nove OC por amostra, o máximo de OC presentes em uma mesma amostra em 2003/04 foi de quatro OC.

Destaca-se que 100% das amostras obtidas da população de Porto Alegre, em 1987/88, apresentaram o metabólito *p,p'*DDE e o isômero  $\beta$ -HCH.

Nas dosagens atuais, todas as amostras colhidas em Porto Alegre foram negativas. Nas amostras do grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach, 100% das amostras apresentaram algum tipo de OC, sendo o *p,p'*DDE o mais freqüente, presente em 75% das amostras. O isômero  $\beta$ -HCH não constava do nosso *pool* de amostras.

## 5.2 Leite Materno

Conforme descrito em Material e Métodos foram formados dois grupos amostrais:

- a) 10 lactantes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas, com material colhido durante o período de internamento pós-parto das pacientes;
- b) 09 lactantes participantes do Programa de Aleitamento Materno da Secretaria de Saúde em Não-Me-Toque.

Na tabela 22 são relacionados o número total, percentagem, idade média, peso médio, número de filhos, tempo de amamentação, atividade agrícola (sim/não) e contato com pesticidas (sim/não) das lactantes nos grupos de Porto Alegre e Não-Me-Toque:

**Tabela 22 – Relaciona número, percentagem, idade média, peso médio, número de filhos e tempo de amamentação das lactantes nos grupos de Porto Alegre e Não-Me-Toque**

Total = 19	Porto Alegre n = 10 (53%)	Não-Me-Toque n = 9 (47%)	Probabilidade estatística
Idade (anos)	26,22 ± 6,61	27,73 ± 6,64	p = 0,619 *
Peso (kg)	70,30 ± 10,95	70,09 ± 9,34	p = 0,897*
Peso do filho (kg)	3,04 ± 0,43	3,42 ± 0,40	p = 0,051*
Tempo de amamentação (dias)	6,5 (3,75 a 8,25)	56 (48 a 67)	p < 0,001*
Atividade agrícola (sim)	0	2	p = 0,476**
Contato (sim)	0	3	p = 0,214**

\* Por serem valores assimétricos, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

\*\* Foi utilizado o Teste Exato de Fisher.

Para verificar a homogeneidade entre os 2 grupos foi feita a análise estatística das características quanto à idade e peso das lactantes; peso do recém-nascido; atividade agrícola/não agrícola, possível contato com pesticidas, hábitos alimentares e de fumo.

Na análise dos hábitos de fumo, não foram verificadas diferenças significativas (p = 0,382). Quanto à alimentação, não foi encontrada diferença significativava para o consumo de carne (p = 0,654), leite (p = 0,344), ovos (p = 0,361).

Verificou-se um consumo maior em Porto Alegre de verduras (p = 0,026), de farináceos (p = 0,049) e bebida alcoólica (p = 0,050). Para estas análises foi utilizado o teste do Qui-quadrado.

Não foi possível vincular hábitos alimentares com os níveis de OC encontrados nos resultados das análises.

Também para o tempo de amamentação houve uma diferença significativa, ( $p < 0,001$ ), sendo este tempo mais longo no grupo de Não-Me-Toque.

### 5.2.1 Resultados das análises cromatográficas para OC em leite materno

O gráfico da Figura 15 mostra a relação positividade/negatividade para o total de amostras de leite materno ( $n = 19$ ). Foram detectados OC em 37% das amostras.

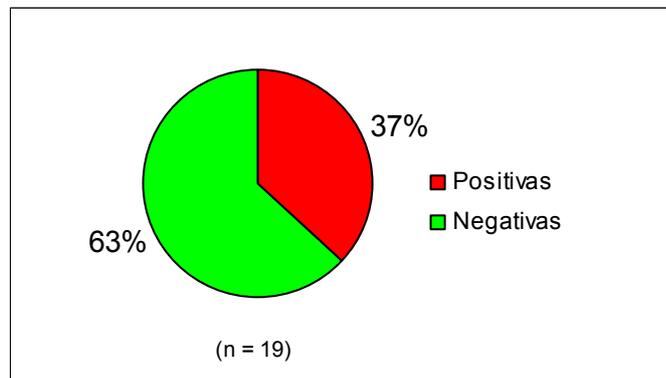
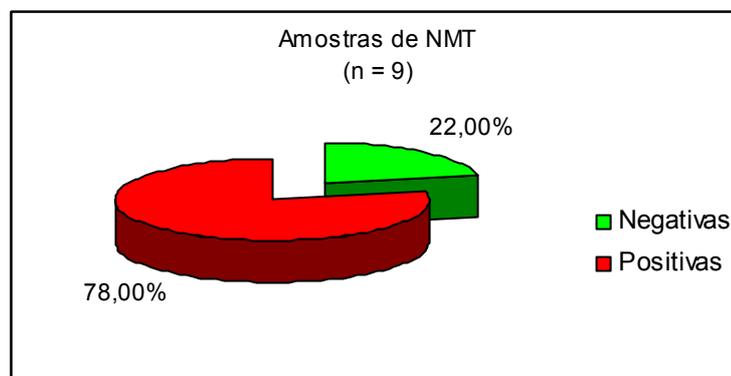
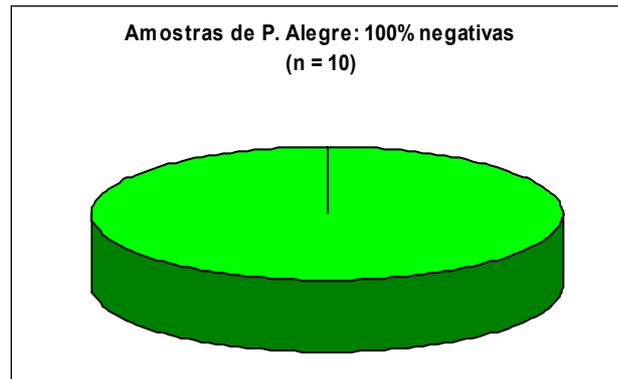


Figura 15: Relação de positividade/negatividade no total de amostras de leite materno ( $n = 19$ )

#### a) Relação positividade/negatividade para as amostras de Porto Alegre e Não-Me-Toque

Nas figuras 16 e 17 são comparadas as relações de positividade/negatividade para as amostras de leite materno do grupo de Porto Alegre e Não-Me-Toque.



Figuras 16 e 17: Relação positividade/negatividade para as amostras de leite materno nos grupos de Porto Alegre (n = 10) e Não-Me-Toque (n = 9).

Verifica-se que, em Porto Alegre, todas as amostras foram negativas, enquanto em Não-Me-Toque foi encontrado um percentual de 78% de amostras positivas.

A Tabela 23 discrimina os conteúdos de gordura (g e g/L) das amostras positivas, e os conteúdos em leite total e em base lipídica para os OC detectados, por amostra.

**Tabela 23- Conteúdos de gordura (g e g/L) das amostras positivas de leite materno de Não-Me-Toque, e os conteúdos em leite total e em base lipídica para os OC detectados, por amostra.**

Identif	Gordura	Conteúdo gordura g/L	OC em leite ( $\mu\text{g/L}$ )	OC em base lipídica ( $\mu\text{g/g}$ )
LF	0,1177	2,3 g/L		

	g			
Heptacloro			0,518 μg/L	0,22 μg/g
Hepta epóx			0,577 μg/L	0,25μg/g
Oxiclordane			1,96 μg/L	0,85μg/g
ppDDE			1,8 μg/L	0,78 μg/g
MO	0,1326 g	2,6 g/L		
Heptacloro			0,175 μg/L	0,067 μg/g
MR	0,1321	2,6 g/L		
ppDDE			1,55 μg/L	0,59 μg/g
JVP	0,1405 g	2,8 g/L		
ppDDE			0,628 μg/L	0,22 μg/g
LAO	0,1346	2,7 g/L		
Oxiclordane			1,20 μg/L	0,44 μg/g
Hepta epóx			1,66 μg/L	0,61 μg/g
TM	0,1405 g	2,8 g/L		
Dieldrin			1,70	0,61

			µg/L	µg/g
Hepta epóx			2,61 µg/L	0,93 µg/g
CvR	0,1326 g	2,6 g/L		
Heptacloro			0,239 µg/L	0,092 µg/g
Oxiclordane			2,02 µg/L	0,77 µg/g

Na Tabela 24- são relacionados os resultados das nove amostras de leite materno do grupo de Não-Me-Toque. São computados os níveis dos OC detectados (µg/L), com suas médias e a freqüência de aparecimento, bem como o total de OC encontrados por amostra.

**Tabela 24 – Grupo de Não-Me-Toque (n = 9): dosagens (µg/L) dos OC encontrados no leite total, médias, freqüência de aparecimento e total de OC encontrados por amostra. (l.d. 0,01 µg/L)**

Local	Identificação	pp'DDE	Heptacloro	Oxiclordane	Heptacloro epóxido	Dieldrin	OC / amostra
Não-Me-Toque	JVP	0,628	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
Não-Me-Toque	LAO	n.d.	n.d.	1,20	1,66	n.d.	2
Não-Me-Toque	LF	1,80	0,518	1,96	0,577	n.d.	4
Não-Me-Toque	CvR	n.d.	0,239	2,02	n.d.	n.d.	2
Não-Me-Toque	MOdS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0
Não-Me-Toque	MD	n.d.	0,175	n.d.	n.d.	n.d.	1
Não-Me-Toque	MdR	1,55	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
Não-Me-Toque	TM	n.d.	n.d.	n.d.	2,61	1,70	2
Não-Me-Toque	PA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0
Freqüência/ OC		3	3	3	3	1	13
Médias para n=19		0,214	0,053	0,277	0,259	1,70 (1 mostra)	

Na Tabela 24 são apresentados exclusivamente os OC encontrados em pelo menos uma amostra.

Verifica-se que em duas das amostras (22%) deste grupo não foi detectado nenhum OC, dentro do limite de detecção do método.

Pelo teste do Qui-quadrado de ajuste não foi encontrada significância neste resultado.

Em nossa pesquisa com leite **não** foram detectados: Aldrin; Endrin; *p,p'*DDD, *p,p'*DDT, *o,p'*DDD, *o,p'*DDT Endrin,  $\gamma$ -HCH (Lindane); HCB,  $\alpha$ -HCH, Mirex; *p,p'*Metoxicloro e Transnonacloro.

No caso da presença de metabólitos, como o *p,p'*DDE e o Oxiclordane, poderia ser inferida exposição ao DDT e ao Clordane.

Foi encontrado um máximo de quatro OC por amostra: *p,p'*DDE; Heptaclororo; Oxiclordane e Heptacloro epóxido.

Três amostras apresentaram dois OC [Oxiclordane e Heptacloro epóxido] e [Heptacloro e Oxiclordane];

Três amostras apresentaram um OC cada: *p,p'*DDE e Heptacloro.

Sendo o Heptacloro epóxido um metabólito do Heptacloro, encontrar apenas Heptacloro epóxido (duas lactantes) pode significar contato mais antigo com esse composto químico. Depois de metabolizado, o epóxido passa a ser estável no organismo humano (ROGAN e RAGAN, 1994).

Em uma lactante foram encontrados Heptacloro (0,518  $\mu\text{g/L}$ ) e Heptacloro epóxido (0,577  $\mu\text{g/L}$ ), o que poderia significar contato mais recente com o Heptacloro.

Dada a grande persistência destes compostos químicos (JOINT MEETING..., 2000), não é possível fazer uma estimativa da época da exposição.

#### 5.2.1.1 *Discussão dos resultados*

Apesar de termos bem claro que o n de nossas amostras é baixo, ainda assim torna-se interessante comentar alguns dos achados.

Na Tabela 25 encontram-se relacionados, por lactante do grupo de Não-Me-Toque, o tempo de amamentação (em dias), o peso do recém-nascido (em kg), o número de filhos e os níveis de OC detectados no leite materno ( $\mu\text{g/L}$ ).

**Tabela 25 – Grupo de Não-Me-Toque: relação do tempo de amamentação, peso do filho ao nascer, número de filhos das lactantes e níveis de OC encontrados no leite**

Identificação	Tempo Amamentação (dias)	Peso do filho ao nascer (kg)	Nº filhos	Dieldrin (µg/L)	Heptacloro (µg/L)	Heptacloro epóxido (µg/L)	Oxiciordane (µg/L)	pp'DDE (µg/L)
LF	11	3,8	2	n.d.	0,518	0,577	1,96	1,80
LAO	47	3,585	1	n.d.	n.d.	1,66	1,20	n.d.
CvR	47	2,70	1	n.d.	0,239	n.d.	2,02	n.d.
MdR	47	3,07	2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,55
JVP	55	3,29	3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,628
MOdS	58	3,79	*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
TM	58	2,95	1	1,70	n.d.	2,61	n.d.	n.d.
MD	75	3,20	2	n.d.	0,175	n.d.	n.d.	n.d.
PA	205	3,96	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

\* N° de filhos não informado

#### a) OC, tempo de amamentação e número de filhos

Conforme visto no Capítulo 3 (Revisão Bibliográfica) Rogan e outros (1987) encontram que os níveis de OC declinam ao longo da lactação, podendo chegar a 80% dos níveis iniciais após seis meses de amamentação.

Verifica-se que os níveis mais elevados de *p,p'*DDE e Heptacloro, bem como o maior número de OC, foram encontrados no leite da mãe com tempo mais curto de lactação.

A mãe que amamentava há mais de seis meses não apresentou OC no leite. Como não dispomos de dosagens anteriores, trata-se apenas de uma constatação.

O número de lactações anteriores também influenciaria os níveis de OC presentes (HARRIS, WOOLRIDGE, HAY, 2001).

Em nosso material, que pode ser considerado uma verificação quase piloto, esta tendência não pode ser identificada. Como já foi assinalado, o n é muito pequeno, ficando o registro.

Heptacloro epóxido, o principal metabólito do Heptacloro, pode ser encontrado no solo 14 a 16 anos após a aplicação (SOLOMON e WEISS, 2002). Esta persistência faz com que o momento da exposição seja muito difícil de ser determinado.

c) OC, parto prematuro, baixo peso ao nascer e presença de mal-formações

Diversos trabalhos relacionam a presença de OC no organismo da gestante com parto prematuro e baixo peso dos filhos ao nascer (BARRET, 2002).

O filho da lactante LF, que apresentou o maior número de OC (quatro OC) e o nível mais elevado de *p,p'*DDE (1,8 µg/L) e de Heptacloro (0,518 µg/L), não foi o recém-nascido de mais baixo peso.

Em nosso questionário não foi incluída a informação sobre tempo de gestação.

Outros trabalhos (SULTAN e outros, 2001; TOPPARI, KALEVA, VIRTANEN, 2001) relacionam a presença de OC no organismo materno com o aparecimento de mal-formações no feto.

