

Hamilton João Targa, professor livre-docente do Instituto de Biociências da USP. Trabalhou como pesquisador associado na University of Texas e como pesquisador visitante do Programa de Mutagênese Ambiental do United Nations Environmental Program.

Maria Nazareth Rabello-Gay, pesquisadora científica do Serviço de Genética do Instituto Butantã, doutora pela USP. Trabalhou como pesquisadora associada na University of Texas Medical Branch, na área de mutagênese química, tendo participado da elaboração de documento da Agência de Proteção do Ambiente – USEPA (EUA) para a regulamentação dos níveis de DDT nas águas dos Estados Unidos.

Hamilton João Targa  
Maria Nazareth Rabello-Gay

## *Mutagênese, teratogênese, carcinogênese e o uso de alguns praguicidas*

Um dos sérios problemas com que se defrontam os seres humanos, atualmente, é estabelecer um equilíbrio entre o crescimento populacional e a produção de alimentos, de forma a permitir que todos os indivíduos possam receber a quantidade de nutrientes necessária à sua sobrevivência.

Nos países considerados como não-industrializados, os quais englobam cerca de 33 a 50% da população humana atual, a produção de alimentos é bastante reduzida devido principalmente às técnicas agrícolas rudimentares condicionadas pelo baixo nível cultural e poder aquisitivo de seus habitantes. Nos países industrializados, o nível cultural mais elevado e também problemas sócio-econômicos têm contribuído para uma sensível redução na taxa de natalidade da população. Paralelamente ao controle da natalidade procura-se desenvolver técnicas mais aprimoradas de agricultura que envolvam sistemas de adubação e irrigação, melhoramento genético de plantas e animais, controle de pragas, etc.

É interessante salientar que o aumento de produção por aprimoramento de técnicas apresenta uma grande dependência do desenvolvimento de metodologias que permitam o controle de pragas, ou seja, de animais ou plantas com capacidade de interferir no processo de produção agrícola ou pecuária. Dentre estas pragas, o grupo que tem recebido maior atenção é o dos insetos. De acordo com estudos realizados por C. Williams, da Universidade de Harvard, EUA, existem atualmente cerca de três milhões de espécies de insetos, das quais apenas 0,1% são pragas da agropecuária ou transmissoras de doenças que afetam o homem ou outros animais. As espécies restantes não constituem fonte imediata de problemas, sendo, contudo, necessárias para manter o equilíbrio ecológico na face da Terra.

Informações coletadas por Berkoff mostram que, mesmo com a utilização generalizada de inseticidas e outros praguicidas, os danos provocados

por esses organismos na produção agrícola dos Estados Unidos é de cerca de US\$ 4 bilhões/ano. Em todo o mundo, tal perda atingiria a importância de US\$ 30 bilhões/ano, o que representaria uma destruição de aproximadamente 33 bilhões de toneladas de alimento, quantidade esta, que seria suficiente para alimentar mais de cem milhões de pessoas. Segundo outras estimativas, na ausência de praguicidas, a produção de carne sofreria uma redução de 25% e a de cereais 30%, o que provocaria um aumento de preços de alimentos da ordem de 50-75%.

É precisamente esta relação de risco/benefício para os seres vivos atuais, e seus futuros descendentes, que vem sendo contínua e intensamente analisada pela comunidade científica e órgãos governamentais responsáveis pela preservação das condições ambientais na face da Terra.

Acreditando ser igualmente importante a conscientização da população humana quanto ao risco de uso de praguicidas, procuramos neste artigo apresentar brevemente como os compostos químicos podem atuar sobre o material genético dos seres vivos. Segue-se uma revisão dos resultados existentes sobre alguns dos praguicidas mais intensamente estudados com relação à sua capacidade mutagênica, teratogênica e carcinogênica.

### *Mutagenese, teratogenese e carcinogenese*

As células dos seres vivos têm como função primordial a produção de proteínas, seja para sua própria integridade ou fisiologia, como também para complementar processos relacionados com outras células do organismo.

Toda a informação necessária para a síntese de proteínas encontra-se armazenada em um arquivo genético, o qual consiste de uma ou várias macromoléculas, formadas por combinação de quatro tipos diferentes de nucleotídeos, e denominadas de ácido desoxirribonucléico — DNA. Geralmente este conjunto de informações se encontra distribuído nos cromossomos, um competente celular constituído principalmente de DNA. Nos seres multicelulares, cada célula contém uma cópia do conjunto de informações genéticas, que permite que diferentes células de um indivíduo possam, simultaneamente, produzir o mesmo ou então tipos diferentes de proteínas.

