
Carcinogênese hepática no norte do Paraná e uso indiscriminado de defensivos agrícolas*

INTRODUÇÃO A UM PROGRAMA DE PESQUISA.

Mauro Célio de A. MARZOCHI, R. de Barros Coelho, Darli Antonio Soares, José Murilo R. Zeitune, Faissal J. MUARREK, Rubens Ceccini e Elías M. dos Passos, Grupo interdisciplinar de estudo de doenças ocupacionais do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil.

INTRODUÇÃO:

Introdução a um programa de pesquisa visando esclarecer uma possível influência dos inseticidas organoclorados na etiologia dos tumores hepáticos primários na população do norte do Estado do Paraná, Brasil.

An introductory report to a research project to study any possible influence of organochlorine insecticides on hepatic primary tumours etiology at north of Parana State, Brazil.

As evidências experimentais de que vários pesticidas utilizados na agricultura, principalmente os do grupo organoclorados, possam induzir alterações dos sistemas enzimáticos (1), hepato-carcinogênese (7, 8, 11, 12, 21, 23) e possivelmente mutagênese (10), a utilização indiscriminada destes defensivos na região norte do Estado do Paraná e a ocorrência de carcinomas hepáticos

no homem do campo desta mesma região, têm chamado a atenção de vários especialistas locais para o estudo das possíveis relações existentes entre estes dados.

Embora a utilização destes compostos tenha se iniciado há pouco mais de duas décadas, a contaminação ambiental e as alterações do equilíbrio ecológico por eles induzidas já estão muito bem demonstradas.

Considerando-se que o tempo de permanência dos resíduos organoclorados, no meio ambiente, varia de 1 a 30 anos para os diferentes compostos (13), que os mesmos

(*) Adaptado da comunicação apresentada por um dos autores no "I Encontro — Pesticidas, Metais Pesados e Meio Ambiente", promovido pela Secretaria Especial do Meio Ambiente (SEMA) e Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo — Projeto Brasil 2103, São Paulo, 5 a 7 de maio de 1975.

são facilmente absorvidos e acumulados pelo organismo humano e que atravessam com facilidade a barreira placentária (20), resta-nos apenas estar alertados para os problemas do presente e esperar pelas possíveis conseqüências futuras.

AGRICULTURA E DEFENSIVOS

A região norte do Estado do Paraná, graças à fertilidade de seu solo, tem se caracterizado por possuir uma economia essencialmente agrícola. Sua população é de aproximadamente 4 milhões de habitantes, dos quais 60 a 65% estão distribuídos em áreas rurais (14).

Segundo a Secretaria de Planejamento da Presidência da República, as culturas de trigo, soja e café do Estado do Paraná, têm contribuído com 29,1% da produção agrícola brasileira. O Paraná é o segundo produtor nacional de trigo, depois do Rio Grande do Sul, com uma produção de 930 mil toneladas anuais que, em 1974, representou 41,9% da produção brasileira. Neste mesmo ano a produção de soja foi de 2,5 milhões de toneladas, com um incremento previsto para o ano de 1975 da ordem de 1 milhão de toneladas.

Do ponto de vista econômico, o café se constitui no mais importante produto agrícola do Estado. A produção de café no ano de 1974 foi de 24,3 milhões de sacas, responsável, assim, por 47,8% da produção nacional. A produção de algodão, neste mesmo ano, embora em declínio, foi da ordem de 325 mil toneladas.

Por outro lado, as metas de incremento da produção agrícola, a qualquer custo e sacrifício, induzidas pelo próprio poder oficial,

as características geoclimáticas da região e a falta de fiscalização têm levado ao aparecimento de certos abusos na utilização dos defensivos agrícolas.

Segundo os agrônomos locais, o encurtamento do ciclo biológico da maioria das pragas, favorecido pelas características tropicais do clima e a inexistência de medidas de controle adaptadas ao meio, tem levado a maioria dos agricultores a recorrerem, quase que unicamente, aos processos químicos de combate às pragas, através de potentes inseticidas, principalmente organossintéticos. Estes, com grande espectro de ação, são utilizados na maioria das vezes em quantidades muito maiores que o necessário. A aplicação destes inseticidas, com grande frequência, feita por intermédio de aviões em "ultrabaixo-volume" e portanto, em altas concentrações, é, não raro, realizada durante condições meteorológicas inadequadas.