O filho da lactante LF apresentava hipospádia\*. Trata-se, sob este aspecto, da exposição *in utero* à ação dos OC, o que, segundo Pronczuk (2002), é bem mais importante para os fetos do que a contaminação do leite materno, conforme discutido no Capítulo 3 (Revisão Bibliográfica).

Voltamos a insistir que nossa amostra é demasiado pequena para poderem ser afirmadas relações de causa/efeito, ficando, porém, o registro.

Verifica-se que, em Porto Alegre, todas as amostras foram negativas, enquanto em Não-Me-Toque foi encontrado um percentual de 78% amostras positivas.

\* Hipospádia: deformação congênita das vias urinárias, na qual a abertura da uretra se encontra na face inferior ou ventral do pênis ou, na mulher, dentro da vagina.

### 5.2.2 Comparação dos resultados atuais com os obtidos em pesquisa realizada em 1987/88 por Beretta (1991)

A presente dissertação compara os resultados atuais com os obtidos em pesquisa realizada em 1987/88 por Beretta (1991).

**Naquela pesquisa**, o *pool* empregado continha os seguintes OC: HCB;  $\alpha$ -HCH;  $\beta$ HCH;  $\gamma$ -HCH (Lindane); Aldrin; Oxiclordane; Heptacloro epóxido;

Transnonacloro; *p,p'*DDE; Dieldrin; *o,p'*DDD; Endrin; *o,p'*DDT; *p,p'*DDD; *p,p'*DDT; Mirex; *p,p'*Metoxicloro.

**Na pesquisa atual**, o pool empregado contém: HCB;  $\alpha$ -HCH;  $\gamma$ -HCH (Lindane); Aldrin; Oxiclordane; Heptacloro; Heptacloro epóxido; Transnonacloro; *p,p'*DDE; Dieldrin; *o,p'*DDD; Endrin; *o,p'*DDT; *p,p'*DDD; *p,p'*DDT; Mirex; *p,p'*Metoxicloro.

Verifica-se as seguintes diferenças entre os dois *pools*:

- a) o *pool* da pesquisa de 87/88 não continha Heptacloro;
- b) o *pool* atual não contém  $\beta$  - HCH.

O *pool* da pesquisa de 87/88 continha Araclor (PCBs). Como não trabalhamos com PCBs em nossa pesquisa, os resultados correspondentes foram excluídos da discussão. No mais, os OC que compõem os dois *pools* são os mesmos.

- a) Comparação para leite materno entre o grupo amostral de Beretta (1991) e nosso grupo de Porto Alegre

A seguir comparam-se as características do grupo amostral de Beretta (1991), centrado em Porto Alegre com o grupo de Porto Alegre da nossa pesquisa, com o que se comparam amostras colhidas na mesma cidade. O intervalo de tempo de coleta entre os dois grupos é de 16 anos.

Na Tabela 26 é feita a comparação das médias das idades, pesos e número de filhos das lactantes da pesquisa de 1987/88 e do grupo de Porto Alegre da presente pesquisa, bem como o percentual de amostras positivas e negativas de cada grupo.

**Tabela 26 – Médias das idades, pesos, número de filhos e percentual de amostras positivas no grupo de Beretta (1991) e do grupo de Porto Alegre da pesquisa atual, para leite materno**

Variável	1987/88 n = 30	2003/04 n = 10	P **
Idade em anos média intervalo	29±6,61* 17 – 39	26±6,61 16 - 35	0.257
Peso em kg média	58±10,95 *	70±10,95	0.004

intervalo	46 – 76	56 - 85	
Número de filhos média intervalo	2±0,82 * 1 - 5	1,7±0,82 1 – 3	0.323
Percentagem amostras positivas	100%	--	
Percentagem amostras negativas	--	100%	

\* Como não contamos com o desvio-padrão para os dados de Beretta (1991), foi usado o desvio-padrão assumido.

\*\* Teste t de Student

Verifica-se que, no levantamento feito por Beretta (1991), em 1987/88 todas as amostras colhidas em Porto Alegre foram positivas. Todas as amostras de 2003/04 colhidas em Porto Alegre foram negativas.

A Tabela 27 apresenta o número de amostras positivas por OC detectado, e suas percentagens, para as pesquisas de Beretta (1991) e pesquisa atual.

**Tabela 27 – Resultados das análises de OC em leite materno, coletas de 1987/88 (n=30 – Porto Alegre) e de 2003/04 (n=19 – Porto Alegre e Não-Me-Toque)**

OC	1987/88 (n=30)		2003/04 (n=19)		
	Nº de amostras positivas e percentagens	Dosagem máxima em base lipídica (µg/g)	Nº de amostras positivas e percentagens	Dosagem máxima em leite total (mg/L)	Dosagem máxima em base lipídica (µg/g)*
HCB	19 (63,33%)	0,15	n.d.	-	
α – HCH	24 (80%)	0,14	n.d.	-	
β – HCH	30 (100%)	0,02	***	***	
γ – HCH	15 (50%)	0,21	n.d.	-	
Aldrin	n.d.	-	n.d.	-	
Oxiciordane	n.d.	-	03 (15,79%)	0,002	0,85
Heptacloro	**	**	03 (15,79%)	0,0005	0,22
Heptacloro epóxido	05 (16,66%)	0,07	03 (15,79%)	0,003	0,93
Transnonacloro	n.d.	-	n.d.	-	
p,p'DDE	30 (100%)	11,1	03 (15,79%)	0,002	0,78
Dieldrin	25 (83,33%)	0,83	01	0,002	0,61
o,p'DDD + o,p'DDD	24 (80%)	0,20	n.d.	-	
Endrin	01	0,01	n.d.	-	
o,p'DDT	03 (10%)	0,04	n.d.	-	
p,p'DDT	22 (73,33%)	0,80	n.d.	-	
Mirex	05 (16,66%)	0,06	n.d.	-	
p,p'Metoxicloro	n.d.	-	n.d.	-	

\* Dosagens convertidas para µg/g.

\*\* Heptacloro não estava presente no *pool* da pesquisa de 1987/88.

\*\*\* β – HCH não estava presente no *pool* de 2003/04.

**OC presentes em ambas as pesquisas com leite:** Heptacloro epóxido, *p,p'*DDE, Dieldrin.

**OC presentes apenas em 1987/88:** HCB,  $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH, *o,p'*DDD, *p,p'*DDD, Endrin, *o,p'*DDT e *p,p'*DDT, Mirex.

**OC presentes apenas em 2003/04:** Oxiclordane

**OC ausentes em ambas as pesquisas:** Aldrin, Transnonacloro e *p,p'*Metoxicloro

A Tabela 28 compara os valores das dosagens máximas ( $\mu\text{g/g}$ ) dos OC que foram detectados em ambas pesquisas.

**Tabela 28 – Dosagens máximas dos OC encontrados em ambas pesquisas em base lipídica ( $\mu\text{g/g}$ ):**

OC ( $\mu\text{g/g}$ )	1987/88	2003/04
<i>p,p'</i> DDE	11,1	0,78
Heptacloro epóxido	0,07	0,93
Dieldrin	0,83	0,61

As dosagens de leite materno comparáveis foram: nitidamente menores para o *p,p'*DDE na pesquisa atual, levemente menores para o Dieldrin, porém mais altas para o Heptacloro epóxido, em comparação com as dosagens encontradas por Beretta (1991).

Na Figura 18 são comparados os totais de análises positivas/negativas para as pesquisas de 1987/88 e 2003/04. Lembramos, conforme descrito em Material e Métodos, que cada amostra foi analisada mediante um *pool* de 17 OC. Para sabermos o total de análises realizadas, precisamos multiplicar o número de OC presentes no *pool* pelo número de amostras. Assim, em 1987/88 foram realizadas 510 análises e em 2003/04 foram realizadas 323 análises. Em 1987/88 foram encontradas 204 análises positivas e em 2003/04, 13 análises.

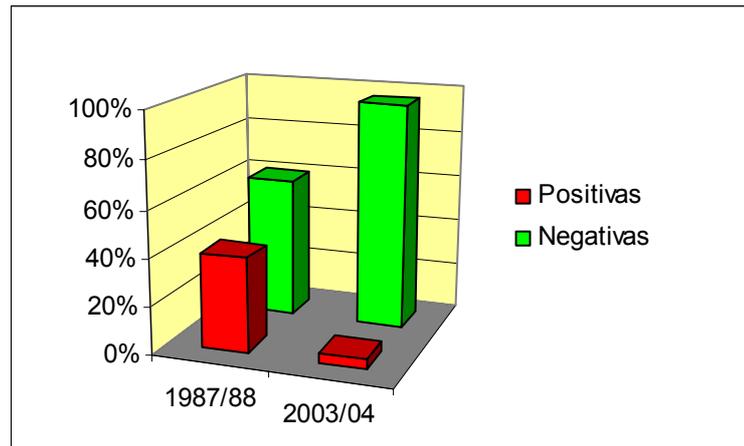


Figura 18: Relação positividade/negatividade sobre o total de análises para leite materno realizadas nas duas pesquisas

Enquanto nas análises de leite materno, em 1987/88, foram encontrados 40% de resultados positivos, em 2003/04 este percentual é de 4%.

Para estes resultados foi aplicado o Teste Exato de Fisher, que encontrou uma diferença significativa ( $p < 0,001$ ).

A Figura 19 compara as percentagens das amostras de leite materno segundo o número de OC presentes na pesquisa de Beretta (1991) e na pesquisa atual.

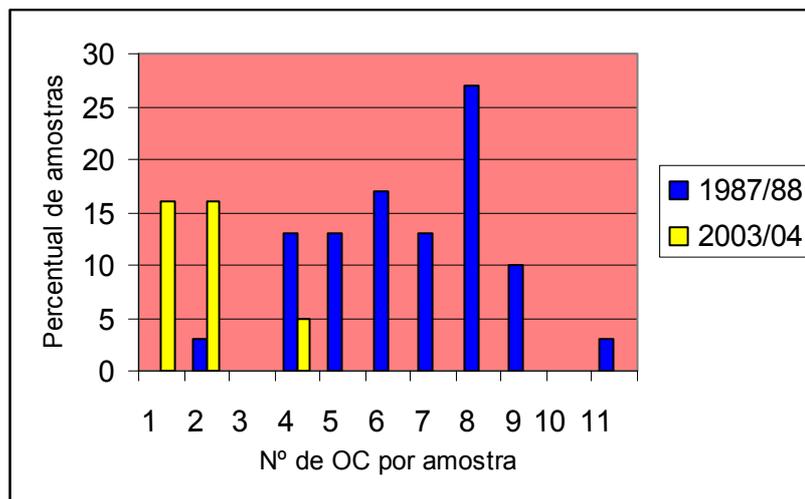


Figura 19: Comparação entre as percentagens das amostras de leite materno segundo o nº de OC presentes na pesquisa de Beretta (1991) e na pesquisa atual.

Comparando-se o número de OC encontrados por amostra de leite materno nas duas pesquisas verifica-se que, enquanto em 1987/88 foram encontrados até 11 OC por amostra, o máximo de OC presentes em uma mesma amostra em 2003/04

foi de 4 OC. A quantidade de OC por amostra, em 2003/04, foi nitidamente menor do que em 1987/88.

### 5.3 Sangue

Conforme descrito em Material e Métodos, o material sangue foi colhido em cinco localidades diferentes. Segue-se uma tabela com os dados quanto ao número de indivíduos de cada grupo, seu percentual sobre o número total de amostras da pesquisa com sangue, sexo, idades e pesos médios por grupo, e informação sobre contato com pesticidas (sim/não), atividade (agrícola/não agrícola) e relação positividade/negatividade nos resultados das análises de sangue.

A Tabela 29 relaciona, para os grupos amostrais das análises de sangue, as percentagens para sexo, as médias de idade e peso, as informações sobre contato com pesticidas (sim/não) e atividade (agrícola/não agrícola) e as suas relações para positividade/negatividade das amostras.

**Tabela 29 – Sexo, idade, peso, contato (sim/não), atividade (agrícola/não agrícola) e relação positividade/negatividade para os grupos amostrais das análises de sangue**

Localidade	n	%	Sexo (masc)	Idade (anos)	Peso (kg)	Contato (sim)	Atividade (agrícola)	Resultado Positivo n/%
Porto Alegre	20	16%	12 (60%)	35 ± 10,1	71 ±14,0	0	0	0%
Pelotas	26	21%	18 (69%)	31 ± 10,9	75 ±13,5	3 (12%)	2 (8%)	0%
Passo Fundo	30	25%	22 (73%)	48 ± 18,5	67 ± 9,1	28 (93%)	26 (87%)	1 (3%)
Não-Me-Toque	32	26%	30 (94%)	51 ± 12	81 ±10,7	32 (100%)	32 (100%)	2 (6%)
Aceguá	14	11%	11* (79%)	46 ** ± 10,5	78 ±15,5	11 (79%)	10 (71%)	5 (36%)
Total	122	100%	92 (75%)			74 (61%)	70 (57%)	8 (7%)

\* Um sexo não informado.

\*\* Duas idades ignoradas.

Foi feita a análise estatística das características dos grupos entre si, quanto a sexo, idade, peso, atividade agrícola ou não, possível contato com agrotóxicos, e hábitos alimentares e de fumo. Foi usado o Teste de Tukey.

Foram encontradas diferenças significativas entre os pesos do grupo de Não-Me-Toque e Passo Fundo ( $p = 0,002$ ).

Para a idade, os grupos de Porto Alegre e Pelotas eram mais jovens do que os de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Aceguá.

No quesito contato (sim/não), foi encontrada uma diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre os indivíduos do grupo de Porto Alegre e Pelotas e do grupo de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Aceguá. A implicação desta diferença será discutida ao longo do texto.

Também o hábito de fumar (sim/não) apresentou diferença entre os grupos, ( $p = 0,028$ ) porém, para este quesito, o número total de análises positivas foi insuficiente para que pudesse ser estabelecida uma correlação. Da mesma maneira, para a avaliação das diferenças no consumo de verduras ( $p = 0,004$ ), ovos ( $p < 0,001$ ), leite ( $p < 0,001$ ) e consumo de álcool ( $p < 0,001$ ), o número total de análises positivas foi insuficiente para que pudesse ser estabelecida uma correlação. Para estes testes usou-se o Qui-Quadrado. Não foi possível vincular as diferenças identificadas, com os níveis de OC encontrados nos resultados analíticos.

### 5.3.1 Resultados das análises cromatográficas

O histograma da Figura 20 mostra a relação positividade/negatividade nos 5 grupos nos quais foi colhido sangue.