Para a produção de cada tipo de proteína, uma parte da molécula de DNA, denominada de gene estrutural, e que se constitui de uma seqüência específica de nucleotídeos, é transcrita em uma outra molécula, semelhante quimicamente ao DNA, chamada de ácido ribonucléico — RNA. Esta molécula, que devido à sua função é conhecida como RNA-

mensageiro — RNA-m, irá transportar a informação nela contida para o citoplasma, onde a informação codificada no RNA é então traduzida por estruturas especiais, os ribossomos. Na medida que ocorre a tradução, vão sendo reunidos, na seqüência especificada, os aminoácidos que comporão a proteína final. É importante salientar que proteínas diferentes são resultantes de informações provenientes de genes estruturais diferentes e que, devido ao caráter temporário do RNA-m, um mesmo gene estrutural poderá, sempre que for necessária a síntese de proteínas por ele codificada, ser acionado em várias ocasiões da vida de um organismo.

Todas as etapas do processo de síntese de proteínas apresentam uma altíssima precisão, de maneira a impedir, mesmo nos momentos de atividade celular mais intensa, a produção de proteínas diferentes daquelas que estão sendo necessitadas pela célula ou organismo.

Contudo, é possível que, devido ao evento conhecido como mutação, seja alterada a informação contida em um gene estrutural, podendo esta mutação ocorrer espontaneamente, ou então ser induzida por agentes químicos ou físicos (calor, radiação, etc.). Uma vez ocorrida, o gene estrutural mutante deverá, sempre que requisitado, condicionar a síntese de uma nova proteína de utilidade ou não para o organismo, ou não ter condições, devido possuir informações genéticas muito alteradas ou deficientes, de comandar a síntese de qualquer proteína. Uma vez transmitida aos descendentes, esta nova mutação poderá se manifestar na primeira ou então após várias gerações de cruzamentos, quando a frequência deste novo gene atingir níveis que permitam a ocorrência de indivíduos homocigotos, isto é, que possuem dois genes mutantes idênticos.

No caso do período de atividade do gene estrutural normal ocorrer principalmente durante o período embrionário ou fetal, a condição mutante poderá, então, provocar um padrão anormal de desenvolvimento do indivíduo em formação. Este, ao nascer, poderá exibir malformações congênitas de diferentes intensidades.

Segundo J.G. Wilson, cerca de 95-97% das malformações congênitas observadas em seres humanos, as quais compreendem cerca de 3-4% do total de recém-nascidos, são de origem genética.

Os 3-5% de casos restantes da ação de compostos são de natureza não-genética e resultantes da ação de compostos químicos, agentes físicos ou vírus e que são denominados agentes teratogênicos. Estes agentes provocam desvios de natureza estrutural ou funcional no desenvolvimento do embrião ou feto, quando administrados maternamente durante o período de gestação. Um mesmo agente po-

derá provocar diferentes tipos de malformações, que dependerão da dose e da ocasião, durante a gestação, em que ocorreu a exposição ao agente teratogênico. Na espécie humana, a maior sensibilidade para a indução de desvios anatômicos ocorre durante o período embrionário, isto é, entre os dias 18-20 até 55-60 após a concepção. Durante o período fetal, do 60º dia até o nascimento, os desvios envolvem principalmente crescimento ou aspectos funcionais.

Os efeitos teratogênicos de uma substância são considerados como uma forma de toxicidade para as células do embrião ou feto. Durante estas fases do desenvolvimento, o fígado é pouco desenvolvido e, portanto, apresenta pequena capacidade de metabolização de substâncias exógenas, facilitando, assim, a acumulação de substâncias tóxicas. Apesar da placenta servir como um filtro, ela pode ser atravessada por inúmeras substâncias, as quais poderão atuar no desenvolvimento do embrião ou feto. Felizmente, poucas substâncias têm mostrado possuir capacidade teratogênica para os seres humanos, entre as quais, a mais conhecida é a talidomida.

Uma diferença fundamental entre uma malformação causada por uma mutação e outra resultante da ação de um agente teratogênico é que, neste último caso, não existe alteração do material genético. Conseqüentemente, não haverá possibilidade da condição causadora da mesma ser transmitida aos descendentes. A malformação somente ocorrerá se o agente teratogênico estiver presente no organismo durante o seu período crítico de desenvolvimento. Segundo Shepard e colaboradores, os principais mecanismos de ação das substâncias teratogênicas seriam: inibir a proliferação, por causar morte das células; alterar padrões de diferenciação; inibir biossíntese, interação entre tecidos ou movimentos morfogenéticos.