Dos defensivos organossintéticos, merecem destaque os inseticidas clorados, que representam mais da metade do total de inseticidas utilizados no Brasil. Estes têm tendência a formar resíduos persistentes no meio ambiente e se acumulam nos organismos de homens e animais, por passagem através das cadeias alimentares.

Considerando-se apenas três tipos de cultura — algodão, soja e café — que predominam no norte do Estado do Paraná, com uma área cultivada de 2.612.000 hectares, o consumo estimado do **princípio ativo** dos inseticidas organoclorados é de 6.680 toneladas anuais, quando aplicados corretamente. (Tabela 1.)

TABELA 1

**CONSUMO ESTIMADO DO PRINCÍPIO ATIVO DE INSETICIDAS CLORADOS,
EM TONELADAS, PELAS CULTURAS DO ESTADO DO PARANÁ.**

Culturas	Área Cultivada (Ha)	Consumo Anual (t)	Produtos Utilizados
CAFÉ	850.000	710	BHC 1—2% e ENDOSSULFAN 30%
ALGODÃO	262.500	1.320	CANFENO 46,6% + DDT 23,3% e ENDRIM 20%
SOJA	1.500.000	4.650	DDT 10% CANFENO 46,6% + DDT 23,3%
TOTAL	2.612.500	6.680	

Fonte: Dr. Gualter Gonçalves, agrônomo da INDUSFIBRA.

Estima-se, porém, segundo os agrônomos locais, que as quantidades de defensivos em empregados na região norte do Estado do Paraná são três ou mais vezes maiores que o necessário.

No Brasil, o consumo anual de inseticidas organoclorados está em torno de 20.000 toneladas anuais, das quais a maior parte é consumida pela Região Sul (13). A relação dos principais produtos consumidos está exposta na Tabela 2.

TABELA 2

**CONSUMO ESTIMADO DE INSETICIDAS CLORADOS, NO BRASIL,
EM TONELADAS, NO ANO DE 1973.**

Produto	%	Quantidade (t)
DDT	13,0	7.800
BHC	12,0	5.800
CANFENO	53,0	4.600
ALDRIN	8,0	850
ENDRIN	5,0	300
DIELDRIN	0,2	80
LINDANE	1,0	120
HEPTACLORO	5,5	270

Fonte: Larini (13)

DEFENSIVOS E MEIO AMBIENTE

A possibilidade de que as populações humanas e de animais possam ter comprometida sua própria sobrevivência como decorrência da contaminação do meio ambiente por resíduos de inseticidas, tem determinado certa apreensão entre pesquisadores e leigos (9). O encontro de pequenas quantidades de DDT ou de seu derivado etilênico (DDE) e de outros inseticidas clorados na

natureza, oceanos, rios, lagos, solos, tecidos de animais silvestres e domésticos e no próprio homem, tem justificado tal apreensão.

O tempo de permanência dos resíduos dos inseticidas clorados no meio ambiente varia de 1 a 30 anos para os diferentes compostos (13) e está na dependência direta da existência, no solo, de processos físicos, químicos e biológicos de degradação. (Tabela 3.)

**PERSISTÊNCIA NO SOLO, DOS INSETICIDAS CLORADOS
EM ANOS (TEMPO DE DESAPARECIMENTO DE 95% DOS RESÍDUOS)**

Produto	Tempo (anos)	Tempo Médio (anos)
DDT	4 — 30	10
BHC	—	3,5
ALDRIN	1 — 6	3,0
DIELDRIN	2 — 25	8,0
LINDANE	3 — 10	6,0
HEPTACLORO	3 — 5	3,0

Fonte: Larini (13)

Embora reconhecendo que o combate às pragas seja um fator decisivo no aumento da produtividade das culturas agrícolas e que o controle e a profilaxia das várias doenças transmitidas por artrópodes somente tem logrado êxito com a aplicação de inseticidas, principalmente os de ação residual, é indispensável uma conscientização geral dos problemas criados com estes tratamentos e um incremento de pesquisas neste campo.

A ingestão e absorção de inseticidas clorados orgânicos pelo homem, permitem uma estimativa dos seus níveis corpóreos, através de metodologia própria, uma vez que o produto se armazena no tecido adiposo, circula no sangue e é excretado pela urina, leite, saliva, etc.

A proliferação de empresas misturadoras e de depósitos distribuidores de pesticidas vem aumentando consideravelmente, fazendo com que os empregados destes estabelecimentos, somados à população da zona rural, formem um contingente populacional bastante grande e diretamente exposto à ação daquelas substâncias. É preciso considerar ainda a população que indiretamente está sujeita a uma ingestão diária de inseticidas, através de inalação de poeiras, alimentos e águas contaminadas.