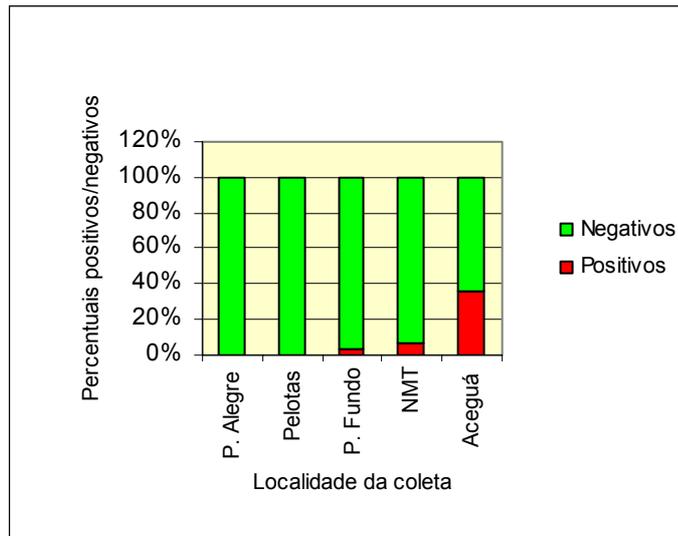


Figura 20: Relação positividade/negatividade nas amostras de sangue, por grupo.

Nos grupos de Porto Alegre e Pelotas, todas as análises foram negativas. Em Passo Fundo, uma amostra foi positiva (3%), em Não-Me-Toque duas amostras (6%) e em Aceguá, 5 amostras foram positivas (35%).

O gráfico da Figura 21 mostra a relação entre as amostras de sangue positivas e negativas.

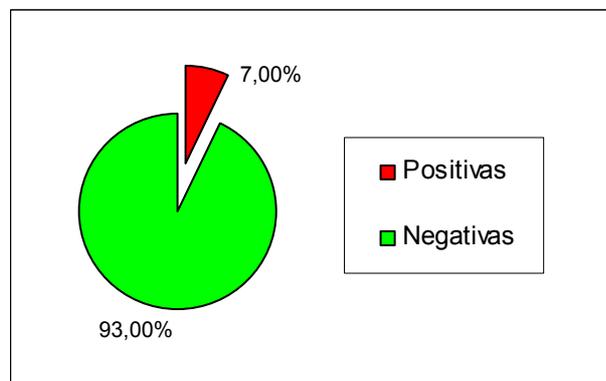


Figura 21: Relação positividade/negatividade nas amostras de sangue dos 5 grupos (n = 122).

Verifica-se que 93% das amostras de sangue **não** apresentou nenhum OC e 7% do total de amostras apresentou algum tipo de OC.

O grupo de Porto Alegre é composto exclusivamente por residentes em zona urbana, sem contato com agrotóxicos e no de Pelotas 2 indivíduos tinham atividade agrícola.

Destaca-se que nos grupos de Porto Alegre e Pelotas, em nenhuma das análises foram detectados OC, dentro dos limites de detecção do método.

5.3.1.1 *A seguir são discutidos os resultados encontrados nas análises de sangue dos grupos de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Aceguá.*

A Tabela 29 mostra a relação dos OC encontrados em sangue nos grupos de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Aceguá, com as respectivas dosagens, idades e atividades dos indivíduos.

**Tabela 29 – Relação dos OC encontrados em sangue nos grupos de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Aceguá, com respectivas dosagens, idades e atividades dos indivíduos.**

**(I.d.= 0,010 µg/L)**

Grupo	Idade	Atividade	<i>p,p'</i> DDE	HCB	Mirex	Lindane
Passo Fundo ( n = 32) (µg/L)	63	agricultor	n.d.	n.d.	n.d.	0,019 *
Não-Me-Toque (n = 30) (µg/L)	44	agricultor	0,0053	n.d.	n.d.	n.d.
	47	agricultor	0,0053	n.d.	n.d.	n.d.
Aceguá (n = 14) (µg/L)	40	agricultor	0,60	0,04	0,2	n.d.
	42	agricultor	0,30	0,07	1,2	n.d.
	42	ass.social	n.d.	n.d.	0,04	n.d.
	45	agricultor	0,09	n.d.	0,05	n.d.
	70	agricultor	n.d.	0,02	0,25	n.d.
Média (n = 122)			0,013	0,006	0,019	n.d.

\* Lindane foi detectado apenas em uma amostra.

São apresentados exclusivamente os OC encontrados em pelo menos uma amostra.

Em nossas análises de sangue **não** foram encontrados:  $\alpha$ -HCH; Aldrin; Oxiclordane; Heptacloro; Heptacloro epóxido; Transnonacloro; Dieldrin; *o,p'*DDD; Endrin; *o,p'*DDT; *p,p'*DDD e *p,p'*Metoxicloro.

a) OC encontrados no sangue e idade

O grupo de Passo Fundo, constituído por 30 indivíduos, com idade mínima de 14 e máxima de 75 anos, apresentou apenas uma amostra com 1 OC ( $\gamma$ -HCH), na dosagem de 0,019 µg/L.

Esta amostra corresponde a um homem com 63 anos de idade, residente em área rural, que sempre trabalhou na agricultura.

O grupo de Não-Me-Toque, constituído por 32 indivíduos, de idade mínima de 27 e máxima de 74 anos, apresentou apenas o OC *p,p'*DDE, em duas amostras,

ambas na dosagem de 0,0053 µg/L. Ambas amostras foram colhidas de indivíduos do sexo masculino, agricultores, um com 44 anos e outro com 47 anos.

O grupo de Aceguá, constituído por 14 indivíduos, de idade mínima de 32 e máxima de 70 anos (duas idades ignoradas), apresentaram cinco amostras positivas. Foram encontrados: Mirex em cinco amostras, *p,p'*DDE em três amostras e HCB em três amostras.

Verifica-se que as idades dos indivíduos que apresentaram OC no sangue situam-se entre 40 e 70 anos. Paradoxalmente, o indivíduo de 70 anos, do grupo de Aceguá, não apresentava *p,p'*DDE, o que não é esperado, pois este metabólito do DDT é dos mais persistentes (ROGAN e RAGAN, 1994).

Abaixo da faixa dos 40 anos, não foram encontrados OC nas amostras de sangue. Este achado sugere que, neste grupo, não tenha havido exposição recente aos OC que compõem o *pool* das análises.

#### b) OC e sexo do indivíduo

Sazaki e outros (1991) apud Pellini (1991) encontraram uma média de *p,p'*DDE maior para mulheres do que para homens, no Japão. Pellini (1997), nas amostras de São Jerônimo, encontrou um valor médio maior de *p,p'*DDE para mulheres (2,75 ng/mL) do que para homens (2,09 ng/mL). Zumbado e outros (2004) encontram, em populações das Ilhas Canárias, na Espanha, diferenças estatisticamente significativas para os níveis de *p,p'*DDE, sendo as dosagens das mulheres mais elevadas que as dos homens.

Conforme visto no Capítulo 3 (Revisão da Literatura), a metabolização e ação dos OC em geral têm expressão na rota dos hormônios sexuais, o que poderia ser a explicação para as diferenças encontradas por estes autores.

Em nosso material, todas as amostras que apresentaram *p,p'*DDE correspondem a indivíduos do sexo masculino.

Foi detectado HCB em três amostras do grupo de Aceguá, de agricultores do sexo masculino, com 40, 42 e 70 anos. Não foi detectado HCB nos demais grupos.

Santos Filho e outros (2003) encontram também para o HCB níveis mais elevados em mulheres do que em homens. Pellini (1997) não encontra relação entre

sexo e níveis de HCB. Em nosso material, todas as amostras que apresentaram HCB correspondem a indivíduos do sexo masculino.

c) OC no sangue e atividade:

No grupo de Passo Fundo, 87% dos indivíduos informaram ter atividade agrícola.

No grupo de Não-Me-Toque, 100% dos indivíduos informaram ser agricultores ligados ao sistema cooperativo da Cotrijal, cooperativa com intensa atividade organizacional e educativa.

O grupo de Aceguá é constituído em 77% por agricultores, moradores no distrito de Colônia Nova, interior do município, e apresentou a percentagem mais alta de amostras positivas e as dosagens mais elevadas.

A Figura 22 mostra uma comparação entre positividade/negatividade para OC nas amostras de sangue dos grupos de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Aceguá e atividade (agrícola/não agrícola).

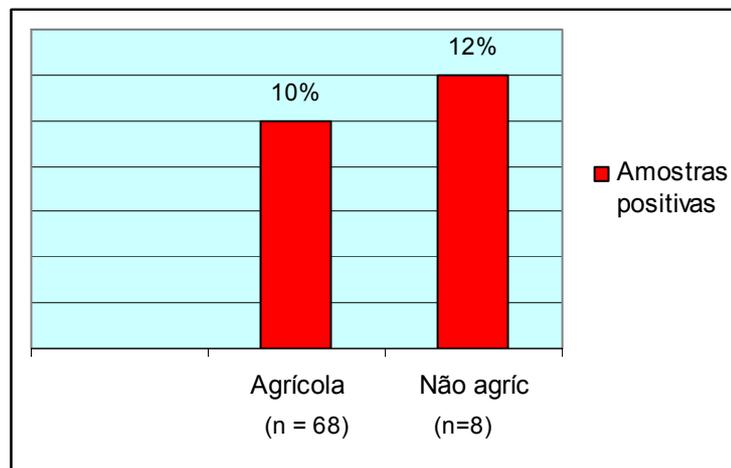


Figura 22: Relação positividade/negatividade e atividade agrícola e não-agrícola para as amostras de sangue de Passo Fundo, Não-Me-Toque e Selbach (n = 76)

O gráfico da Figura 22 mostra a comparação entre o percentual de amostras positivas (10%) nos indivíduos que informaram ter atividade agrícola (n = 68), com o percentual de amostras positivas (12%) nos indivíduos que informaram não ter atividade agrícola (n = 8).

Foi encontrada uma incidência maior de amostras de sangue positivas nos indivíduos que informaram não ter atividade agrícola do que nos que informaram ter atividade agrícola.

Foi aplicado o Teste Exato de Fisher, que mostrou haver uma diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre os dois grupos.

Verifica-se que, nesta população, não ter atividade agrícola não foi determinante a que os indivíduos não apresentassem OC em seus organismos. Devem estar atuando outras fontes de exposição, além da exposição direta aos agrotóxicos pela atividade,

Das amostras positivas, a única de não-agricultor apresentou Mirex (0,04  $\mu\text{g/L}$ ).

#### d) OC e informação sobre pesticidas

O número de amostras positivas foi bastante baixo (oito - 7%), o que prejudica uma avaliação mais detalhada de possíveis relações entre positividade/negatividade e informação sobre pesticidas.

A falta de conhecimento sobre as substâncias químicas empregadas, no entanto, foi fortemente evidenciada no momento do preenchimento dos questionários. A maioria dos entrevistados citava os produtos empregados pelo seu uso, freqüentemente não sabendo o nome comercial e praticamente sempre ignorando a formulação química.

#### e) OC no sangue e mal-formações fetais

A presença de OC no sangue é relacionada, na literatura, com mal-formações fetais (TOPPARI, KALEVA, VIRTANEN, 2001; WEIDNER e outros, 1998). No grupo de Passo Fundo colhemos sangue da mãe de uma criança com severas mal-formações. Não foram detectados OC em seu sangue.

### 5.3.2 Discussão da comparação dos resultados resultados atuais para sangue, com os resultados de Pellini (1997)

A presente dissertação compara os resultados atuais com os obtidos em pesquisa realizada por Pellini (1997) na cidade de São Jerônimo.

Entendemos que os grupos amostrais da pesquisa de Pellini (1997) e da presente pesquisa não são homogêneos. No entanto, se tomarmos os resultados obtidos na população de São Jerônimo e os cotejarmos com os resultados da presente dissertação, verificaremos alguns dados interessantes, convidando à discussão. Há um intervalo de nove anos entre as duas pesquisas.

**Naquela pesquisa**, o *pool* empregado continha os seguintes OC: HCB;  $\alpha$ -HCH;  $\beta$ -HCH;  $\gamma$ -HCH (Lindane); Heptacloro; Aldrin; Oxiclordane; Heptacloro epóxido; Transnonacloro; *p,p'*DDE; Dieldrin; *o,p'*DDD; Endrin; *o,p'*DDT; *p,p'*DDD; *p,p'*DDT; Mirex; *p,p'*Metoxicloro.

**Na pesquisa atual**, o *pool* empregado contém: HCB;  $\alpha$ -HCH;  $\gamma$ -HCH (Lindane); Aldrin; Oxiclordane; Heptacloro; Heptacloro epóxido; Transnonaclor; *p,p'*DDE; Dieldrin; *o,p'*DDD; Endrin; *o,p'*DDT; *p,p'*DDD; *p,p'*DDT; Mirex; *p,p'*Metoxiclor.

Verifica-se, como única diferença entre os dois *pools*, que o *pool* atual não contém  $\beta$ -HCH.

A Tabela 31 mostra o percentual do sexo masculino, as idades médias, o peso médio e o percentual de atividade agrícola do grupo amostral de Pellini (1997) e da presente pesquisa.

**Tabela 31 – Comparação entre as variáveis sexo, idade, peso, atividade agrícola (sim/não) para sangue, da pesquisa de Pellini (1997) e da pesquisa atual.**

Pesquisa	Pellini (1997) n = 121	Pesquisa atual (2003/04) n = 122	Probabilidade estatística
Sexo (masc)	54 (45%)	92 (75%)	< 0,001*
Idade (média em anos)	39,17	42,45 ± 15,32	= 0,096 **
Peso (média em kg)	60,07	75,35 ± 13,17	< 0,001**
Atividade agrícola (sim)	14 (12%)	68 (56%)	< 0,001*

\* Teste Exato de Fisher

\*\* Teste t de Student

O grupo amostral de Pellini (1997) é centrado em uma única localidade, São Jerônimo, enquanto nosso grupo amostral é composto de residentes em áreas urbanas e rurais. Na amostra atual há um contingente significativamente maior de indivíduos do sexo masculino ( $p < 0,001$ ) e de agricultores ( $p < 0,001$ ). As idades não apresentaram diferenças significativas ( $p = 0,096$ ). Os pesos foram levemente mais altos na nossa amostra ( $p < 0,001$ ).

A Tabela 32 mostra os resultados das análises de sangue de Pellini (1997) e os resultados atuais, ambos em ppb.