Uma outra manifestação da ação de agentes químicos, físicos ou vírus em células de seres humanos e também de outros animais, é a indução de tumores cancerígenos.

Embora ainda seja desconhecido o mecanismo responsável pelo desenvolvimento de uma célula cancerosa, progressos recentes em estudos realizados com vírus, têm evidenciado a possibilidade de tal evento ser catalizado por enzimas, tendo sido inclusive identificados alguns dos genes responsáveis pela síntese de tais enzimas.

Em virtude das informações citadas, indicando que compostos químicos poderiam induzir mutações, teratogênese ou câncer em seres humanos, tem sido incentivada, nos países industrializados, uma política de identificação e proibição de uso de

todo agente capaz de provocar alterações no DNA celular. Como método de identificação de tais compostos tem sido proposta a utilização de uma bateria de vários testes rotineiramente utilizados em estudos de mutagênese. A adoção de tal metodologia tem sido justificada considerando-se os resultados obtidos por B. Ames, da Universidade da Califórnia, Los Angeles, EUA, demonstrando que 80-90% das substâncias comprovadamente cancerígenas possuem grande capacidade mutagênica. Como os testes de carcinogênese possuem um custo muito elevado e consomem um tempo muito longo para sua realização, a identificação da atividade mutagênica foi considerada como suficiente para controlar o uso de produtos químicos pelos seres humanos.

Esta política de utilizar testes de mutagenicidade para banir todas as substâncias que seriam provavelmente carcinogênicas tem sido questionada por inúmeros pesquisadores, que acham que a proibição somente deveria ocorrer com base nas estimativas de risco/benefício, comparação de doses utilizadas nos experimentos e às quais a população está exposta, na capacidade de resposta do material biológico, ocorrência de efeitos pré-malignos, etc.

Apesar destas divergências em metodologia, tanto geneticistas como toxicólogos, cancerologistas, ecólogos, têm ultimamente concentrado sua atenção em uma classe de compostos químicos, os praguicidas, principalmente devido ao seu interesse econômico e também à intensidade com que vêm sendo utilizados pela população humana.

### *Classificação geral dos praguicidas*

Os termos praguicidas, defensivos, pesticidas e agrotóxicos, são expressões atualmente utilizadas para se referir aos produtos químicos xenobióticos (isto é, substâncias estranhas aos seres vivos) e também a alguns compostos de origem animal ou vegetal utilizados no controle de populações de pragas ou vetores de doenças.

Conforme o grupo de pragas, contra o qual são utilizadas tais substâncias, elas são classificadas em: acaricidas, aficidas, formicidas, herbicidas, inseticidas, moluscicidas, raticidas, etc.

Quanto à sua origem os praguicidas podem ser classificados em:

- inorgânicos — alguns destes praguicidas, principalmente aqueles à base de metais pesados (mercúrio, chumbo), possuem boa estabilidade, permanecendo por longo tempo no ambiente e apresentam, também, a propriedade de se acumular nos tecidos dos seres vivos. Compreendem os produtos: arsenicais (arseniato de sódio, de cálcio, de chumbo, etc), fluorados (fluoreto de sódio, fluossilicato,

etc.), compostos de antimônio, de boro, de chumbo, de mercúrio, etc., e óleos minerais;

- orgânicos — compreendem os produtos: de origem animal (óleos), de origem vegetal (óleos, nicotina, piretrinas, rotenona, etc.), que apresentam baixa toxicidade para os seres humanos; e outros animais, associada a uma alta instabilidade no ambiente, e organossintéticos (esses compostos estão reunidos, de acordo com sua composição química, em organoclorados, organoclorofosforados, organofosforados e fumigantes).

*Organoclorados* — os praguicidas organoclorados vêm sendo usados como inseticidas e miticidas, desde 1945, e a sua principal característica é seu efeito residual prolongado, seja quando absorvido por contacto, seja por ingestão. São essencialmente insolúveis em água e têm pouca, ou nenhuma, tendência a serem absorvidos sistemicamente pelas plantas. Quando aplicados em tratamentos maciços no solo, por exemplo, no controle de térmitas, são persistentes por mais de dez anos. Contrariando a crença popular, os organoclorados são bastante específicos em sua ação, sendo altamente venenosos para certos grupos de insetos e quase inócuos para outros. Muitas espécies têm desenvolvido resistência a tais inseticidas. Geralmente a resistência a um organoclorado é logo seguida do desenvolvimento de resposta semelhante a outros compostos.