Cabe lembrar que toda a população urbana do norte do Estado do Paraná é abastecida por água captada de pequenos riachos e ribeirão. Estes atravessam geralmente extensas áreas de cultivo agrícola, recebendo toda a drenagem pluvial dos campos im-

pregnados por defensivos. Suas águas, após a captação, sofrem apenas os processos de tratamento convencional antes de serem distribuídas ao consumo da população.

Segundo Almeida (1), os níveis de inseticidas organoclorados encontrados no tecido adiposo da população geral de vários países variam de 1,75 ppm a 31 ppm para o DDT total, de 0,15 ppm a 2,43 ppm para o BHC total, de 0,03 ppm a 0,68 ppm de Dieldrin, etc. Estas concentrações são mais elevadas nos países de clima quente, atingindo mais intensamente o grupo etário de 25 a 44 anos de idade. Indivíduos com exposição profissional ao DDT armazenam este produto em níveis mais altos, dependendo do grau de exposição, atingindo valores superiores a 600 ppm.

Outros estudos demonstraram que o DDT armazenado, após ingestão de doses contínuas por períodos prolongados, atinge ou tende a atingir um nível de equilíbrio, **plateau**, entre a excreção e a ingestão diária, dependendo da tolerância do indivíduo (1). Para que isto possa ocorrer a ingestão deve ser constante, a partir de 2,5 ppm/homem/dia (17). Tal fato pode ser explicado pelo aumento de síntese das enzimas microsômicas hepáticas, estimulado pelos próprios inseticidas clorados. Isto vai acarretar em um aumento do metabolismo destas e de outras substâncias exógenas ou endógenas, tais como os hormônios (1 e 16).

Entre nós merecem destaque os trabalhos desenvolvidos por Schvartsman et al. (10), que estudaram os níveis de DDT no sangue de parturientes e de seus recém-nascidos, demonstrando a transferência transplacentária deste composto. Almeida et al. (1), em inquérito em andamento há mais de quatro anos, acompanham 279 indivíduos altamente expostos ao DDT comparados a 406

indivíduos não expostos. Wassermann et al. (24 e 25), demonstraram que a população da cidade de São Paulo armazena 7,88 ppm de DDT total no tecido gorduroso, e que pacientes esquistossomóticos com hepatoesplenomegalia, na Bahia, apresentam um aumento do armazenamento de DDT no tecido gorduroso. Nogueira et al. (15), encontraram uma maior concentração de DDT no tecido adiposo de pacientes cancerosos de São Paulo.

Grandes dificuldades estão relacionadas à obtenção de informações a respeito de exposições contínuas aos produtos tóxicos de ação residual, em doses pequenas, por períodos bastante longos. Na atualidade, ainda não dispomos de informações suficientes que permitam avaliar o risco que tais exposições representam para o homem. Porém, conforme enfatiza Almeida (1), considerando-se que a utilização dos modernos pesticidas que deixam resíduos no ambiente e nos alimentos tem sido feita a partir dos últimos 25 anos, e que estes resíduos, quando armazenados no organismo materno, atravessam a barreira placentária, é a geração atual a primeira que está sendo exposta aos inseticidas organoclorados, desde os períodos embrionário e fetal.

MEIO AMBIENTE E CARCINOGENESE

Como mostra Davies (5) em recente revisão, dentre todas as neoplasias internas, é o Carcinoma Hepático Primário (CHP) uma das neoplasias internas no homem que estão mais relacionadas com as causas ambientais e cujos agentes causais têm grande possibilidade de ser reconhecidos desde que pesquisados com maior atenção.

Entre os carcinomas primários do fígado são os hepatocelulares, com seus subtipos histológicos, os mais comuns e com a mais variada distribuição geográfica.

Nas populações desenvolvidas, os CHP atingem, mais freqüentemente, indivíduos do sexo masculino, em geral nas últimas décadas da vida. Predominam em fígados cirróticos, sendo entretanto baixa a proporção de cirróticos que desenvolvem CHP.

Embora a incidência de CHP na população dos Estados Unidos seja baixa, existe, segundo a maioria dos autores, tendências à elevação.