**Tabela 32 – Resultados das análises de Pellini (1997) e resultados atuais, em sangue, em  $\mu\text{g/L}$**

OC	Data da coleta 1994 (n = 121)			Data da coleta 2003/04 (n=122)		
	Amostras positivas	Dosagem máxima ( $\mu\text{g/L}$ )	Médias ( $\mu\text{g/L}$ )	Amostras positivas	Dosagem máxima ( $\mu\text{g/L}$ )	Médias ( $\mu\text{g/L}$ )
HCB	98	5,70	1,34 $\pm$ 1,22	3	0,07	0,006
$\alpha$ - HCH	26	3,94	1,17 $\pm$ 0,8989	n.d.	-	
$\beta$ - HCH	75	10,10	2,75 $\pm$ 2,2122	*	*	
$\gamma$ - HCH	7	1,95	0,95 $\pm$ 0,568	1	0,019	**
Aldrin	n.d.	-	-	n.d.	-	
Oxiclordane	20	2,94	1,14 $\pm$ 0,8308	n.d.	-	
Heptacloro	n.d.	-	-	n.d.	-	
Heptacloro-epóxido	6	0,91	0,61 $\pm$ 0,3265	n.d.	-	
Transnonacloro	n.d.	-	-	n.d.	-	
<i>p,p'</i> DDE	77	19,20	2,54 $\pm$ 3,23	5	0,60	0,013
Dieldrin	2	1,80	1,27 $\pm$ 0,757	n.d.	-	
<i>o,p'</i> DDD	n.d.	-	-	n.d.	-	
Endrin	2	13,93	10,79 $\pm$ 4,44	n.d.	-	
<i>o,p'</i> DDT	1	3,19	-	n.d.	-	
<i>p,p'</i> DDD	n.d.	-	-	n.d.	-	
<i>p,p'</i> DDT	4	1,08	0,94 $\pm$ 0,4849	n.d.	-	
Mirex	2	2,05	1,18 $\pm$ 1,24	5	1,20	0,019
<i>p,p'</i> Metoxicloro	n.d.	-	-	n.d.	-	

\*  $\beta$ - HCH não constava do *pool* atual

\*\* Uma única dosagem

Em **ambas pesquisas** foram detectados: *p,p'*DDE, HCB, Mirex, Lindane;

**OC presentes apenas** em 1987/88:  $\alpha$ - HCH,  $\beta$ - HCH, Heptacloro epóxido, Dieldrin, *p,p'*DDT, Oxiclordane, Endrin, *o,p'*DDT:

**OC ausentes em ambas pesquisas:** Aldrin, Transnonacloro, Heptacloro, *p,p'*DDD, *o,p'*DDD, Metoxicloro

**Nenhum** dos OC do *pool* foi detectado apenas na pesquisa atual.

Na Tabela 33 são destacados os OC encontrados em ambas pesquisas, resultados em  $\mu\text{g/L}$ .

**Tabela 33 – Resultados das análises dos OC que foram detectados na pesquisa de Pellini (1997) e na pesquisa atual, mostrando nº de amostras positivas, dosagem máxima, média e a probabilidade estatística por OC.**

OC	Data da coleta 1994 (n = 121)			Data da coleta 2003/04 (n=122)			Probabilidade estatística *
	Amostras positivas	Dosagem máxima ( $\mu\text{g/L}$ )	Médias ( $\mu\text{g/L}$ )	Amostras positivas	Dosagem máxima ( $\mu\text{g/L}$ )	Médias ( $\mu\text{g/L}$ )	
HCB	98	5,70	1,34 $\pm$ 1,22	3	0,07	0,006	$p < 0,001$
$\gamma$ – HCH	7	1,95	0,95 $\pm$ 0,568	1	0,019	**	dosagem única
<i>p,p'</i> DDE	77	19,20	2,54 $\pm$ 3,23	5	0,60	0,013	$p < 0,001$
Mirex	2	2,05	1,18 $\pm$ 1,24	5	1,20	0,019	

\* Teste Exato de Fisher

Com exceção do Mirex que, na pesquisa atual, foi encontrado em cinco indivíduos e na pesquisa de Pellini (1997) foi encontrado em apenas dois indivíduos, os demais OC tiveram uma incidência muito maior em 1994, ano da coleta do material, assim como as dosagens encontradas foram mais elevadas.

Nas Figuras 23 e 24 são comparados os resultados do total de análises realizadas em cada pesquisa, lembrando que cada amostra é examinada para um *pool* de OC, o que vem a ser 18 OC para as amostras de Pellini (1997) e 17 OC para a pesquisa atual.

A Figura 23 mostra o gráfico da relação de positividade/negatividade para o total das análises realizadas por Pellini (1997).

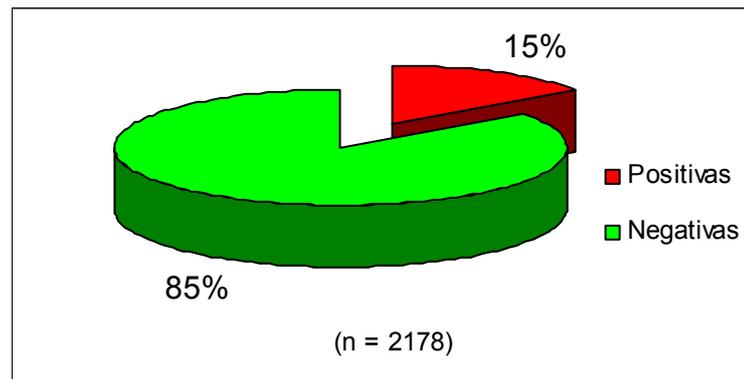


Figura 23: Relação positividade/negatividade nas análises de sangue de Pellini (1997)

Em 2178 análises realizadas, foram encontradas 320 análises positivas (15%).

A Figura 24 mostra o gráfico da relação positividade/negatividade das amostras da pesquisa atual.

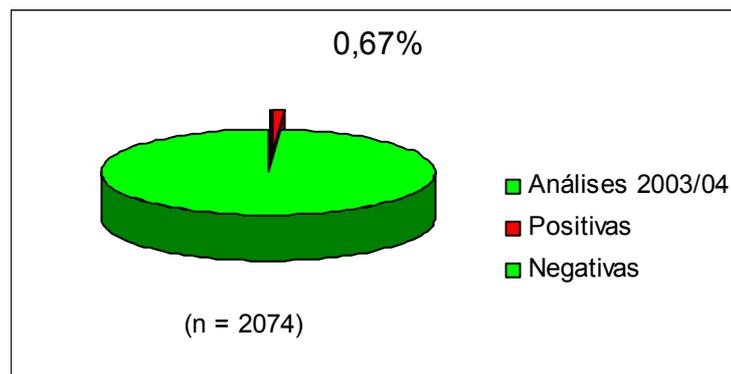


Figura 24: Relação positividade/negatividade nas análises da pesquisa atual (n =122)

Foram encontradas 14 análises positivas (0,67%).

A percentagem de análises positivas em Pellini (1997) foi de 15%, enquanto a percentagem de análises positivas em 2003/04 foi de 0,67%, o que mostra uma nítida diminuição na presença de OC nas amostras atuais.

Foi aplicado o Teste Exato de Fisher para verificar se este resultado poderia ser devido ao acaso e encontrado um  $p < 0,001$ .

Verifica-se que tanto o número total de OC encontrados, como os níveis de OC detectados são significativamente menores nas dosagens atuais ( $p < 0,001$ ).

Cabe destacar que, entre os indivíduos da amostra de Pellini (1997), sobre um total de 121 pessoas, havia 14 indivíduos de profissão agrícola e na amostra atual são 70 indivíduos. Mesmo sendo a população da pesquisa de Pellini (1997) predominantemente não agrícola, ainda assim a incidência de OC foi

significativamente maior. Também a proporção de indivíduos do sexo masculino foi menor na amostra de Pellini (1997), 45%, para 75% de indivíduos do sexo masculino na pesquisa atual.

Destaca-se que nas populações urbanas amostradas (Porto Alegre e Pelotas) não foram detectados OC no sangue.

Estes dados mostram uma nítida diminuição na incidência de OC na população amostrada atual, em relação aos níveis detectados na população de São Jerônimo, em 1994.

## **5.4 Considerações finais**

Na presente pesquisa, fizemos análises laboratoriais para pesquisa de OC em três tecidos humanos: sangue, leite materno e tecido adiposo. Para cada tecido, foram formados dois grupos: um urbano e um grupo composto por indivíduos que residem em regiões com intensa atividade agrícola.

Para os três tecidos examinados, todas as amostras colhidas nas áreas urbanas foram negativas.

Para as amostras colhidas nas áreas agrícolas, nenhum grupo foi totalmente negativo.

### **5.4.1 Percentual de positividade dos tecidos examinados**

A Figura 25 mostra os percentuais de positividade para cada um dos tecidos examinados

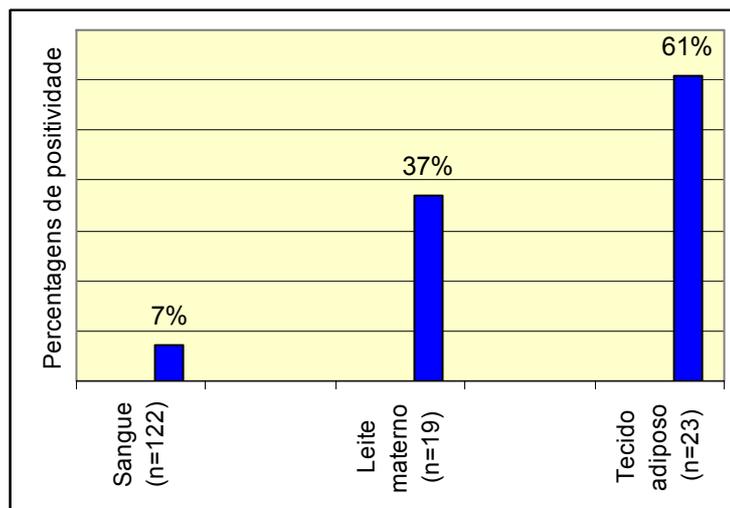


Figura 25: Comparação das positivities para os tecidos examinados.

Para sangue, foi encontrada uma positividade de 7%, para leite materno, 37%, e para tecido adiposo, 61%.

A Figura 26 mostra os percentuais de positividade para os tecidos provenientes de áreas agrícolas.

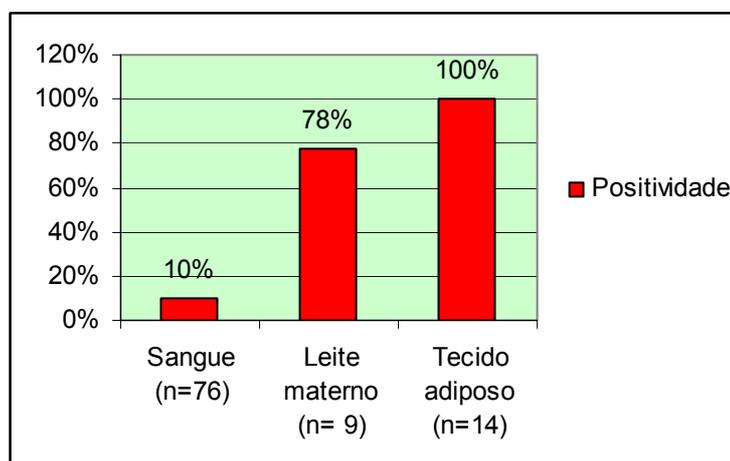


Figura 26: O histograma mostra os percentuais de positividade para os tecidos provenientes de áreas agrícolas.

Verifica-se que no sangue, se tomarmos apenas os grupos residentes em áreas agrícolas, o percentual de amostras positivas é de 10%, enquanto no leite materno a positividade é de 78% e no tecido adiposo é de 100%. Todas as amostras

de tecido adiposo colhidas em áreas agrícolas foram positivas para pelo menos um OC.

Conforme discutido no Capítulo 3 (Revisão Bibliográfica), quando ocorre exposição aos OC, estes são metabolizados e acumulados no tecido adiposo.

A amamentação é um processo de mobilização das gorduras do organismo materno. Os OC acumulados no tecido adiposo são transportados para o leite. Seus níveis são influenciados por diversos fatores e uma incidência de 78% de amostras positivas sugere forte exposição aos OC para as lactantes de Não-Me-Toque.

#### 5.4.2 Níveis de OC nos tecidos examinados

Os diferentes grupos não são formados pelos mesmos indivíduos. No entanto, comparando entre si as médias encontradas para aqueles OC que foram detectados em pelo menos dois tecidos, uma tendência pode ser identificada.

A Tabela 34 mostra a comparação das médias dos OC encontrados em no mínimo dois tecidos. Resultados expressos em  $\mu\text{g/g}$ .

**Tabela 34 – Comparação das médias dos OC encontrados em no mínimo dois tecidos. Resultados expressos em  $\mu\text{g/g}$ .**

OC	Sangue n = 122 médias	Leite Materno n = 19 médias	Tecido adiposo n = 23 médias
<i>p,p'</i> DDE	0,000013	0,53	12,04
Heptacloro	n.d.	0,126	0,357
Oxiclordane	n.d.	0,686	0,915
Heptacloro epóxido	n.d.	0,596	0,224
HCB	0,000006	n.d.	0,07

Apesar de que os três grupos não sejam formados pelos mesmos indivíduos, pode-se perceber uma tendência no sentido de os níveis dos OC no sangue serem

os mais baixos e os níveis no tecido adiposo serem consideravelmente mais elevados do que nos outros dois tecidos.

Apenas o *p,p'* DDE foi encontrado nos três tecidos.

5.4.3 Resumo da comparação dos resultados da presente pesquisa com os resultados de Beretta (1991) para leite materno e tecido adiposo, e Pellini (1997) para sangue.

Comparando os resultados atuais com os de Beretta (1991) para leite materno e tecido adiposo, e de Pellini (1997) para sangue, verifica-se que:

**OC encontrados em todas as pesquisas:** *p,p'* DDE .

**OC não encontrados em nenhuma pesquisa:** Aldrin, Transnonacloro e *p,p'*Metoxicloro

Os demais OC tiveram uma **presença inconstante**.

Com exceção do Oxiclordane, que foi detectado por nós no tecido adiposo, mas não por Beretta (1991), todos os demais OC encontrados em nossa pesquisa foram também encontrados nas pesquisas de Pellini (1997) e Beretta (1991).

O achado para o *p,p'*DDE confirma os dados da literatura sobre a persistência deste metabólito.

A Figura 27 mostra a relação de positividade entre as análises atuais e as análises de Pellini (1997) para sangue e de Beretta (1991) para leite materno e tecido adiposo.

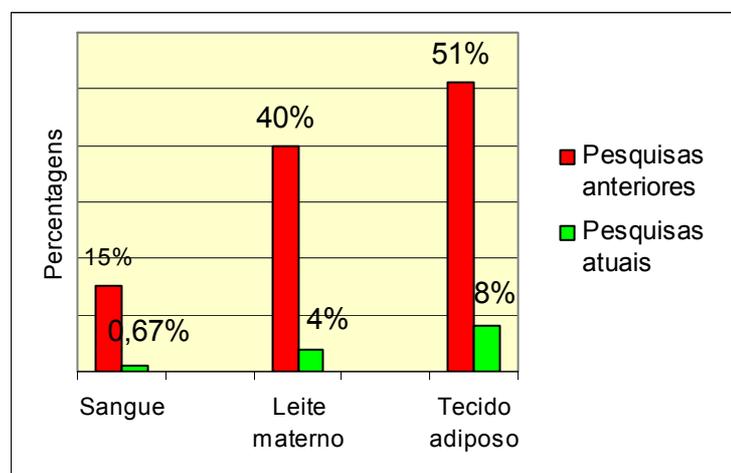


Figura 27: Relação de positividade entre as análises atuais e as análises de Pellini (1997) para sangue e de Beretta (1991) para leite materno e tecido adiposo

Enquanto para sangue a positividade baixou de 15% para 0,67%, em leite materno a relação é de 40% para 4%. Em tecido adiposo a diminuição foi de 51% para 8%.