Os inseticidas organoclorados provocam modificações em vários sistemas enzimáticos e sua ação principal diz respeito à indução da síntese de enzimas microssômicas no fígado, as quais são responsáveis pelo metabolismo de drogas que entram no organismo. A síntese de tais enzimas e também sua atividade pode ser modificada por fatores nutricionais, hormônios, barbitúricos, carcinógenos e também praguicidas clorados. Estes últimos aumentam a concentração das enzimas microssômicas do fígado, fato referido como indução enzimática, que parece ser responsável pela degradação mais rápida de inseticidas fosforados em trabalhadores expostos, simultaneamente, a inseticidas fosforados e clorados.

É deste grupo de praguicidas que provêm os resíduos ilegais mais freqüentemente encontrados nos produtos animais e vegetais.

O organoclorado mais usado, e que tem recebido mais publicidade é o DDT (dicloro-difenil-tricloroetano). Outros compostos pertencentes ao grupo são: aldrin, BHC, chlordane, chlorfenethiol, DDD, dicofol, dieldrin, endosulfan, endrin, heptachlor, lindane, methoxychlor, dodecacloro, toxofeno, etc.

*Organoclorofosforados* — têm atividade residual moderada e não se acumulam nos organismos.

Exemplo: carbofenotion, dichlorvos, tetrachlorvinphos, phosalone, chlorpyrifos, etc.

*Organofosforados* — em geral, são muito tóxicos para o homem e outros animais, apresentando, contudo, degradação rápida, o que dificulta a acumulação nos organismos. Atualmente, são os mais utilizados no controle de pragas. Apresentam-se sob duas formas:

- sistêmicos, isto é, praguicidas que, aplicados em uma planta, são rapidamente absorvidos e transportados através da seiva para determinadas partes onde se acumulam, tornando-as tóxicas, por tempo limitado, para as pragas que se alimentarem neste local. Sua vantagem é não provocar desequilíbrio ecológico, uma vez que, após a absorção pela planta, não terá influência sobre as demais pragas que não ataquem tal vegetal. Exemplos: acephate, amidithion, amiphos, demephion, demeton etil (systox), phorate, phosphamidon, monocrotophos, etc;

- não-sistêmicos — agem normalmente, por contato ou ingestão, contra pragas. Exemplo: aldicarb, carbaril, carbofuran (sistêmico), pirimicarb (sistêmico), propoxur, dimetan, etc.

*Fumigantes* — são substâncias que, utilizadas na forma gasosa, combatem vários tipos de pragas. Exemplo: bissulfeto de carbono, brometo de metila, tetracloro de carbono, tricloro-acetonitrila, dicloro de etileno, paradiclorobenzeno, etc.

### *Ação mutagênica, teratogênica e cancerígena de alguns praguicidas*

Na revisão a seguir, serão feitas referências a alguns dos testes comumente utilizados no propósito de avaliar a capacidade que cada praguicida teria de atuar sobre o material genético dos seres vivos. Estes testes de mutagênese se acham descritos em detalhe na série "Chemical Mutagens. Principles and methods for their detection". Para facilitar a identificação das formulações comerciais, o nome das mesmas, segundo o *Dicionário de inseticidas* e o *Catálogo de defensivos agrícolas* do Ministério da Agricultura, é apresentado entre parênteses após o nome do praguicida em questão.

### *DDT — dicloro-difenil-tricloroetano (Dedetila detenol)*

É o inseticida clorado mais conhecido e usado em todo o mundo. Foi sintetizado na Alemanha, em 1874, mas só teve sua propriedade como inseticida descoberta em 1939, por Laüfer, Martin e Muller, o que valeu a este último o Prêmio Nobel de Medicina, em 1940. O DDT mata os insetos, mesmo em

concentrações muito baixas, atuando sobre os nervos motores e sensoriais. Foi comercializado pela Geigy Co., e usado principalmente na luta contra a malária, encefalite e tifo. O programa mundial de erradicação da malária protege 1.329 milhões de pessoas, de um total de 1.802 milhões que vivem em áreas antes malarígenas.