Nas populações pouco desenvolvidas de Uganda, na África, é grande a proporção de cirroses associadas ao CHP. Enquanto 2% dos cirróticos americanos desenvolvem CHP, 20% dos cirróticos ugandenses desenvolvem a mesma neoplasia. Por outro lado, a mesma proporção de africanos desenvolve CHP na ausência de cirrose.

Numa terceira distribuição geográfica, em Moçambique e Senegal, existe uma maior tendência de aparecer CHP em fígados não cirróticos e em indivíduos jovens, sendo acentuada a incidência de CHP em crianças. Nestes países a doença é 500 vezes mais comum que nos Estados Unidos, além do CHP primário ou associado à cirrose ser mais comum que a cirrose pura.

Entre a população pobre do México, onde a cirrose incide em 13,4% dos adultos, o CHP foi encontrado em apenas 2,27% dos cirróticos. Em Uganda a cirrose incide em 9,3% da população e o CHP incide em 20% dos cirróticos.

Ainda segundo Davies (5), há evidências de que, no homem, a cirrose é apenas um epifenômeno e não um fator importante no desencadeamento do CHP. Assim, a atenção se volta para aqueles fatores com potencialidade de causar necrose hepática, dando origem à cirrose, a CHP ou a ambos.

Uma grande variedade de substâncias hepatocarcinogênicas já foi identificada, porém, as observações sobre as consequências de sua utilização, geralmente levam a conclusões contraditórias.

Atribuem-se a algumas bebidas alcoólicas utilizadas em rituais religiosos, efeitos hepatocarcinogênicos, em região onde coabitam populações muçulmanas que não bebem mas que, no entanto, estão sujeitas ao mesmo risco.

Povos pobres, em período de necessidade, alimentam-se de substâncias que eles mesmos reconhecem como tóxicas. A eliminação dos glicosídeos cianogênicos de uma espécie de mandioca, através de processos conhecidos de cocção, é um exemplo disso.

Várias plantas usadas eventualmente na alimentação em diversas regiões, assim como alimentos deteriorados por fungos, tanto experimentalmente como no homem, têm propriedades carcinogênicas e/ou cirrogênicas. Citam-se, entre outras, a **Cycad circinalis** (cicasina), alcaloides da **Crotalaria** e do **Heliotropium**, o safroleo do sassafrás e entre os fungos que produzem alterações em certos alimentos com produção de substâncias potencialmente carcinogênicas, são conhecidos o **Penicillium islandicum** do arroz armazenado, no Japão, e o **Aspergillus flavus** do amendoim, tortas e farinhas de cereais, entre nós e na África.

De acordo com os trabalhos de Miller e outros autores citados por Farber (6), as substâncias carcinogênicas e/ou seus precursores, através de um processo enzimático, se transformariam em agentes eletrofílicos (moléculas com grande afinidade por regiões de outra molécula

com alta densidade eletrônica) com grande poder carcinogênico, que atuam tanto sobre tecido hepático como outros tecidos. Os agentes eletrofílicos (agentes alquilantes) teriam afinidade para os grupos altamente eletrodensos, como as macromoléculas, DNA, RNA, proteínas, polissacarídeos e ainda, compostos com radical SH, tais como alguns aminoácidos, etc.

Tem-se demonstrado, também, que animais submetidos à inoculação de quantidades mínimas de compostos carcinogênicos ou supostamente carcinogênicos, desenvolvem com facilidade, neoplasias do tipo Carcinoma Hepático Primário, desde que apresentem processos regenerativos no fígado, após necrose induzida ou hepatectomia parcial, por exemplo.

A identificação de compostos ou derivados eletrofílicos poderia, teoricamente, prever a potencialidade carcinogênica de diferentes compostos, desde que fossem perfeitamente conhecidos os processos de metabolização dos mesmos. Neste sentido, alguns compostos, tais como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, do grupo **benzo** (pireno e metil colantreno, por exemplo), e várias aminas aromáticas (B naftilamina, acetilaminafluorano, nitrozamidas, uretana, etionina, etc) têm já seus processos de metabolização conhecidos e são tidos como carcinogênicos.

Nos últimos anos demonstrou-se que os produtos organoclorados, quando em níveis acima de 10 ppm no organismo, estimulam a atividade das enzimas microsômicas nas células hepáticas (16). Estas enzimas poderiam então influir no metabolismo de outros compostos. Demonstrou-se, também, que esses produtos diminuem a atividade da desidrogenase láctica e da desidrogenase

da glicose-6-fosfato. Mas recentemente se atribuiu ao DDT e outros compostos a propriedade de deprimir o sistema imunológico animal (26).