Cabe ressaltar que estas proporções são estabelecidas sobre o total de análises realizadas em cada pesquisa.

Como foi destacado em vários momentos ao longo do texto, todas as análises atuais em Porto Alegre, tanto de sangue, como de leite materno e tecido adiposo, bem como as análises de sangue de Pelotas, foram negativas.

A Tabela 35 mostra uma comparação entre as médias encontradas em pelo menos dois tecidos na pesquisa atual, comparadas com as médias correspondentes nas pesquisas de Beretta (1991) e Pellini (1997).

Tabela 35 – Médias dos OC ( $\mu\text{g/g}$ ) encontrados em pelo menos dois tecidos na pesquisa atual, comparadas com as médias correspondentes nas pesquisas de Beretta (1994) e Pellini (1997)

OC	Sangue Médias		Leite Materno médias		Tecido adiposo médias	
	1994 n = 121	2003/04 n = 122	1987/88 n = 30	2003/04 n = 19	1987/88 n = 30	2003/04 n = 23
p,p'DDE	0,0025	0,000013	2,53	0,53	2,83	12,04
Heptacloro epóxido	0,00061	n.d.	0,02	0,59	0,02	0,224
HCB	0,0013	0,000006	0,02	n.d.	0,02	0,007

Em sangue, as dosagens atuais foram consideravelmente inferiores às dosagens encontradas por Pellini (1994). Para leite materno, as dosagens foram variadas.

Os níveis atuais detectados em tecido adiposo foram mais elevados do que os encontrados por Beretta (1991), o que pode ser devido a que as amostras de Beretta foram colhidas em região urbana, e as atuais são de residentes em áreas agrícolas.

## 6 CONCLUSÕES

- ✚ A frequência de detecção e os níveis de OC diminuíram consideravelmente entre as pesquisas atuais e as pesquisas anteriores usadas para comparação, nas amostras de sangue e leite materno. A frequência de detecção diminuiu também para as amostras de tecido adiposo. (Intervalo de 16 anos para as pesquisas de leite materno e tecido adiposo; nove anos para a pesquisa de sangue).
- ✚ Nas áreas urbanas pesquisadas, todas as amostras dos três tipos de tecido foram negativas.
- ✚ Nas amostras coletadas de indivíduos residentes em áreas agrícolas, no Rio Grande do Sul, foram detectados OC em todos os tecidos pesquisados, principalmente no tecido adiposo.
- ✚ Não foi possível vincular hábitos alimentares com níveis de OC nos resultados analíticos atuais. As respostas dadas no questionário quanto a contato/não contato com pesticidas e quanto à atividade agrícola/não agrícola não tiveram relação com a positividade ou negatividade das amostras.
- ✚ Não foi possível vincular idade, sexo, atividade e hábitos alimentares com as diferenças encontradas na comparação entre os resultados atuais e os resultados obtidos por Beretta (1991) e Pellini (1997).

- ✚ Em nosso levantamento, os dados foram sugestivos de uma maior incidência de OC em indivíduos mais idosos.
  
- ✚ Nos resultados para tecido adiposo, foi verificada a presença de níveis elevados de *p,p'*DDE em um caso de câncer de mama.
  
- ✚ Nos resultados para leite materno, foram detectados quatro OC na amostra de leite de uma mãe cujo filho apresentava uma malformação (hipospádia).
  
- ✚ Parece-nos que estudos epidemiológicos baseados na análise cromatográfica de resíduos OC em tecidos humanos sejam realizáveis em nosso meio, constituindo-se, em nosso ver, o instrumento adequado para a compreensão de seus possíveis impactos à saúde.

## **7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS**

- a) Dar continuidade às análises realizadas, visando à obtenção de dados mais abrangentes quanto à presença de OC na população do Rio Grande do Sul;
- b) propor a implementação de programas de levantamentos epidemiológicos visando relacionar a presença/ausência de OC na população com as patologias que lhes são atribuídas, principalmente em situações de impactos regionais ou específicos;
- c) propor a implementação de programas efetivos de levantamento de impacto ambiental nas diversas culturas do Estado, com análises de qualidade de água, solo e vida silvestre;
- d) propor a implementação de políticas governamentais que viabilizem a reconversão da agricultura embasada no uso de insumos químicos, em uma agricultura de base ecológica;
- e) usar os dados da pesquisa para conscientizar os agricultores da necessidade do uso de EPI e do manuseio adequado dos agrotóxicos.

## REFERÊNCIAS

AKRÉ, J. **Alimentação infantil**: bases fisiológicas. São Paulo: IBFAN Brasil, OMS e UNICEF, 1989.

ALAWI, M. A.; TAMINI, S.; JAGHABIR, M. Storage of organochlorine pesticides in human adipose tissues of Jordanian males and females **Chemosphere**, Amsterdam, v. 38, n.12, p. 2965-2873, 1999.

ALBERT, Lilia A. *et al.* **Los plaguicidas y sus efectos en el ambiente y la salud**. [Ciudad de México]: Centro de Ecodesarrollo, 1990.

ALBERTS, Bruce. *et al.* **Biologia molecular da célula**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. 1294 p.

ALLEN, Ruth H. Breast cancer and pesticides in Hawaii: the need for further study. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 105, p. 679-683, Apr. 1997. Suppl. 3.

ALMEIDA, João Aparício Guerra. A rede sociobiológica desenhada pelo leite humano. *In*: \_\_\_\_\_. **Amamentação**: um híbrido natureza-cultura. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1999. 119p.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 108, n. 3, p. 776-789, Sept. 2001.

ANTONUCCI, Gilmara Ausech; CÓLUS, Ilce Mara de Syllos. Chromosomal aberrations analysis in a Brazilian population exposed to pesticides. **Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis**, Hoboken, v. 20, n.5, p. 265-272, 2000.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. **Official methods of analysis of the association of official chemists**. 13. ed. Washington: Association of Official Analytical Chemists, 1975. Item 29012c.

AXMON A. *et al.* Altered menstrual cycles in women with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds **Chemosphere**, v. 56, p. 813-819, 2004.

BARRETT, Julia R. Environmental links to early deliveries. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 2, p. A78-A79, Feb. 2002.

BEGOÑA BOTELLA *et al.* Exposure of woman to organochlorine pesticides in Southern Spain. **Environmental Research**, San Diego, v. 96; p. 34-40, 2004.

BELL, Erin M.; HERTZ-PICCIOTTO, Irva; BEAUMONT, James J. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. **Epidemiology**, Philadelphia, v. 12, n. 2, p. 148-156, Mar. 2001.

BERETTA, Magda. **Organoclorados em leite materno e tecido adiposo humano na cidade de Porto Alegre, RS – 1987/88**. 1991. 178f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1991.

BIGSBY, R. *et al.* Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 107, p. 613-618, Aug. 1999. Suppl. 4.

BONAVIGO, Leonir. **Intoxicações por agrotóxicos usados na agropecuária e forma de notificação dos intoxicados nos municípios da Região da Produção do Rio Grande do Sul**. 2003. 54f. Trabalho apresentado como requisito final para a conclusão do Curso de Pós-Graduação em Educação Ambiental (Especialização) – Instituto de Ciências Exatas e Geociências, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2003.

BOUWMAN, H.; BECKER, P. J.; SCHUTTE, C. H. J. Malaria control and longitudinal changes in levels of DDT and its metabolites in human serum from Kwazulu. **Bulletin of World Health Organization**, v. 72, n. 6, p. 921-930, 1994.

BRASIL. **Decreto nº 98.816**, de 11 de janeiro 1990. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Disponível em:

<<http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaTextoIntegral.action?id=110954>>.  
Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. **Decreto nº 4074**, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e da outras providências. Disponível em:  
<<http://www6.senado.gov.br/legislacao/detalhadocumento.action?id=234222>>.  
Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. **Decreto nº 99.274**, de 6 de junho de 1990. Regulamenta a Lei nº 6.902, de 27 de abril de 1981, e a Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981, que dispõem, respectivamente sobre a criação de Estações Ecológicas e Áreas de Proteção Ambiental e sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, e dá outras providências. Disponível em:  
<<http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaTextoIntegral.action?id=111352>>.  
Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. **Lei nº 6.938**, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.lei.adv.br/6938-81.htm>>. Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. **Lei nº 9.974**, de 6 de junho de 2000. Altera a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização a propaganda comercial a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Disponível em:  
<<http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaTextoIntegral.action?id=217082>>.  
Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. **Lei nº 7.347**, de 24 de julho de 1985. Disciplina a ação civil pública de responsabilidade por danos causados ao meio-ambiente, ao consumidor, a bens e direitos de valor artístico, estético, histórico, turístico e paisagístico (VETADO) e dá outras providências. Disponível em:  
<<http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaTextoIntegral.action?id=106573>>.  
Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. **Lei nº 7.802**, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o

armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Disponível em: <<http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaTextIntegral.action?id=110310>>. Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. **Lei nº 10406**, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. Disponível em: <[http://www.mj.gov.br/sal/codigo\\_civil/indice.htm](http://www.mj.gov.br/sal/codigo_civil/indice.htm)>. Acesso em 15 mar. 2005.

BRASIL. Congresso. Câmara dos Deputados. **Projeto de Lei nº 4762**, de 16 de fevereiro de 2005. Proíbe os produtos agrotóxicos que têm como componentes ingredientes ativos pertencentes ao grupo químico organoclorado, sendo vedado seu emprego na agricultura, no tratamento de madeiras, ou em qualquer outra finalidade. Disponível em: <[http://www2.camara.gov.br/internet/proposicoes/chamadaExterna.html?link=http://www3.camara.gov.br/internet/sileg/prop\\_lista.asp?sigla=PL&Numero=4762&Ano=2005](http://www2.camara.gov.br/internet/proposicoes/chamadaExterna.html?link=http://www3.camara.gov.br/internet/sileg/prop_lista.asp?sigla=PL&Numero=4762&Ano=2005)>. Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. Ministério da Agricultura. **Portaria nº 329**, de 02 de setembro de 1985. Proíbe a comercialização, uso e distribuição de produtos agrotóxicos organoclorados destinados à agropecuária. Disponível em: <[http://www.agrolink.com.br/transgenicos/pg\\_detalhe\\_legislacao.asp?cod=87](http://www.agrolink.com.br/transgenicos/pg_detalhe_legislacao.asp?cod=87)>. Acesso em: 15 mar. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196**, de 10 de outubro de 1996. [Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e a criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/res19696.htm>. Acesso em: 17 mar. 2005.

CAMPAGNA C. *et al.* Impaired maturation, fertilization, and embryonic development of Porcine Oocytes following exposure to an environmentally relevant organochlorine mixture. **Biology of Reproduction**, v. 65, n. 2, p. 554-560, Aug. 2001.

CLUB OF ROME, THE. **Declaration**. Disponível em: <<http://www.clubofrome.org/archive/declaration.php>>. Acesso em: 22 mar. 2005.

COCCO, Pierluigi, KAZEROUNI, Neely; ZAHM, Sheila Hoar. Cancer mortality and environmental exposure to DDE in the United States. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v.108, n. 1, p. 1-4, Jan. 2000.

COSTABEBER, Ijoni; ANGULO, Rosario; JODRAL, Manuela. Resíduos organoclorados en tejido adiposo mamario y su relación con el cáncer de mama. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, p. 506-514, out./dez. 2000.

CRUZ, Susana; Lino, Celeste; Silveira, Maria Irene. Evaluation of organochlorine pesticide residues in human serum from an urban and two rural populations in Portugal. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 317, n. 1-3, p. 23-35, 30 Dec. 2003.

DALE, W. E.; CURLEY, A.; CUETO, O. Hexane extractable chlorinated insecticides in human blood. **Life Sciences**, Amsterdam, v. 5, n. 1 p.47-54, 1966.

DALLAIRE, Frédéric *et al.* Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit Infants from Nunavik. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 112, n. 14, p. 1359-1364, Oct. 2004.

DANIELS, J. *et al.* Comparison of assessment methods for pesticide exposure in a case-control interview study. **American Journal of Epidemiology**, v. 153, n.12, p. 1227-1232, 2001.

DELGADO, I. F. *et al.* Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of Greater Metropolitan Rio de Janeiro. = Níveis séricos de pesticidas organoclorados e bifenilas policloradas em habitantes de área metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 519-524, mar./abr. 2002.

DEWAILLY, **Éric** *et al.* Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 107, n. 10, p. 823-828, Oct. 1999.

ELVERS, Barbara (Ed.) *et al.* **Ullmann's encyclopedia of Industrial Chemistry**. 5. ed. rev. Weinheim: VCH, 1989. Volume 14: Immobilizes Biocatalysts to Isoprene.

EZEDAN, Janine *et al.* Toxicogenomics of subchronic hexachlorobenzene exposure in brown Norway rats. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 112, n. 7, p. 782-791 May 2004.

FALCK JR., Frank *et al.* Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. **Archives of Environmental Health**, Lawrence, v. 47, n. 2, p. 143-146, 1992.

FEELEY, Mark M. Biomarkers for great lakes priority contaminants: halogenated aromatic hydrocarbons. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 103, p. 7-16, Dec. 1995. Suppl. 9.

FISHEN, Brandy E. Most unwanted: persistent organic pollutants. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 107, n. 1, p. A18-A23, Jan. 1999.

GÁLVAN-PORTILLO, M. *et al.* Food consumption and adipose tissue DDT levels in Mexican women **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 447-452 mar./abr. 2002.

GARABRANT, David H. *et al.* DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. **Journal of National Cancer Institute**, Oxford, v. 84, n. 10, p. 64-771, 1992.

GAUTHIER, M; GIRARD, D. Activation of human neutrophils by chlordane: induction of superoxide production and phagocytosis but not chemotaxis or apoptosis. **Human and Experimental Toxicology**, London, v. 20, p. 229-235, 2001.

GLADEN, Beth C.; ROGAN, W.J. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 119, n. 1, part 1, p. 58-63, July 1991.

\_\_\_\_\_. *et al.* Persistent organochlorine compounds and birth weight. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 13, n. 3, p. 151-157, Mar. 2003.