De 1946 a 1950, começou a ser notado um declínio na reprodução de certas aves dos Estados Unidos, como o falcão peregrino e a águia careca, devido a uma diminuição de cálcio nas cascas dos ovos. Estabelecida a relação entre este evento e a disseminação do uso do DDT, desencadeou-se uma conscientização de que os inseticidas clorados, de amplo uso na agricultura e saúde pública, contaminavam perigosamente o ambiente.

Depois de ampla revisão dos efeitos do DDT sobre a saúde e o ambiente, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos — EPA, decidiu banir o seu uso a partir de 1972, baseada nos seguintes fatos: o DDT e seus metabólitos são tóxicos e persistem por longo tempo no solo e na água; o DDT é amplamente disseminado pela erosão, pela lavagem do solo e volatilização; e sua baixa solubilidade em água e alta lipossolubilidade resulta em seu acúmulo na gordura dos mais diversos organismos, inclusive o homem.

- **Mutagenese:** o DDT não é mutagênico em nenhum sistema bacteriano ou de fungo, no qual foi testado até o momento. Isto é também verdade para os metabólitos DDE, DDOH e DDA. O DDD, entretanto, deu resultado positivo no teste do hospedeiro intermediário, quando administrado a camundongos e testado em *Salmonella typhimurium*. Em *Drosophila melanogaster*, tanto o DDT como o DDA aumentaram o número de letais recessivos ligados ao cromossomo X; também nesta espécie de dípteros o DDT produziu mutações letais dominantes e não disjunção cromossômica.

Nos sistemas de mamíferos, a atividade mutagênica do DDT e seus metabólitos depende da dose, da rota de administração e da sensibilidade do organismo testado. Assim, alguns trabalhos têm apresentado resultado positivo, enquanto que em outros a resposta é negativa. Doses altas, administradas por via oral a camundongos em tratamento agudo (150 mg/kg/dia, durante dois dias) ou crônico (100 mg/kg/dia, duas vezes por semana, durante dez semanas) produzem letais dominantes. Doses mais baixas administradas por via oral ou intraperitoneal não têm este efeito.

O DDT é, sem dúvida, uma substância clastogênica, isto é, capaz de provocar quebras cromossômicas. Este efeito é observado em células da medula óssea de camundongos a partir de tratamento

com doses de 50ppm (partes por milhão). Já em ratos, doses de 20 a 100 mg/kg de peso de corpo (p.c.) administradas oral ou intraperitonealmente não mostraram este efeito. Em cultura de células de hamster, o DDE, mas não o DDT, causou um aumento de aberrações cromossômicas. Já uma linhagem de células de rato-canguru, *Potorus tridactylis apicalis*, mostrou efeito cromossômico do DDT, DDD e DDE a partir de 10 microgramas/ml. A taxa de aberrações depende do isômero usado: as formas p,p 'DDT, DDD ou DDE causam o dobro de aberrações em relação às formas o,p'.

Quanto aos efeitos sobre os cromossomos humanos em cultura, Lessa e colaboradores encontraram um aumento de aberrações a partir de 0,2 microgramas/ml. Esta dose é encontrada no plasma de indivíduos da população geral de São Paulo. Rabello e colaboradores, observaram um aumento de células com aberrações nos operários altamente expostos de fábricas de DDT, cujo nível de inseticida no plasma sanguíneo era, em média, 1,03ppm.

Em resumo, as evidências mostram que o DDT e seu metabólitos não produzem mutações gênicas nos sistemas bacterianos e de fungos. A evidência é contraditória no teste do dominante letal; testes citogênicos, tanto *in vitro* como *in vivo* indicam que o DDT é clastogênico.

Não foi encontrado efeito do DDT na síntese não-programada de DNA, em células humanas transformadas pelos vírus SV-40.

- **Teratogênese:** os efeitos teratogênicos relatados são mínimos e obtidos com altas doses e em tratamento agudo.

Ottoboni estudou o efeito de doses de 0,20 e 200ppm em duas gerações sucessivas de ratos da linhagem Sprague-Dawley, encontrando um aumento na taxa de cauda em anel (uma constrição na cauda seguida de amputação) na prole de fêmeas que receberam a dose mais alta de DDT.

- **Carcinogênese:** a evidência de que o DDT é carcinogênico provém de estudos com animais de laboratório; destes, apenas o camundongo apresenta tumores no fígado. Em outras espécies, tais como, o macaco, rato e hamster os efeitos tumorígenos só aparecem em doses iguais ou maiores que 50mg/kg p.c. Em doses mais altas, a evidência não é conveniente com relação aos ratos.