Apesar do grande volume de trabalhos que tentam esclarecer os processos bioquímicos implicados no metabolismo do DDT e seus derivados, as observações são ainda inconclusivas.

Com relação aos efeitos carcinogênicos dos inseticidas, particularmente os organoclorados, de longa data vêm despertando a atenção dos pesquisadores. Fitzhug & Nelson (7) verificaram o aparecimento de células hepáticas tumorais, hiperplasia e adenoma nodular hepático em ratos submetidos à dieta com DDT. Um aumento da incidência de tumores foi observado em descendentes de camundongos submetidos à intoxicação crônica por DDT por Kemiény & Tarjan (12). A ocorrência de hepatomas em trutas alimentadas com dieta contendo DDT foi constatada por Halver (10). Innes et al. (11), implicam o DDT no aparecimento de neoplasias em camundongos, submetidos a doses continuadas na dieta, por período de 80 semanas. Shaba et al. (21) constataram o aparecimento de focos hiperplásicos em culturas de tecidos de pulmão de feto de camundongos cujas mães foram expostas ao DDT. Tomatis et al. (23) submetendo camundongos à intoxicação prolongada por DDT observaram um aumento de tumores no fígado, pulmões, rins, cérebro e tecido adiposo. As observações de Teracini (22) não confirmaram a atividade carcinogênica do DDT.

Demonstrou-se, também, que outros compostos como o Aldrin, Dieldrin, Heptaclo e Mirex produzem Carcinoma Hepático Primário em roedores, quando ministrados em altas doses (2).

Entretanto, estudos epidemiológicos efetuados no Brasil, Estados Unidos e Índia não têm demonstrado, até o momento, ocorrência de neoplasias em pessoas altamente expostas ao DDT (2).

Em 1973, o Comitê de Peritos da OMS em inseticidas, analisando os resultados experimentais sobre a ação carcinogênica do DDT, do Centro Internacional de Investigação sobre o Câncer (CIIC), resolveu não considerar que estas novas observações devam constituir bases suficientes para que possa recomendar o abandono do uso do DDT. Foi considerado que a continuação de seu emprego na luta contra as doenças e na proteção da produção de alimentos, pode salvar vidas humanas. Esta decisão se baseou, segundo os peritos da OMS, na convicção de que, nessas circunstâncias, qualquer possível risco para o homem, indicado pelos mencionados estudos em animais, estará mais que recompensado pelos benefícios da utiliza-

ção do DDT, desde que devidamente controlada (17).

CARCINOGENESE E PROBLEMÁTICA REGIONAL

Um possível aumento da ocorrência de neoplasias malignas, principalmente as do sistema respiratório e digestivo, na região de Londrina, em relação a outras áreas, tem sido observado por especialistas da Universidade Estadual de Londrina.

Dos atestados de óbitos registrados no município de Londrina, nos anos de 1968, 1970 e 1972, procurou-se identificar aqueles em que a causa básica foi apontada como tumor hepático. Destes óbitos foram excluídos os dos não domiciliados no município e os especificados como tumor hepático secundário. Baseados nestes dados e na população do Município na faixa etária de 15 a 74 anos, calculou-se a taxa de mortalidade nos anos considerados e a taxa média anual, para ambos os sexos.

TABELA 4

**TAXAS ANUAIS DE MORTALIDADE POR TUMOR HEPÁTICO
(POR 100.000 HABITANTES) PARA AMBOS OS SEXOS,
NA FAIXA ETÁRIA DE 15 A 74 ANOS —
MUNICÍPIO DE LONDRINA, PARANÁ, BRASIL.**

ano	Sexo Masculino			Sexo Feminino		
	população	nº óbitos	taxa de mortalidade	população	nº de óbitos	taxa de mortalidade
1968	61 718	1	1,62	61 293	2	3,26
1970	67 352	0	0,00	66 888	3	4,49
1972	72 983	2	2,74	72 481	1	1,38
Média anual			1,45			3,04

Na tabela 5 procuramos comparar nossos achados com os de Puffer & Griffith (18). Nota-se que a taxa média de mortalidade para o sexo masculino em Londrina é maior que a de São Paulo e menor que a de Ribeirão Preto. Quanto ao sexo feminino, a taxa de Londrina é maior que as de São Paulo e Ribeirão Preto. Estas diferenças, no entanto, não são estatisticamente significativas (nível crítico de 5%).

No laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário de Londrina, dentre os tumores malignos encontrados em exames anátomo-patológicos, chamam a atenção pela frequência observada, as

neoplasias do pulmão (17,64%), as do tubo gastro intestinal (14,44%) e os carcinomas primários do fígado (5,88%). Tais neoplasias parecem apresentar como etiologia — causas predominantemente ambientais.

Dentre os autores, Coelho & Marzochi (3) e Coelho (4) têm observado em pulmões de doentes adultos da zona rural, lesões fibrosantes, de caráter crônico, com intensa pigmentação antracótica e precipitados de complexos ferruginosos, conferindo uma característica bastante peculiar e fazendo crer que se trate de uma pneumopatia de caráter ambiental.

TABELA 5

TAXAS ANUAIS DE MORTALIDADE POR TUMOR HEPÁTICO (POR 100.000 HABITANTES) PARA AMBOS OS SEXOS, NA FAIXA ETÁRIA DE 15 A 74 ANOS, NAS CIDADES DE SÃO PAULO, RIBEIRÃO PRETO E LONDRINA.

Local	Período Estudado	Taxas de mortalidade	
		Sexo Masculino	Sexo Feminino
São Paulo	1962-1963	1,3	1,1
Ribeirão Preto	1962-1963	3,5	1,2
Londrina	1968-70 e 72	1,4	3,0

No período de Julho de 1971 a Julho de 1975, foram registrados nove casos de carcinoma primário do fígado no Hospital Universitário de Londrina. As idades dos

doentes variaram de 18 a 65 anos, e apenas em dois casos esta neoplasia se apresentava associada à cirrose hepática, tipo macronodular. (Tabela 6).

TABELA 6

**CASOS DE CÂNCER HEPÁTICO PRIMÁRIO REGISTRADOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LONDRINA,
NO PERÍODO DE JULHO DE 1971 A JULHO DE 1975.**

ano	nome	idade (anos)	sexo	associação c/cirrose	procedência
1971	J B S	18	masc.	—	rural
1972	C C P	54	femin.	—	rural
1973	S P	45	femin.	—	rural
1973	V V	64	masc.	—	rural
1973	A V S	41	masc.	+	rural
1973	A B O	47	femin.	—	rural
1975	O R	52	masc.	+	rural
1975	F J O	65	masc.	—	rural
1975	O A	49	masc.	—	rural

Estas são apenas algumas observações preliminares e até o momento não existem trabalhos enfocando, com maiores rigor, a carcinogênese hepática humana em nosso meio.

O diagnóstico clínico e laboratorial de um carcinoma primário do fígado é relativamente fácil de ser feito, principalmente quando se dispõe de técnicas semiológicas atuais tais como: fotolaparoscopia com biopsia dirigida, arteriografia seletiva, mapeamento hepático com radioisótopos e dosagem de alfafetoproteína.

Considerando a relativa prevalência destas neoplasias, dentre as neoplasias maligna, e o uso indiscriminado de defensivos em nossa região, abre-se uma possibilidade teórica de se estabelecer uma relação de causa e efeito entre os dois problemas enfocados, merecendo, no entanto, investigações mais acuradas.

Problemática Regional e Proposições de Estudo

A Organização Mundial de Saúde, através de seu Comitê de especialistas, tendo em vista a utilização exagerada e indiscriminada de pesticidas, e a falta de informações científicas, procurou equacionar o problema dando uma orientação mais coerente e objetiva às pesquisas fragmentárias e controvertidas até então existentes. Assim, em 1967, o Comitê estabeleceu uma série de recomendações, as quais, em parte, estão sendo levadas a efeito em alguns poucos centros de pesquisa. Este mesmo Comitê admite, porém, a existência de uma preocupação excessiva, pelos supostos efeitos ainda não demonstrados dos inseticidas e que a valorização dos riscos esteja sendo superestimada. Considera, porém, a necessidade de maiores estudos prospectivos visando, a médio e longo prazos, relacionar os níveis de DDT no organismo com a ocorrência de determinadas doenças (17).

A Universidade Estadual de Londrina, tendo em vista a problemática levantada por alguns especialistas sobre a necessidade de se estudar a correlação entre alguns fatores ambientais e a incidência de neoplasias do sistema digestivo, através de seu Programa de Controle de Poluição, providenciou a formação de uma comissão de especialistas, em diferentes áreas, para o estudo do problema e o estabelecimento de algumas linhas prioritárias de pesquisa na região de Londrina.