GLYNN, A. Wicklund; WILLET, L.B. Food frequency questionnaires as a measure of exposure to organochlorines in epidemiological studies. **Bulletin of the Ohio State University**. Research and Reviews: Dairy. Special Circular 163-99. Disponível em: <[http://ohioline.osu.edu/sc163/sc163\\_14.html](http://ohioline.osu.edu/sc163/sc163_14.html)>. Acesso em: 13 mar. 2005.

GOLDIN, José Roberto. **O princípio da precaução**. Disponível em: <<http://www.bioetica.ufrgs.br/precau/htm>>. Acesso em: 14 mar. 2005.

GUILLETTE, L. J. Jr. *et al.* Developmental abnormalities of gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile Alligators from contaminated and control lakes in Florida. **Environmental Health Perspective**, Pittsburgh, v. 102, n. 2, p. 680-688, 1994.

GUNNELL, D.; EDDLESTON, M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 32, p. 902-909, 2003.

HANSEN, Hugh *et al.* Public health challenges posed by chemical mixtures. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 106, p. 1271-1280, Dec. 1998. Suppl. 6.

HARRIS, C. A.; WOOLRIDGE, M. W.; HAY, A. W. M. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticide residues to breast milk. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 43, p. 243-256, 2001.

HAUSER, R. *et al.* Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 3, p. 229-233, Mar. 2002.

HENNIGEN, Mara Rubia. **Monitoramento de resíduos de pesticidas organoclorados e PCBs em bovinos, suínos e aves da região sul do Brasil**. 1992. 242f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1992.

HILLE, Bertil, **Ion channels of excitable membranes**. 3. ed. Sunderland: Sinauer, 2001. 722p.

HOUAISS, Antonio. **Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001. 1 CD-ROM.

HUTCHINSON, Thomas H.; BROWN, Rick; BRUGGER, Kristin E.; CAMPBELL, Pamela M.; HOLT, Martin; LÄNGE, Reinhard; MCCAHERON, Peter; TATTERSFIELD, Lisa J.; EGMOND Roger van: Ecological risk assessment of endocrine disruptors **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 108, n. 11, p. 1007-1014, Nov. 2000.

JARREL, John; GOCMEN, Ayhan. A review of human and sub-human primate toxicity of hexachlorobenzene. **Pure Applied Chemistry**, v. 72, n. 6, p. 1015-1021, 2000.

JOINT MEETING OF EXPERTS ON ENVIRONMENT PESTICIDE RESIDUES IN FOOD 2000 AND THE WHO CORE ASSESSMENT GROUP, 20-29, Sept. 2000, Geneva. **Pesticides residues in food: toxicological evaluations**. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr01.htm>>. Acesso em: 13 mar. 2005. p. 61-78. (WHO/PCS/01.3).

KAMRIN, Michael A. **Pesticide profiles: toxicity, environmental impact, and fate**. Boca Raton: CRC, 1997. 676p.

KANDEL Eric; SCHARTZ James Harris, JESSEL, Thomas M. (Ed.) **Fundamentos da Neurociência e do comportamento**. Rio de Janeiro: Prentice Hall do Brasil, 1997.

KANG, Youn-Seok *et al.* Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in human adipose tissue from Western Kyungnam, Korea. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 35, n. 10, p. 2107-2117, 1997.

KANNAN, Kuruntchachalam; *et al.* Persistent organochlorine residues in foodstuffs from Australia, Papua New Guinea and the Solomon Islands: contamination levels and human dietary exposure. **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 153, p. 29-49, 1994.

\_\_\_\_\_ *et al.* Persistent organochlorine residues in foodstuffs from India and their implications on human dietary exposure. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, Washington, v. 40, p. 518-524, 1992.

KELCE, William R. *et al.* Persistent DDT metabolite *p,p'*-DDE is a potent androgen receptor antagonist. **Nature**, v. 375, p. 581-585, 1995.

KESHAVA, Nagalakshmi; ONG, Tong-man. Occupational exposure to genotoxic agents. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 437, p. 175-194, 1999.

KLAASEN, C. D.; AMDUR, M. O.; DOUL, J. (Ed.). **Casarett and Doull's Toxicology**: the Basic science of poisons. 5. ed. New York: McGraw-Hill, 1996. 1111p.

KLEIN, D. *et al.* Cinetique d'élimination des composés organochlores au cours de la première semaine d'allaitement maternel. **Food and Chemical Toxicology**, Amsterdam, v. 24, n. 8, p. 869-873, Aug. 1985.

KRZYSTYNIAK, Krzysztof; TRYPHONAS, Helen; FOURNIER, M. Approaches to the evaluation of chemical-induced Immunotoxicity. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 103, p. 17-22, Dec. 1995. Suppl. 9.

LAKIND, Judy S.; BERLIN, Cheston M.; NAIMAN, Daniel Q. Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: what we need to learn from a breast milk monitoring program. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 109, n. 1, p. 75-88, Jan. 2001.

LARINI, Lourival. **Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1997.

LONGNECKER, M. P.; ROGAN, W. J.; LUCIER, G. The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and the PCBs (polychlorinated biphenyls) and an overview of chlorines in public health. **Annual Review of Public Health**, Palo Alto, v. 18, p. 211-244, 1997.

MACHADO, Paulo Affonso Leme. **Direito ambiental brasileiro**. 9. ed. rev. São Paulo: Malheiros, 2001. 1031p.

MARGALEF, Ramón. **Limnología**. Barcelona: Omega, 1983. 1010 p.

MARONI M.; FAIT, A. Health effects in man from long-term exposure to pesticides. **Toxicology**, Oxford, v. 78 p. 1-180, 1993.

MATHUR, Vibha *et al.* Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. **Environment International**, Amsterdam, v. 28, p. 331-336, 2002.

MCCONNACHIE; P. R.; ZAHALSKY, Arthur C. Immune alterations in humans exposed to the termiticide technical chlordane. **Archives of Environmental Health**, Lawrence, v. 47, n. 4, p. 295-297, July-Aug. 1992.

MENDES, J. J. Amaral. The endocrine disrupters: a major medical challenge. **Food and Chemical Toxicology**, Amsterdam, v. 40, p. 871-788, 2002.

MESQUITA, Agnes Soares de *et al.* Níveis de hexaclorobenzeno (HCB) no sangue e leite materno da população de Samaritá – São Vicente –SP 1989). *In:* Encontro Nacional de Analistas de Resíduos de Pesticidas, 13., 1989. São Paulo. **Relatório...** [São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 1989]. p. 80-84.

MOTTA, Valter T.; WAGNER, Mario Bernardes. **Bioestatística**. Caxias do Sul: EDUCS, 2003. 201 p.

MU, Xueyan; LEBLANC, G. Synergistic interaction of endocrine-disrupting chemicals: a model development using an ecdysone receptor antagonist and a hormone synthesis inhibitor. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 23, n. 4, p. 1085-1091, 2004.

NAIR, A.; PILLAI, M. K. K. Trends in ambient levels of DDT and HCH residues in humans and the environment of Dehli, India. **Science of the Total Environment**, v. 121, p. 145-57, 1992.

NEEDHAM, Larry L.; WANG, Richard Y. Analytic considerations for measuring environmental chemicals in breast milk. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 6, p. A317-A324, June 2002.

NORÉN, Koidu; MEIRONYTÉ, Daiva. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20–30 years. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 40, p. 1111-1123, 2000.

NUNES, M. V.; TAJARA, E. H. Efeitos tardios dos praguicidas organoclorados no homem. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 372-82, 1998.

OLIVEIRA, Maria Auxiliadora Garcia de; DORES, Eliana Freire Gaspar de Carvalho. Níveis de praguicidas organoclorados no leite materno de uma população de Cuiabá – Mato grosso. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, Curitiba, v.7, p. 77-89, jan./dez. 1998.

PASCHOAL, A. D. **Pragas, praguicidas e a crise ambiental**: problemas e soluções. Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas, 1974.

PELLINI, Graciema Formolo. **Avaliação dos níveis de pesticidas organoclorados em sangue humano da população de São Jerônimo-RS**. 1997. 68f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.

PERERA, F. P. *et al.* Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 107, p. 451-460, June 1999. Suppl 3.

PROCIANOY, Renato S.; SCHVARTSMAN, Samuel. Serum DDT levels in a urban non-occupationally exposed pediatric population (São Paulo, Brazil). **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 28, p. 308-309, Dec. 1982.

\_\_\_\_\_. Blood pesticide concentration in mothers and their newborn infants. **Acta Pædiatrica Scandinavia**, v. 70, p. 925-928, 1981.

PRONCZUK, Jenny *et al.* Global perspectives in breast milk contamination: infectious and toxic hazards. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, p. A349 – A351, June 2002.

REPETTO, Robert; BALIGA, Sanjay S. **Pesticides and the immune system: the public health risks**. [Washington: World Resources Institute], 1996. 103p.

REYNOLDS, Peggy *et al.* Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecological study in California. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 3, p. 319-324, Mar. 2004.

\_\_\_\_\_ *et al.* Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in the California Teachers Study cohort. **Environmental Research**, San Diego, v. 96, n. 2, p. 206-218, Oct. 2004.

RIO GRANDE DO SUL. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Centro de Informação Toxicológica. **Dados de Atendimento e Intoxicação – 2003**. [Porto Alegre: CIT/RS, 2004].

RIO GRANDE DO SUL. Lei nº 7.747, de 22 de dezembro de 1982. Dispõe sobre o controle de agrotóxicos e outros biocidas a nível estadual e dá outras providências. **Diário Oficial [do] Governo do Estado do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, RS, 22 dez. 1982, p. 1-5.

RIO GRANDE DO SUL. **Lei nº 9.921**, de 27 de junho de 1993. Dispõe sobre a gestão dos resíduos sólidos, nos termos do artigo 247, parágrafo 3º da Constituição do Estado e dá outras providências. Disponível em: <[www.al.rs.gov.br](http://www.al.rs.gov.br)>. Acesso em: 15 mar. 2005.

RIO GRANDE DO SUL. **Lei nº 11.520**, de 03 de agosto de 2000. Institui o Código Estadual do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.sema.rs.gov.br/sema/html/lcodma1.htm>>. Acesso em: 15 mar. 2005.

RIO GRANDE DO SUL. Conselho Estadual do Meio Ambiente. **Resolução nº 009**, de 25 de outubro de 2000. Dispõe de norma para o licenciamento ambiental de sistemas de incineração de resíduos provenientes de serviços de saúde, classificados como infectantes (Grupo A) e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.sema.rs.gov.br>>. Acesso em: 15 mar. 2005.

ROGAN, Walter J. *et al.* Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. **American Journal of Public Health**, Washington, v. 77, n 10, p. 1294–1297, Oct. 1987.

\_\_\_\_\_; RAGAN, N. Beth. Chemical contaminants, pharmacokinetics, and lactating mother. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 102, p. 89-95, 1994. Suppl. 11.

ROZMAN, Karl K.; DOULL, John. Hormesis, regulation, toxicity and risk assessment. **Belle**, v. 8, n. 1, Jul. 1999. Disponível em: <<http://www.belleonline.com/n2v81.html>>. Acesso em: 13 mar. 2005.

SANTOS FILHO, Eladio *et al.* Concentrações sanguíneas de metais pesados e praguicidas organoclorados em crianças de 1 a 10 anos. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 59-67, 1993.

SAZAKI, K. Accumulation levels of organochlorine pesticides in human adipose tissue and blood. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 46, p. 662-669, 1991.

SCHELL, L. M *et al.* Thyroid function in relation to burden of PCBs, *p,p'*DDE, HCB, Mirex and Lead among Akwesasne Mohawk youth: a preliminary study. **Environment Toxicology and Pharmacology**, v. 18, 91-99, 2004.

SHERMA, J.; BEROZA, M. **Manual of analytical quality control for pesticides and related compounds in human and environmental samples**. Easton: Environmental Protection Agency, 1979. EPA-600/1-79/008.

SHIELDS, P. G. Pharmacogenetics: detecting sensitive populations. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 102, p. 81-87, 1994. Suppl. 11.

SIDDIQUI, M. K. J. *et al.* Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease. **Environmental Research**, San Diego. In Press, Corrected Proof. doi:10.1016/j.envres.2004.07.015. Disponível em: <<http://sciencedirect.com>>. Acesso em: 13 mar. 2005.

SIERRA-SANTOYO, A. *et al.* Sex-dependent regulation of hepatic cytochrome P-450 by DDT. **Toxicological Sciences**, Oxford, v. 54, p. 81-87, 2000.

SILVA, Juliana da; ERDTMANN, Bernardo; HENRIQUES, João Antonio Pêgas (Org.). **Genética toxicológica**. Porto Alegre: Alcance, 2003.

SOBTI, R. C.; KRISHAN, A.; DAVIES, J. Cytokinetic and cytogenetic effect of agricultural chemicals on human lymphoid cell in vitro: II. Organochlorine pesticides. **Archives of Toxicology**, v. 52, p. 221-231, 1983.

SOLIMAN, A. S. *et al.* Serum organochlorine levels and history of lactation in Egypt. **Environmental Research**, San Diego, v. 92, n. 2, p. 111-117, June 2003.

SOLOMON, Gina M.; HUDDLE, A. M. Low levels of persistent organic pollutants raise concerns for future generations **Journal of Epidemiology and Community Health**, London, v. 56, p. 826-827, 2002.

\_\_\_\_\_ ; WEISS, Pillar M. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 6, p. A339-A347, June 2002.

STERNER, Olov. **Chemistry, health and environment**. Weinheim: Wiley-VCH, 1999. 345p.

STEVENS, Margaret F.; EBELL, Geoffrey F.; PSAILA-SAVONA, Paul. Organochlorine pesticides in Western Australian nursing mothers. **The Medical Journal of Australia**, Pyrmont, v. 158, p. 238-241, 15 Feb. 1993.

STUETZ, W. *et al.* Organochlorine pesticide residues in human milk of a Hmong hill tribe living in Northern Thailand. **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 273, n. 1-3, p. 53-60, 12 June 2001.

STURGEON, Susan R. *et al.* Serum concentrations of organochlorine compounds and endometrial cancer risk (United States). **Cancer Causes and Control**, v. 9, p. 417-424, 1998.

SULTAN, Charles *et al.* Disorders linked to insufficient androgen action in male children. **Human Reproductive Update**, v. 7, n. 3, p. 314-322, May 2001.

TAVARES, T. M.; BERETTA, M.; COSTA, M. C. Ratio of DDT/DDE in the All Saints Bay, Brazil, and its use in environmental management. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 38, n. 6, p. 1445-1452, 1999.

TOFT, G. *et al.* Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. **Reproductive Toxicology**, New York, v. 19, p. 5–26, 2004.

TOPPARI, J.; KALEVA, M.; VIRTANEN, H. E. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. **Human Reproductive Update**, v. 7, n. 3, p. 282-6, May/June 2001.

\_\_\_\_\_ ; SKAKKEBAEK, N. E. Sexual differentiation and environmental endocrine disrupters. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 12, n. 1, p. 143-56, Apr. 1998.