Os estudos epidemiológicos no homem não são conclusivos, em vista do pequeno número de indivíduos estudados. Não há evidência de neoplasias em indivíduos expostos profissionalmente ou voluntários que receberam o inseticida em sua dieta.

## 2,4,5-T-2,3,5-ácido triclorofenoxiacético (Celamerck, Tikofag, Trifenox)

O composto 2,4,5-T, quando utilizado em doses baixas atua como regulador do crescimento em plantas, atrasa o amadurecimento e aumenta o tamanho de citrus, ou reduz a queda de frutos maduros. Em altas concentrações apresenta intensa e seletiva ação herbicida. Devido a esta característica tem sido amplamente utilizado na limpeza de pastagens, margens de estradas, etc.

Sua característica como desfolhante tornou-se bastante conhecida durante a Guerra do Vietnã, onde foram utilizados mais de  $4 \times 10^7$  quilogramas do agente laranja, que é composto de quantidades aproximadamente iguais de 2,4-D e 2,4,5-T.

Uma situação que deve ser ressaltada é que durante a produção de 2,4,5-T é inevitável a formação de 2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-paradioxina, mais conhecida como TCDD ou simplesmente dioxina, uma substância altamente tóxica, mutagênica, teratogênica e cancerígena.

No Brasil, o uso de 2,4,5-T é regulado pela Portaria n.º 326, de 16 de agosto de 1974, do Ministério da Agricultura, que estabelece a contaminação máxima permitida de dioxina como 0,1 mg/kg.

*Mutagênese:* até o momento, apenas os experimentos realizados por Zetterberg e colaboradores em *Saccharomyces cerevisiae* e por Majumdar e Golia, Magnusson e colaboradores em *Drosophila melanogaster* apresentaram resultados que indicam ter o 2,4,5-T, na sua forma sem contaminação com dioxina, capacidade de induzir mutações. Com relação aos experimentos envolvendo *D. melanogaster*, o aumento significativo (0,66%) na frequência de letais recessivos ligados ao cromossomo X, somente foi obtido quando as moscas foram alimentadas durante quinze dias em meio de cultura contendo 1.000ppm de 2,4,5-T.

Outros experimentos utilizando *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis* e também *Saccharomyces cerevisiae* e *D. melanogaster* apresentaram resultados negativos com relação à capacidade mutagênica do 2,4,5-T.

Situação semelhante ocorre em relação à ação clastogênica deste composto. Enquanto que em estudos citogenéticos realizados em vegetais e roedores foram observados aumentos de aberrações incluindo pontes cromossômicas e células poliplóides, resultados negativos foram obtidos em avaliações

feitas em seres humanos expostos ocasionalmente ao herbicida.

Com base nestes resultados, o 2,4,5-T poderia, com algumas restrições, ser considerado como fracamente mutagênico.

*Teratogênese:* além de ocasionar a morte de fetos de camundongos (tratamento oral durante os dias 6-15 da gestação, com doses de 21,5 ou 46,4 mg/kg) exposição ao 2,4,5-T podem induzir em hamster e ratos, anomalias congênitas do tipo palato fendido, malformações esqueléticas e rim cístico. Contudo, estudos realizados no Vietnã, onde foi utilizado 2,4,5-T com contaminação de dioxina, os resultados são considerados como não conclusivos.

Também em macacos, Dougherty e colaboradores, utilizando doses consideradas como próximas das que os seres humanos estão normalmente expostos, não obtiveram nenhuma evidência de teratogênese nem interferência no desenvolvimento do embrião.

*Carcinogênese:* também em relação à indução de tumores, os resultados relativos ao 2,4,5-T são conflitantes e, na maioria das vezes, atribuídos à contaminação com dioxina. Segundo Tung, "existem evidências circunstanciais de aumento de incidência de carcinoma primário no fígado de pacientes vietnamitas que foram expostos ao agente laranja."

### Aldrin (Atason, Biritox AP, Berdrin, Difraldrin, Dinagro Solo, Dinatox, Duphandrin, Dynatox, Fertisca, Formisolo A, Hagadrin, Piragran, etc.) e Dieldrin (Dieldrin).

O aldrin e o dieldrin são inseticidas organoclorados usados principalmente contra insetos do solo, nas culturas de milho, e também no controle de térmitas e traças. O aldrin reage por epoxidação dando o dieldrin, também conhecido como HEOD. Essa reação ocorre tanto nos organismos vivos como no solo. A degradação do dieldrin é lenta, resultando a contaminação generalizada dos alimentos, ar e água. Devido à rápida conversão metabólica do aldrin em dieldrin é mais conveniente tratarmos da mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogênese deste último composto.