Esta Comissão, dentre outras medidas, sugeriu a realização de ampla investigação no sentido de se evidenciar a existência de potenciais agentes hepatocarcinogênicos no meio ambiente da região norte do Paraná. Para desenvolvimento a curtos e médios prazos foi recomendada a realização dos seguintes estudos:

1 — Estudos retrospectivos da mortalidade por Carcinoma Hepático Primário e outras neoplasias na população urbana e rural.

2 — Estudos retrospectivos e prospectivos da mortalidade pelo Carcinoma Hepático Primário e outras neoplasias ocorridas na população urbana e rural, relacionados com algumas variáveis já definidas, através da distribuição de protocolos padronizados aos principais serviços de assistência médica da região.

3 — Estudo da presença de aflatoxina em cereais e seus derivados, entregues ao consumo da população urbana e rural.

4 — Estudo da presença de resíduos de inseticidas clorados orgânicos em alimentos de origem vegetal e animal consumidos pelas populações urbana e rural.

5 — Estudo da presença de resíduos de inseticidas clorados orgânicos em águas naturais e de abastecimento, solo e ar atmosférico, em diferentes períodos do ano, nas zonas urbanas e rural.

6 — Mapeamento histórico da produção e consumo de produtos agrícolas e da introdução e aplicação de inseticidas clorados orgânicos na região.

7 — Determinação dos níveis de inseticidas clorados orgânicos e seus metabólitos no sangue, tecidos, leite e saliva de amostras representativas da população urbana e rural.

8 — Determinação dos níveis de inseticidas clorados orgânicos e seus metabólitos em tecidos de pacientes com Carcinoma Hepático Primário ou outras neoplasias, procedentes de áreas urbanas e rurais.

9 — Comparação dos dados obtidos no norte do Paraná com os achados em outras regiões não agrícolas que apresentam características culturais e níveis sócio-econômicos semelhantes àquela.

10 — Estudos experimentais sobre a influência do acúmulo e do coeficiente de metabolização dos inseticidas clorados orgânicos na incidência de tumores e outras alterações tissulares, em diferentes espécies de animais submetidos à intoxicação prolongada.

11 — Dispender esforços junto aos órgãos oficiais propondo a obrigatoriedade de notificação da ocorrência de neoplasias, em todos os municípios brasileiros, visando o conhecimento da distribuição geográfica das neoplasias mais importantes e sua correlação com fatores ecológicos desencadeantes.