TURUSOV, Vladimir; RAKITSKY, Valery; TOMATIS, Lorenzo. Dichlorodipheniltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 2, p. 125-128, Feb. 2002.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. Chemicals. **Regionally based assessment of persistent toxic substances**: Argentina, Bolivia, Brazil, Chile, Ecuador, Paraguay, Peru, Uruguay. [Santiago de Chile: Global Environmental Facility, 2002].

\_\_\_\_\_. **Preparation of an international legally binding instrument for implementing international action on certain persistent organic pollutants**. Disponível em: <[http://www.chem.unep.ch/POPs\\_Inc/INC\\_1/incl-6.htm](http://www.chem.unep.ch/POPs_Inc/INC_1/incl-6.htm)> . Acesso em: 02 jul. 2001. Documento originado da Primeira Sessão do “Intergovernamental Negotiating Committee for an international legally binding instrument for implementing international action on certain persistent organic pollutants”, realizada em Montreal, de 29/06 a 03/07 de 1998.

VAN WIJNGAARDEN, Edwin. *et al.* Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, p. 989-997, 2003.

VIEL, Jean-François; RICHARDSON, Sylvia T. Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among farmers in relation to pesticide exposure. **Social Science and Medicine**, v. 37, n. 6, p. 771-777, 1993.

VONIER, Peter M. *et al.* Interaction of environmental chemicals with estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American Alligator. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 104, n. 12, p. 1318-1322, Dec. 1996.

WALISZEWSKI, S. M. *et al.* Time trend of organochlorine pesticide residues in human adipose tissue in Veracruz, Mexico: 1988-1997 survey. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 221, p. 201-204, 1998.

WEBER, Jerome B.; WILKERSON, Gail G.; REINHARDT, Carl F. Calculating pesticide sorption coefficients (Kd) using selected soil properties. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 55, p. 157-166, 2004.

WEIDERPASS, E. *et al.* Organochlorines and endometrial cancer risk. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 9, p. 487-403, May 2000.

WEIDNER, Ida Sloth *et al.* Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 106, n. 12, p. 793-6, Dec. 1998.

WEISBURGER, J.H. Carcinogenicity and mutagenicity testing, then and now. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 437 p. 105-112, 1999.

WHITCOMB, Brain W. *et al.* Relative concentrations of organochlorines in adipose tissue and serum among reproductive age women. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 19, n. 2, p. 203-213, Feb. 2005.

WILLRICH, F. C.; DICK, T. Background pollution: chlorinated hydrocarbon pesticide residues in human blood (normal urban population – Porto Alegre, RS – 1988). **Revista da Sociedade Brasileira de Toxicologia**, v. 2, 1989. Supl. Especial – trabalhos publicados no VI Congresso Brasileiro de Toxicologia.

WOLFF, M. S *et al.* Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. **Journal of National Cancer Institute**, Oxford, v. 85, n. 8, p. 648-652, 21 Apr. 1993

WOODRUFF, Tracey J.; KYLE, Amy D.; BOIS, Frédéric Y. Evaluating health risks from occupational exposure to pesticides and the regulatory response. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 102, n. 12, p. 1088-1096, Dec. 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME; THE INTERNATIONAL LABOUR ORGANISATION. **DDT and its derivatives**: environmental aspects. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 1989. Environmental Health Criteria 83. Disponível em: <[Http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc83.Htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc83.Htm)>. Acesso em 22 mar. 2005.

YEAGLE, Philip L. **The membranes of cells**. 2. ed. San Diego: Academic Press, c1993. 229p.

ZUMBADO, Manuel *et al.* Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from Canary Islands (Spain). **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 339, n. 1-3, p. 49-62, 1 Mar. 2005.

## FONTES CONSULTADAS

ASHBY, J. Druckrey's definition of 'genotoxicity'. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 329, p. 225, 1995.

ATTARAN, Amir; MAHARAJ, Rajendra. DDT for malaria control should not be banned. Disponível em: <<http://www.malaria.org/DDTpage.html>>. Acesso em: 13 mar. 2005. Publicado originalmente em: **British Medical Journal**, London, v. 321, n. 7273, p. 1403.

BATES, Michael *et al.* Methodological aspects of a national population-based study of persistent organochlorine compounds in serum. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 58, n. 7, p. 943-951, Feb. 2005.

BHUNYA, S. P; JENA, G. B. Genotoxic potential of the organochlorine pesticide Lindane ( $\gamma$ -BHC): an in vivo study in chicks. **Mutation research**, Amsterdam, v. 272, p. 175-181, 1992.

BRAILOIU, M. D.; MIYAMOTO, M. D.; DUN, N. J. Calmodulin increases transmitter release by mobilizing quanta at frog motor terminal nerve. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 137, n. 5, p. 719–727, Nov. 2002.

BRASIL. **Constituição**, 1988. Disponível em: <<http://www.senado.gov.br/sf/legislacao/const/>>. Acesso em: 15 mar. 2005.

BROCKMAN, H. E. Learning to "think like a geneticist" with the de Serres ad-3 forward-mutation test in *Neurospora crassa*. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 437, p. 101-104, 1999.

BUNCE, Nigel J. Haber's rule: the search for quantitative relationships in Toxicology. **Human and Ecological Risk Assessment**, Philadelphia, v. 9, n. 4, p. 637-1090, June 2003.

CALEFFI, Gerda Horn. Saúde e meio ambiente. *In*: ALMEIDA, Áurea Beirão de. **Reavaliando o climatério**. São Paulo: Atheneu, 2003. 461p.

CAMPOY, C. *et al.* Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 65, p. P5183-P5190, Nov. 2001. Suppl. 2. (RESUMO)

CARVALHO, W.A.; BERBERT, P. R.; ROCHA, N. V. P. Resíduos de inseticidas organoclorados em sangue de indivíduos ocupacionalmente expostos ao DDT em campanhas de Saúde Pública no Estado da Bahia, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, n. 64, p. 54-60, 1988.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Background and environmental exposures to hexachlorobenzene in the United States**. Disponível em: <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp90-c2.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2005.

CERRILLO, Isabel *et al.* Endosulfan and its metabolites in fertile woman, placenta, cord blood, and human milk. **Environmental Research**, San Diego. Article in Press, corrected proof. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.> Acesso em: 13 mar. 2005. doi:10.1016/j.envres.2004.08.008.

COCCO, Pierluigi; BENICHOU, J. Mortality from cancer of the male reproductive tract and environmental exposure to anti-androgen pp'dichlorodiphenyldichloroethene in the United States. **Oncology**, v. 55, p. 334-339, 1998.

COSTABEBER, Ijoni, EMANUELLI, T. Influence of alimentary habits, age, and occupation on polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue. **Food and Chemical Toxicology**, Amsterdam, v. 41, p. 73-80, 2003.

COULSTON, F. Reconsideration of the dilemma of DDT for the establishment of an ADI. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 5, p. 332-383, 1985.

DALVIE, Mohamed A. The long-term effects of DDT exposure on semen, fertility, and sexual function of malaria vector-control workers in Limpopo, Province, South Africa. **Environmental Research**, San Diego, v. 96, n.1, p. 1-8, Sept. 2004.

DAS, S. K. *et al.* Differential spatiotemporal regulation of lactoferrin and progesterone receptor genes in mouse uterus by primary estrogen, catechol estrogen, and xenoestrogen **Endocrinology**, Chevy Chase, v. 139, n.6, p. 2905-2915, 1998.

DE JOODE, Berna van Wendel *et al.* Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. **The Lancet**, Oxford, v. 357, n. 9261, p. 1014-1016, 31 Mar. 2001

DE SERRES, Frederick J. Alpha-1 Antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 111, n. 16, p. 1851-1854, Dec. 2003.

DEARFIELD, Kerry L. *et al.* A survey of EPA/OPP and open literature data on selected pesticide chemicals tested for mutagenicity, **Mutation Research**, Amsterdam, v. 297, p. 197-233, 1993.

DEARRY, Allen D. *et al.* Building a network of research in children's environmental Health. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 107, p. 391-392, June 1999. Suppl. 3.

EDMUNDS, J. Stewart G; MACCARTHY, Robert A; RAMSDELL, John S. Permanent and functional male-to-female sex reversal in d-rR strain MEDAKA (*Oryzias latipes*) following egg microinjection of o,p'-DDT. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 108, n. 3, p. 219-224, Mar. 2000.

ENDOCRINE DISRUPTORS SCREENING AND TESTING ADVISORY COMMITTEE. **EDSTAC**. Disponível em: <<http://www.commonweal.org/EDSTAC.html>>. Acesso em: 20 jan. 2002.

FAUSTMAN, Elaine M. *et al.* Mechanisms underlying children's susceptibility to environmental toxicants. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 108, p. 13-21, Mar. 2000. Suppl. 1

FENSKE, Richard A. *et al.* Children's exposure to chlorpyrifos and parathion in an agricultural community in central Washington State. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 5, p. 549-553, May 2002.

FENSKE, Richard A. Incorporating health and ecological costs into agricultural production **Environment Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 5, p. A228-A229, May 2002.

FERREIRA, Aurélio Buarque de Holanda. **Novo Aurélio século XXI**: dicionário da língua portuguesa: dicionário eletrônico. Rio de Janeiro: Lexikon Informática, [2000]. 1 CD-ROM.

FERRIMAN, Annabel. Attempts to ban DDT have had "tragic consequences". **British Medical Journal**, London, v. 322, n. 7297, p. 1270, 2001.

FORBES, Valery E. Costs of living with contaminants: implications for assessing low-level exposures. **BELLE Newsletter**, Amherst, v. 4, n. 3, Mar. 1996.

FOWLER, Harold Gordon; AGUIAR, Ana Maria Dias de. A integração da teoria ecológica na análise ambiental. *In*: TAUKE, Sônia Maria; GOBBI, Nivar Gobbi; FOWLER, Harold Gordon. **Análise ambiental: uma visão multidisciplinar**. 2. ed. São Paulo: UNESP, 1995. 206p.

GAIDO, Kevin *et al.* Comparative estrogenic activity of wine extracts and organochlorine pesticide residues in food. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 106, p. 1347-1351, Dec. 1998. Suppl. 6.

GALINDO REYES, Guillermo; L. VILLAGRANA, Cecilio; LAZCANO ALVAREZ, Guadalupe. Environmental conditions and pesticide pollution of two coastal ecosystems in the Gulf of California, Mexico. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, Amsterdam, v. 44, n. 3p. 280-286, 1999.

GREGORASZCZUK, Ewa L. Dioxin exposure and porcine reproductive hormonal activity. = Exposição à dioxina e atividade hormonal reprodutiva porcina. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 453-462, mar./abril 2002.

GUILLETTE, L. J. Jr.; GUILLETTE, E. A. Environmental contaminants and reproductive abnormalities in wildlife: implications for public health? **Toxicology and Industrial Health**, v. 12, n. 3-4, p. 537-550, May-Aug. 1996.

HAYES JR., W. J.; LAWS JR., E. R. **Handbook of Pesticide Toxicology**. San Diego: Academic Press, 1991.

HEINZ, G. H.; PERCIVAL, H. F.; JENNINGS, M. L. Contaminants in American Alligator eggs from lakes Apopka, Griffin, and Okeechobee, Florida. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 16, p. 277-285, 1991.

HEUDORF, U.; ANGERER, J.; DREXLER, H. Current internal exposure pesticides in children and adolescents in Germany: blood plasma levels of pentachlorophenol (PCP), Lindane ( $\gamma$ -HCH), and dichloro (diaphenyl)ethylene (DDE), a biostable metabolite of dichloro (diphenyl)trichloroethane) DDT. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Dordrecht, v. 206, n. 6, p. 485-49, 2003.

HILL, Austin Bradford. **The environment and disease: association or causation?** Disponível em: <<http://www.edwardtufte.com/tufte/hill>>. Acesso em: 13 mar. 2005. Publicado originalmente em: *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 58, p. 295-300, 1956.

HORNBACKER, Margaret H.; CULLEN, Alison. The precautionary principle in practice: applying the Ashford framework to technological risk. **Human and Ecological Risk Assessment**, Philadelphia, v. 9, n. 3, p. 789-910, 15 Apr. 2003.

HOUK, Virginia Stewart. The genotoxicity of industrial wastes and effluents. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 277, p. 91-138, 1992. MUTREV 07317.

IANNACCONE, Philip M. Toxicogenomics: "the call of the wild chip". **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 109, n. 1, p. A8 – A11, Jan. 2001.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. Causal criteria for assessing endocrine disruptors: a proposed framework. *In: \_\_\_\_\_*. **An assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme**. Disponível em: <<http://ehp.niehs.nih.gov/who/chpt7.pdf> >. Acesso em: 13 mar. 2005.

JARRELL, J. F *et al.* Hexachlorobenzene exposure and proportion of male births in Turkey 1935-1990. **Reproductive Toxicology**, New York, v. 16, p. 65-71, 2002.

JONES, M.; CHAPMAN, D. **Micelles, monolayers, and biomembranes**. New York: Wiley-Liss, 1995.

JONHSON, M. Cecilia. Receptores de membrana y sus mecanismos enzimáticos de acción. Patologías endocrinas asociadas = Membrane receptors and the enzymatic mechanism of action. Associated endocrine diseases. **Revista Medica de Chile**, Santiago, v. 126, p. 1384-1392, 1998.

KAMARIANOS, A. The presence of environmental pollutants in the semen of farm animals (bull, ram, goat, and boar). **Reproductive Toxicology**, v. 17, n. 3, p. 439-445, July-Aug. 2003.

KEMPER, F. H. Human organ specimen banking – 15 years of experience. **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 139-140, 1 Nov. 1993.

KHASAWINAH, Abdallah M.; HARDY, Colin J.; CLARK, Gerald C. Comparative inhalation toxicity of technical chlordane in rats and monkeys. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, Basingstoke, v. 28, p. 327-347, 1989.

KUTZ, F. W.; WOOD, P. H.; BOTTIMORE, D. P. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 120, p. 1-82, 1991.

KUTZ, Frederick E. *et al.* The international toxicity equivalency factor (I-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 20, n. 7-9, p. 751-757, 1990.

L. LENARDÓN, Argelia M.; A. LORENZATTI, E.; N. ENRIQUE, Susana. Monitoreo de insecticidas organoclorados y organofosforados en el río Paraná (Km 600). **Pesticidas: Revista de Ecotoxicología e Meio Ambiente**, Curitiba, v.8, p. 57-66, jan./dez. 1998.

LANDRIGAN, Philip.J. *et al.* Pesticides and inner-city children: exposure, risks, and prevention. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 107, p. 431-437, June 1999. Suppl. 3.

MA, Te-Hsiu. The role of plant systems for the detection of environmental mutagens and carcinogens. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 437, p. 97-100, 1999.