A quase totalidade dos trabalhos demonstram que o aldrin e o dieldrin não são mutagênicos nos sistemas microbianos, tanto nos experimentos realizados com ou sem ativação metabólica.

Ambos os produtos induzem síntese não-programada de DNA em células humanas transfor-

madras pelo SV-40, teste que indica a indução de danos ao material genético.

Os estudos cromossômicos, em geral, pecam pela falta de controles adequados. Também são negativos os resultados obtidos no teste do letal dominante.

O dieldrin é hepatocarcinogênico em camundongos; o mesmo não ocorre em rato e hamster, não havendo evidências de tal efeito no homem.

Experimentos com voluntários que receberam dieldrin na dieta demonstraram: doses até 0,225 mg/homem/dia, por dois anos não causaram qualquer efeito na saúde dos indivíduos que pudesse ser verificado por exames clínicos ou laboratoriais; desenvolve-se um equilíbrio entre a dose absorvida de dieldrin e a dose armazenada na gordura e estabelece-se uma relação constante entre o nível de absorção do praguicida e os níveis no sangue e tecido adiposo de tal forma que o conhecimento de um desses valores permite determinar a dose absorvida.

*BHC* (Agatox, Begatila, Cordatox, Fantox, Gamatox, Hexason, Mogitox, Otolin, Sogitox, etc.) e a *Lindane* (Alkason, Bibetox, Brocalin, Fertizane, Fumite, Lindabel, Lindafor, Lindamer, Lindamex, Radane, etc.)

BHC é o nome comum de uma mistura de isômeros do 1,2,3,4,5,6-hexacloro-hexano, o qual vem sendo amplamente utilizado tanto na agricultura como contra insetos vetores de doenças. Em 1944, foi descoberto que o isômero gama — conhecido como lindane — é o único com atividade inseticida. Dentre os organoclorados, o BHC é o menos persistente no ambiente, apresentando maior solubilidade em água e desaparecendo do solo muito mais rapidamente que o DDT.

Tal como outros organoclorados, o BHC produz tumores no fígado de camundongos. Não há evidências de efeito teratogênico em ratos ou em coelhos. O lindane também apresentou resultados negativos quando analisado pelo teste de Ames.

*Clordecone* (Keponel) e a *Mirex* (AC Mirex-250, Formicida Belo Super, Agropex, Dinagro-D, Unisolo, Paramex, Duphar,

Tamanduá-Bandeira, Verjac, Attaforte, Formisca, Tatuzinho, etc).

O clordecone é um inseticida clorado que atrai a atenção dos órgãos oficiais quando, em 1975, os operários de uma fábrica do produto ficaram seriamente doentes, obrigando o fechamento da mesma. Logo depois, a Agência de Proteção Ambiental dos EUA proibiu seu uso, venda e produção. Este produto foi em seguida substituído pelo mirex para a erradicação de formigas. O mirex também está severamente controlado, uma vez que 5-10% dele é transformado em clordecone.

O clordecone tem atividade carcinogênica em ratos e camundongos, sendo o fígado o órgão geralmente atingido. Operários de fábricas que foram expostos durante meses ao praguicida apresentaram perturbações no sistema nervoso e dano no fígado e testículos. Não se tem conhecimento de carcinomas hepatocelulares, dano crônico ou disfunção hepática nestes trabalhadores.

O mirex é hepatocarcinogênico em camundongos tendo apresentado também resultados positivos quando analisado pelo teste do letal dominante. Produziu também efeitos teratogênicos quando, em doses tóxicas, foi ministrado às fêmeas grávidas de camundongos.

É bastante evidente, dos resultados anteriormente sumarizados, a dificuldade para se estabelecer estimativas de riscos genéticos, teratogênicos ou cancerígenos em decorrência do uso de praguicidas. O desconhecimento de tais parâmetros acentua ainda mais as precauções que devem ser seguidas no uso de tais compostos. De maneira geral, os resultados da exposição de seres humanos tanto a compostos químicos como também agentes físicos não são imediatos, mas se manifestam após um certo período de tempo ou mesmo até de gerações. Nestas condições, os resultados dos estudos que permitam identificar praguicidas com capacidade de alterar o material genético dos seres vivos, se não forem suficientes para proibir seu uso pelos seres humanos, que sirvam, pelo menos, como um sinal de alerta para os indivíduos envolvidos na sua industrialização e também utilização.