REFERÊNCIAS

- 1 — ALMEIDA, W.F. — Acúmulo de inseticidas no homem e sua significação epidemiológica — **O Biol.**, 6: 171 — 183, 1974.
- 2 — ALMEIDA, W.F. — “Aspectos toxicológicos agudos e crônicos nas intoxicações por pesticidas”. In: Simpósio de Toxicologia de Pesticidas e Envenenamento Ambiental, Sociedade Agrônoma do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 28 a 30 de abril, 1975.
- 3 — COELHO, R. de BARROS & MARZOCHI, M.C. de A. — “Pneumopatia devido à inalação de poeira na região de Londrina”. In: X Congresso Brasileiro de Patologia e 1º Encontro Luso-Brasileiro de Anatomia Patológica, Curitiba, 1 a 7 de setembro, 1974.
- 4 — COELHO, R. DE BARROS — Observações histológicas preliminares sobre uma pneumoconiose fibro-antracótica na população hospitalar do Hospital Universitário de Londrina, Paraná, Brasil. **Rev. Pesq. Med. e Biol., São Paulo** (em vias de publicação).
- 5 — DAVIES, J. N. P. — “Hepatic Neoplasm”. In: GALL, E. A. & MOSTOFI, F. K., ed: **The Liver**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973, Cap. 16, p. 361 — 369.
- 6 — FARBER, E. — “Hepatic Carcinogenesis”. In: POPPER, H. & SCHAFFNER, F., ed. **Progress Liver Diseases**. New York, Grune & Stratton, 1972. Cap. 10, p. 173 — 179.
- 7 — FITZHUGH, O. G. & NELSON M. — Chronic oral toxicity of DDT. **J. Pharmacol. exp. Ther.**, 89: 18 — 30, 1947.
- 8 — GALLO, D. NAKAMO, O., WINDL, F. M., SILVEIRA NETO, S. & CARVALHO, R. P. L. **Manual de Entomologia — Pragas das Plantas e seu Controle**. Ed. Agrônoma Ceres — São Paulo, 1970.
- 9 — GIANNOTTI, O., ORLANDO, O., PUZZI, D., CAVALCANTE, R. P. & MELLO, E. J. R. — Noções básicas sobre praguicidas — Generalidades e recomendações de uso na agricultura do Estado de São Paulo. **O Biol.** 8 — 9: 223 — 339, 1972.
- 10 — HALVER, L. E. — Crystalline aflatoxine and other vectors for trout hepatoma. Trout Hepatoma Research Conference Papers. **Bureau of Sport Fisheries and Will life. Research Rep.**, 70: 78 — 102, 1967.
- 11 — INNES, J. R. M., et alii — Bioassay of pesticides and Industrial chemicals for tumorigenicity in mice. A preliminary note. **J. Natl. Cancer Inst.** 42: 1.101 — 1.114, 1969.
- 12 — KEMENY, T. & TARJAN, R. — Investigations on the effects of chemically administered small amounts of DDT in mice. **Experimentia**, 22: 748 — 749, 1966.
- 13 — LARINI, L. — “Noções de Toxicologia” — Curso ministrado no “I Curso de especialização para formação do Médico do Trabalho. Universidade Estadual de Londrina e FUNDA-CENTRO, maio de 1975, Londrina.
- 14 — NAKAGAWARA, Y. — As funções regionais de Londrina e sua área de influência. Tese de doutoramento apresentada à Universidade de São Paulo, 1973.
- 15 — NOGUEIRA, D.P. — “A Faculdade de Saúde Pública e Pesquisas sobre inseticidas organoclorados”. in: I Encontro — Pesticidas, Metais Pesados e Meio Ambiente, Secretaria Especial do Meio Ambiente e Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, 5 a 7 de maio, 1975.
- 16 — OMS, Genebra — **Grupo de Trabalho de la FAO e Comite de expertos de la OMS en residuos de plaguicidas**, Genebra, 1967 (série de Informes Técnicos, 370)
- 17 — OMS, Genebra. **Comite de Expertos de la OMS en Inseticidas**. Genebra, 1973 (série de Informes Técnicos, 513).
- 18 — PUFFER, R. P. & GRIFFITH, G. W. — **Características de la Mortalidad Urbana**. Public. Cient. nº 151 — OPS — Washington, 1968.
- 19 — TABELLO, M. N., LESSA, J. M. M., RUIZ, I. R. G. & BEÇAK, W. — Dados preliminares sobre a ação do DDT em cromossomos humanos. **Cienc. Cult.**, São Paulo, 24: 204, 1972.
- 20 — SCHVARTSMAN, S., ALMEIDA, W. F., VAZ, F., COSTA, A., CORRADINI, H. B., PIGATI, P.,

- GAETA, R. & UNGARO, M. T. — Blood levels of DDT in non occupationally exposed mothers and newborn infants in a city of Brazil. E.Q.S. — **Environ. Qual. Saf.**, **3**: 154—6, 1975.
- 21 — SHABAD, L. M., et alii — The effect of transplacental administration of DDT in organ cultures of foetal mouse lung tissue. **Int. J. Cancer**, **9**: 365—373, 1972.
- 22 — TERRACINI, B. — Valutazione della carcinogenicità degli idrocarburi clorurati usati come pesticidi. **Tumori**, **53**: 601—618, 1967.
- 23 — TOMATIS, L., et alii — The effect of long-term exposure to DDT on CF 1 mice. **Int. J. Cancer**, **10**: 489—506, 1972.
- 24 — WASSERMANN, M., NOGUEIRA, D. P., TOMATIS, L., ATHIE, E. & WASSERMANN, D. — Storage of organochlorine insecticides in people of São Paulo. Brazil — **Ind. Med.**, **41**: 22-5, 1972.
- 25 — WASSERMANN, M., PRATA, A., TOMATIS, L., WASSERMANN, D., IVRIANI, I. & OLIVEIRA, V. — Storage of organochlorine insecticides in hepatosplenic schistosomiasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, **5**: 271-273, 1974.
- 26 — WASSERMANN, M. — “Efeitos da exposição de pesticidas sobre o organismo humano”. in: I Encontro — Pesticidas, Metais Pesados e Meio Ambiente, Secretaria Especial do Meio Ambiente e Faculdade de Saúde Pública da USP — Projeto Brasil 2103, São Paulo, 5 a 7 de maio de 1975.