MARTUZZI, M.; DI TANNO, N. D.; BERTOLLINI, R. Declining trends of male proportion at birth in Europe. **Archives of Environmental Health**, Lawrence, v. 56, n. 4, p. 358-364, July/Aug. 2001.

MELNICK, R. *et al.* Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 4, p. 427-431, Apr. 2002.

MULTIGNER, Luc; OLIVA, Alejandro. Secular variations in sperm quality: fact or science fiction? = Variações seculares na qualidade dos espermatozoides: fato ou ficção científica? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 403-412, mar./abril 2002.

MUTHANNA, A. *et al.* A follow-up study of maternal milk contamination with organochloride insecticide residues. **Environmental Pollution Series A, Ecological and Biological**, Amsterdam, v.42, n. 1, p. 79-81, 1986.

NASCIMENTO, N. R. do *et al.* Pollution by hexachlorobenzene and pentachlorophenol in the coastal plain of São Paulo state, Brazil. **Geoderma**, v. 121, n. 3-4, p. 221-232, Aug. 2004.

NELSON, J.A.; STRUCK, R.F.; JAMES, R. Estrogenic activities of chlorinated hydrocarbons. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 102, n. 2-3, p. 325-339, 1978.

OEHME, Michael; HAUGEN, John-Erik; SCHLABACH, Martin. Ambient air levels of persistent organochlorines in spring 1992 at Spitsbergen and the Norwegian mainland: comparison with 1984 results and quality control measures. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, Amsterdam, v. 160-161, p. 139-152, 1995.

OGA, Seizi. **Fundamentos de Toxicologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. 474p.

OLEA-SERRANO, Nicolás *et al.* Endocrine disrupting chemicals. Harmful substances and how to test them. = Produtos químicos como desreguladores endócrinos: substâncias danosas e como devem ser testadas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 489-494, mar./abril 2002.

PIMENTEL, David; Acquay, H.; BILTONEN, M. Environmental and economic costs of pesticide use: cover story. **BioScience**, Washington, v. 42, p. 750-760, Nov. 1992. (RESUMO)

PINGALI, Prabhu L.; ROGER, Pierre A. **Impact of pesticides on farmer health and the rice environment**. Norwell: Kluwer, 1995. (Natural resource management and police).

POLDER, A. *et al.* Geographic variation of chlorinated pesticides, toxiphenes and PCBs in human milk from sub-arctic and arctic locations in Russia. **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 306, n. 1-4, p. 179-195, May 2003. (RESUMO)

PORTO, Marcelo Firpo de Souza; FREITAS, Carlos Machado de. Análise de riscos tecnológicos ambientais: perspectivas para o campo da saúde do trabalhador = Analysis of environmental technological risks: prospects for the worker's health field. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 13, p. 59-72, 1997. Supl. 2.

PROCIANOY, Renato Soibelman. **Contribuição ao estudo da passagem placentária de DDT na espécie humana**. 1977. 70f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 1977.

QUILLARDET, Philippe; HOFNUNG, Maurice. The SOS chromotest: a review. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 297, p. 235-279, 1993. MUTREV 07342.

RACCIATTI, Delia *et al.* Chronic fatigue syndrome following a toxic exposure. **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 270, n. 1-3, p. 27-31, 10 Apr. 2001.

RADOMSKI, Jack L. Human pesticide blood levels as a measure of body burden and pesticide exposure. **Toxicology and Applied Pharmacology**, San Diego, v. 20, n. 2, p. 175-185, Oct. 1971.

RATHORE, Minakshi *et al.* Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women. **Science of Total Environment**, Amsterdam, v. 295, n. 1-3, p. 207-215, 5 Aug. 2002. (RESUMO)

REA, W. J. *et al.* Organochlorine pesticides and chlorinated hydrocarbon solvents in the blood of chemically sensitive patients. A statistical comparison with therapeutic education and natural hormones. **Journal of Environmental Biology**, Uttar Pradesh, v. 22, p. 163-169, 2000.

RITTLER, Mônica; CASTILLA, Eduardo E. Endocrine disruptors and congenital anomalies = Desreguladores endócrinos e anomalias congênitas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 421-428, mar./abril 2002.

ROGAN, Walter J. Should the presence of carcinogens in breast milk discourage breast feeding? **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 13, n. 3, p. 228-240, June 1991.

ROLA, Agnes c.; PINGALI, Prabhu I. **Pesticides rice productivity and farmer's health: an economic assessment**. Manila: International Rice Institute; New York: World Resources Institute, 1994.

SAFARINEJAD, M. R. Testicular effect of mustard gas. **Urology**, v. 58, n. 1, p. 90-94, 2001.

SAFE, Stephen. Endocrine disruptors and human health: is there a problem. **Toxicology**, v. 205, n. 1-2, p. 3-10, Dec. 2004. (RESUMO)

SANTOS FILHO, Eladio *et al.* Grau de exposição a praguicidas organoclorados em moradores de aterro a céu aberto = Levels of exposure to organochlorine pesticides in open-air dump dwellers. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 515-22, 2003.

SCHECTER, Arnold *et al.* The use of potassium dichromate and ethyl alcohol as blood preservatives for analysis of organochlorine contaminants. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 57 p. 1-7, 2004.

\_\_\_\_\_ *et al.* Levels of polychlorinated dibenzofurans, dibenzodioxins, PCBS, DDT and DDE, hexachlorobenzene, Dieldrin, hexachlorocyclohexanes and oxychlorane in human breast milk from the United States, Thailand, Vietnam, and Germany. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 18, n. 1-6, p. 445-454, 1989. (RESUMO)

SHARP, D. S. *et al.* Delayed health hazards of pesticide exposure. **Annual Review of Public Health**, Palo Alto, v. 7, p. 441-71, 1986.

SHARPE, Richard M. Another DDT connection. **Nature**, v. 375, p. 538, 15 June 1995.

SILVA, Agnes S. *et al.* Determinação da exposição humana a hexaclorobenzeno, em sítio com resíduos químicos industriais organoclorados na localidade de Samaritá, município de São Vicente, São Paulo, Brasil. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, Curitiba, v.7, p. 123-135, jan./dez. 1997.

SIM, Malcolm. Case studies in the use of toxicological measures in epidemiological studies. **Toxicology**, v. 181-182, p. 405-409, Dec. 2002.

SINGER, S. J.; NICOLSON, G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. **Science**, v. 175, p. 720 – 725, Feb. 1972.

SMITH, D. Worldwide trends in DDT levels in human breast milk. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 28, p. 179-188, 1999.

SMITH, Kendric C. Spontaneous mutagenesis: experimental, genetic and other factors. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 277, p. 139-162, 1992. MUTREV 07318.

STAUB, Christophe *et al.* The hidden effect of estrogenic/antiandrogenic Methoxychlor on spermatogenesis. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 180, n. 2, p. 129-135, Apr. 2002. (RESUMO)

SUGIMURA, T.; MATSUSHIMA, T. Recollection: Dr. Frederick J. de Serres and the environmental mutagenesis and carcinogenesis panel established under the auspices of the US - Japan Cooperative Medical Science Program. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 437, n. 2, p. 83-7, Sep. 1999.

TOMATIS, L.; HUFF, J. Evidence of carcinogenicity of DDT in nonhuman primates. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 126, p. 246, 2000.

TORRES-ARREOLA, Laura *et al.* Preterm birth in relation tom maternal organochlorine serum levels. **Annals of Epidemiology**, v. 13, n. 3, p. 158-162, Mar. 2003.

TRIVIÑO, I. Contaminación de leche materna, tejido adiposos de mujeres y leche de vaca por plaguicidas de alto poder residual. **Boletín del Instituto de Salud Publica de Chile**, Santiago, v. 1, n.1-2, p. 90-99, 1982.

TRYPHONAS, H. *et al.* Effects of toxaphene on the immune system of Cynomolgus (*Macaca fascicularis*) monkeys. A pilot study. **Food and Chemical Toxicology**, Amsterdam, v. 38, n. 1, p. 25-33, Jan. 2000.

TUNABE, Shinsuke *et al.* Specific pattern of persistent organochlorine residues in human breast milk from South India. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 38, n. 3, p. 899-903, 1 Mar. 1990.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. **Report on study on international trade in widely prohibited chemicals**. [Brussels: UNEP, 1996]. Documento originado da Primeira Sessão do "Intergovernamental Negotiating Committee for an international legally binding instrument application of the prior informed consent procedure for certain hazardous chemicals and pesticides international trade", realizada em Bruxelas, de 11 a 15 de março de 1996.

VAN BIRGELEN, Angélique P. J. M. Hexachlorobenzene as a possible major contributor to the dioxin activity of human milk. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 106, n. 11, p. 683-688, Nov. 1998.

VARGAS, A.; Vallejo, M. C. Resíduos de insecticidas organoclorados en leche humana y de vaca en Colombia. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v. 108, n. 3, p. 220-228, 1990.

VIEIRA, Elisa D. R.; TORRES, João P. M.; MALM, Olaf. DDT environmental persistence from its use in a vector control program: a case study. **Environmental Research**, San Diego, v. 86, p. 174-182, 2001. Section A.

WARD, M. *et al.* Identifying populations potentially exposed to agricultural pesticides using Remote Sensing and a Geographic Information System. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 108, n. 1, p. 5-12, Jan. 2000.

WARNER, M. *et al.* Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso women's health study. **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 110, n. 7, p. 625-628, July 2002.

WIKIPEDIA. **Austin Bradford Hill**. Disponível em: <[http://www.en.wikipedia.org/wiki/Austin\\_Bradford\\_Hill](http://www.en.wikipedia.org/wiki/Austin_Bradford_Hill)>. Acesso em: 19 out. 2004.

WILLINGHAM, E. *et al.* Embryonic treatment with xenobiotics disrupts steroid hormone profiles in Hatchling Red-Eared Slider Turtles (*Trachemys scripta elegans*). **Environmental Health Perspectives**, Pittsburgh, v. 108, n. 4, p. 329-332, Apr. 2000.

WORLD WILDLIFE FOUNDATION. **Statement from the work session on chemically-induced alterations in the developing immune system: the wildlife connection**. Disponível em: <[http://www.wwwfus.org/toxics/progareas/ed/con\\_3.htm](http://www.wwwfus.org/toxics/progareas/ed/con_3.htm)>. Acesso em: 23 jul. 2001. Publicado originalmente em *Environmental Health Perspectives*, Pittsburgh, v. 104, p. 807-808, 1996, Suppl. 4.

WU, Jigang; LAIRD, David A. Abiotic transformation of chlorpyrifos to chlorpyrifos oxon in chlorinated water. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 22, n. 2, p. 261-264, 2003.

YODER, J.; WATSON, Michael; BENSON, W. W, Lymphocyte chromosome analysis of agricultural workers during extensive occupational exposure to pesticides. *Mutation Research*, Amsterdam, v. 21, p. 335-40, 1973.

ZAPATA MORÁN, Alba L. *et al.* Residuos de plaguicidas organoclorados en leche vacuna, Nicaragua. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v. 120, n. 6, p. 483-490, 1996.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando uma pesquisa para examinar substâncias que o sangue pode conter, como os inseticidas organoclorados.

O trabalho está sendo executado pela Dra. Gerda Horn Caleffi, mestranda do Centro de Ecologia da UFRGS, onde serão realizadas as análises, sob orientação da Prof. Maria Teresa M. Raya Rodriguez e co-orientação do Prof. Tuiskon Dick.

Solicitamos sua concordância para fornecer um volume de 10 ml de sangue, bem como os dados de informação da ficha de identificação.

A Dra. Gerda está à disposição para responder qualquer dúvida que o Sr. (a). possam ter em relação a esta pesquisa, pelo telefone (51) 3330.51.41.

OBRIGADO PELA COLABORAÇÃO!

De acordo

\_\_\_\_\_  
Nome

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Data...../...../.....

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELA COMISSÃO  
CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE DO HCPA



ANEXO 4 – PERFIL COMPLETO DOS DOADORES COM OS RESULTADOS DE  
SUAS DOSAGENS DE OC





## MONITORAMENTO DE ORGANOCLORADOS – SANGUE HUMANO

Data da coleta:                      Hora da coleta    Amostra no:

Nome:

Data de Nascimento      /      /    Sangue tipo    Rh  
 Sexo                      Cor    Altura    Peso    Hg    TA

Local de nascimento:

End. Residencial:

Tempo de residência:    Perímetro urbano    rural

Atividade atual:

Há quanto tempo?

End. Profissional:

Perímetro urbano

rural

Fumante                      Sim    Quantidade  
 Não    Deixou de fumar há

Atividades profissionais exercidas:

1.	Período:	Perímetro urbano	rural
2.	Período:	Perímetro urbano	rural
3.	Período:	Perímetro urbano	rural
4.	Período:	Perímetro urbano	rural

Possível contato com pesticidas:

1. Lavoura .....
2. Jardinagem .....
3. Inseticidas .....
4. Raticidas .....
5. Outros .....

Hábitos Alimentares	Muito	Médio	Pouco	Nada
Carne gorda				
Leite				
Ovos				
Verduras				
Farináceos				
Bebidas Alcolólicas				



Possível contato com pesticidas:

1. Lavoura .....
2. Jardinagem .....
3. Inseticidas .....
4. Raticidas .....
5. Outros .....

Hábitos Alimentares	Muito	Médio	Pouco	Nada
Carne gorda				
Leite				
Ovos				
Verduras				
Farináceos				
Bebidas Alcolólicas				

## MONITORAMENTO DE ORGANOCLORADOS – TECIDO ADIPOSEO

Data da coleta: \_\_\_\_\_ Hora da coleta \_\_\_\_\_

Amostra no \_\_\_\_\_

Cirurgia de.....

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Altura \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_

End. Residencial: \_\_\_\_\_

Tempo de residência: \_\_\_\_\_ Perímetro urbano \_\_\_\_\_ rural \_\_\_\_\_

End. Profissional: \_\_\_\_\_ Perímetro urbano \_\_\_\_\_ rural \_\_\_\_\_

Atividade atual: \_\_\_\_\_ Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Local de nascimento: \_\_\_\_\_

Fumante      Sim      Não      Deixou de fumar há \_\_\_\_\_

Atividades profissionais exercidas:

1. Período: /	Perímetro urbano	rural
2. Período: /	Perímetro urbano	rural
3. Período: /	Perímetro urbano	rural
4. Período: /	Perímetro urbano	rural

Possível contato com pesticidas:

1. Lavoura .....
2. Jardinagem .....
3. Inseticidas .....
4. Raticidas .....
5. Outros .....

Hábitos Alimentares	Muito	Médio	Pouco	Nada
Carne gorda				
Leite				
Ovos				
Verduras				
Farináceos				
Bebidas Alcolólicas				

ANEXO 4 – PERFIL COMPLETO DOS DOADORES E RESULTADOS DAS  
DOSAGENS DE OC

Resultados sangue

Resultados leite materno

Resultados tecido adiposo