## Referências bibliográficas

A literatura, relacionando praguicidas com mutagênese, teratogênese e carcinogênese, apresenta uma renovação constante devido ao grande número de centros cujas pesquisas estão dirigidas para estes problemas. Neste sentido, optamos por apresentar uma relação de artigos, principalmente revisões recentes, que poderão oferecer ao leitor interessado, além da visão geral e atualizada, uma relação quase completa dos trabalhos publicados sobre cada substância.

- ASHWOOD-SMITH, M. J. The genetic toxicology of aldrin and dieldrin. *Mutation Research*, 86: 137-54, 1981.
- BISHOP, J. M. Oncogenes. *Scientific American*, 246 (3): 68-79, 1982.
- BORAIKO, A. A. The pesticide dilemma. *National Geographic Magazine*, 157 (2): 145-83, 1980.
- BRIDGES, B. A. Short-term screening for carcinogens. *Nature*, 261: 195-200, 1974.
- GALVÃO, D. M. (org.). *Catálogo dos defensivos agrícolas*. Brasília, Ministério da Agricultura, 1976.
- GRANT, W. F. The genotoxic effects of 2,4,5-T. *Mutation Research*, 65: 83-119, 1979.
- HIATT, H. N. (org.). Origins of human cancer. Cold Spring Harbor Labor, 1977. *Cold Spring Harbor*, 4.
- HOLLAENDER, A. (org.). *Chemical mutagens; principles and methods for their detection*. New York, Plenum Press, 1971-82. V. 1-7.
- LESSA, J.M.M. et alii. Cytogenetic study of DDT on human lymphocytes in vitro. *Mutation Research*, 40: 131-138, 1976.
- LEONARD, A. et alii. Mutagenicity of mercury compounds. *Mutation Research*, 114: 1-18, 1983.
- \_\_\_\_\_ et alii. Carcinogenicity, teratogenicity and mutagenicity of arsenic. *Mutation Research*, 75: 49-62, 1980.
- MANUAL de inseticidas. cereas, Ed. Agrônoma, 1977.
- McCANN, J. et alii. Detection of carcinogens às mutagens in the Salmonella microsome test; assay of 300 chemicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 72: 5135-39, 1975.
- MOHN, G. R. Bacterial systems for carcinogenicity testing. *Mutation Research*, 87: 191-210, 1981.
- MONOGRAPHS. S. 1., IARC, 1974. vol. 5.
- MONTESANO, R. et alii (orgs.). *Chemical carcinogenesis essays*. Who. International Agency for Research on Cancer — Scientific Publication. 10, 1974.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. *The effects of herbicides in South Vietnam*. Washington, National Academy of Sciences, 1974. Part A.
- NATIONAL CANCER OF INSTITUTE. *Bioassays of DDT, TDE, and p,p'-DDE for possible carcinogenicity*. CAS n° 50-29, 3, 72-54-8,72-55-9, NCI-CG-TR 131. US. Dep. Health Edu. Welfare, 1978.
- PASCHOAL, A. D. *Pragas, praguicidas & a crise ambiental: problemas e soluções*, Rio de Janeiro, Fundação Getúlio Vargas, 1979.
- RABELLO, M. N. et alii. Cytogenetic study of individuals occupationally exposed to DDT. *Mutation Research*, 28: 449-54, 1975.
- RAMEL, C. et alii. An evaluation of the genetic toxicity of dichlorinos. *Mutation Research*, 76: 297-309, 1980.
- REPORT on carcinogenesis bioassay of technical grade Chlordecone (Kepone) availability. *Clinical Toxicology*, 9: 603-7, 1976.
- SEILER, J. P. The genetic toxicology of phenoxy acids other than 2,4,5-T. *Mutation Research*, 55: 197-226, 1978.
- SHEPARD, T. H. et alii (orgs.). *Methods for detection of environmental agents that produce congenital defects*. Nova York, North-Holland/American-Elsevier, 1975.
- STERNBERG, S. S. The carcinogenesis, mutagenesis and teratogenesis of insecticides; review of studies in animals and man. *Pharmacological Therapy*, 6 (1): 147-66, 1979.
- SWIETLINSKA, Z. et alii. Cytotoxic effects of maleic hydrazide. *Mutation Research*, 55: 15-30, 1978.
- USEPA. *Ambient water quality criteria for DDT*. E.P.A., 400/5-80-038, 1980.
- WILSON, J. G. *Environment and birth defects*. New York, University Academy Press, 1973.