

Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva  
Coordenação de Prevenção e Vigilância  
Unidade Técnica de Exposição Ocupacional, Ambiental e Câncer.

# EFEITOS TÓXICOS NA SAÚDE HUMANA RELACIONADOS AO USO DOS AGROTÓXICOS

**Marcia Sarpa de Campos Mello**

Audiência Pública  
Câmara dos deputados - Brasília  
03 de dezembro de 2015

# CENÁRIO NACIONAL



# AGROTÓXICOS

**Lei 7802/89** no seu artigo 2º, inciso I, são considerados agrotóxicos e afins todos **os produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos** usados na área agrícola, na proteção florestal, em outros ecossistemas e em áreas urbanas **com o objetivo de combater pragas ou doenças** causadas pela ação danosa de seres vivos considerados nocivos (BRASIL, 1989).

# CLASSIFICAÇÃO

De acordo com:

➤ **Grupo químico dos ingredientes ativos:**

organofosforados, organoclorados, carbamatos, piretroides, avermectinas, compostos clorofenólicos, biperidilos, organoestanhosos e etc;

➤ **Tipo de praga que controlam:** inseticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas, rodenticidas, moluscicidas;

➤ **Efeitos sobre à saúde humana:** extremamente tóxicos, altamente tóxicos, medianamente tóxicos e pouco tóxicos.

# Classificação: Efeitos sobre à saúde humana

## TOXICIDADE AGUDA

<b>CLASSE I</b>	<b>Extremamente tóxica</b>	$DL_{50} < \text{ou} = 1 \text{ mg/kg}$
<b>CLASSE II</b>	<b>Altamente tóxica</b>	$DL_{50} > 1 \text{ a } 50 \text{ mg/kg}$
<b>CLASSE III</b>	<b>Moderadamente tóxico</b>	$DL_{50} > 50 \text{ a } 500 \text{ mg/kg}$
<b>CLASSE IV</b>	<b>Pouco tóxico</b>	$DL_{50} > 0,5 \text{ a } 5 \text{ g/kg}$



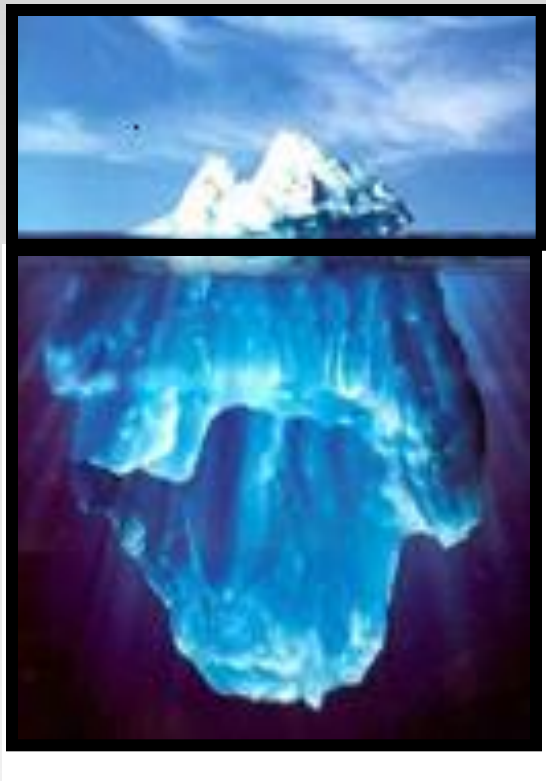
# CLASSIFICAÇÃO DE EFEITOS TÓXICOS

## Efeitos agudos

- após exposição única a uma substância química;
- geralmente em doses elevadas;
- ocorre após exposição ocupacional ou envenenamento

**Irritação pele e olhos, coceira, cólicas, vômitos, diarréias, espasmos, dificuldades respiratórias, convulsões, morte etc.**





## Toxicidade Aguda



## **Toxicidade Aguda**

**Neurotoxicidade**

**Imunotoxicidade**

**Desregulação endócrina**

**Toxicidade Reprodutiva**

**Efeitos sobre a fertilidade**

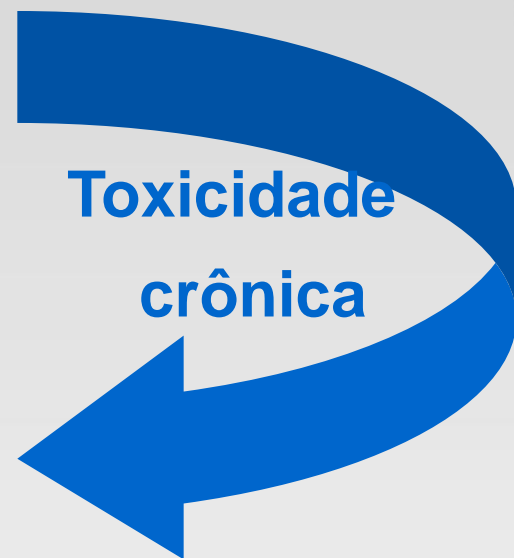
**Teratogenicidade**

**Efeitos sobre o desenvolvimento**

**Mutação**

**Câncer**

**Toxicidade  
crônica**





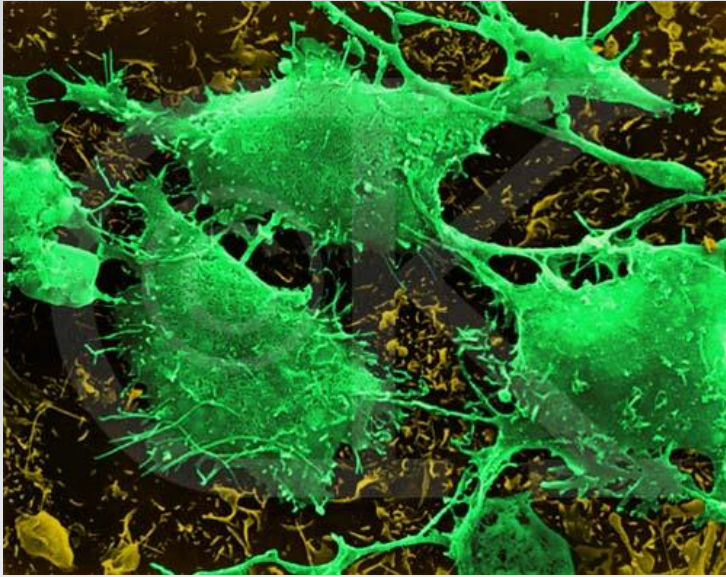
# CLASSIFICAÇÃO DE EFEITOS TÓXICOS

## Efeitos crônicos

- após **exposição múltipla** a uma substância;
- geralmente em **doses baixas**
- exposição através da alimentação e ambiental
- em geral os **efeitos aparecem muito tempo após a exposição** dificultando a correlação com o agente

**Infertilidade, impotência, abortos, malformações, desregulação hormonal, efeitos sobre sistema imunológico, câncer etc.**

# Câncer



[www.alternative-cancer.net](http://www.alternative-cancer.net)



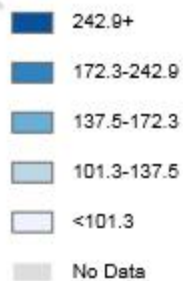
## Problema de Saúde Pública

# Epidemiologia - O Brasil no Cenário do Câncer no Mundo

Incidence ASR

Both sexes

All cancers excluding non-melanoma skin cancer

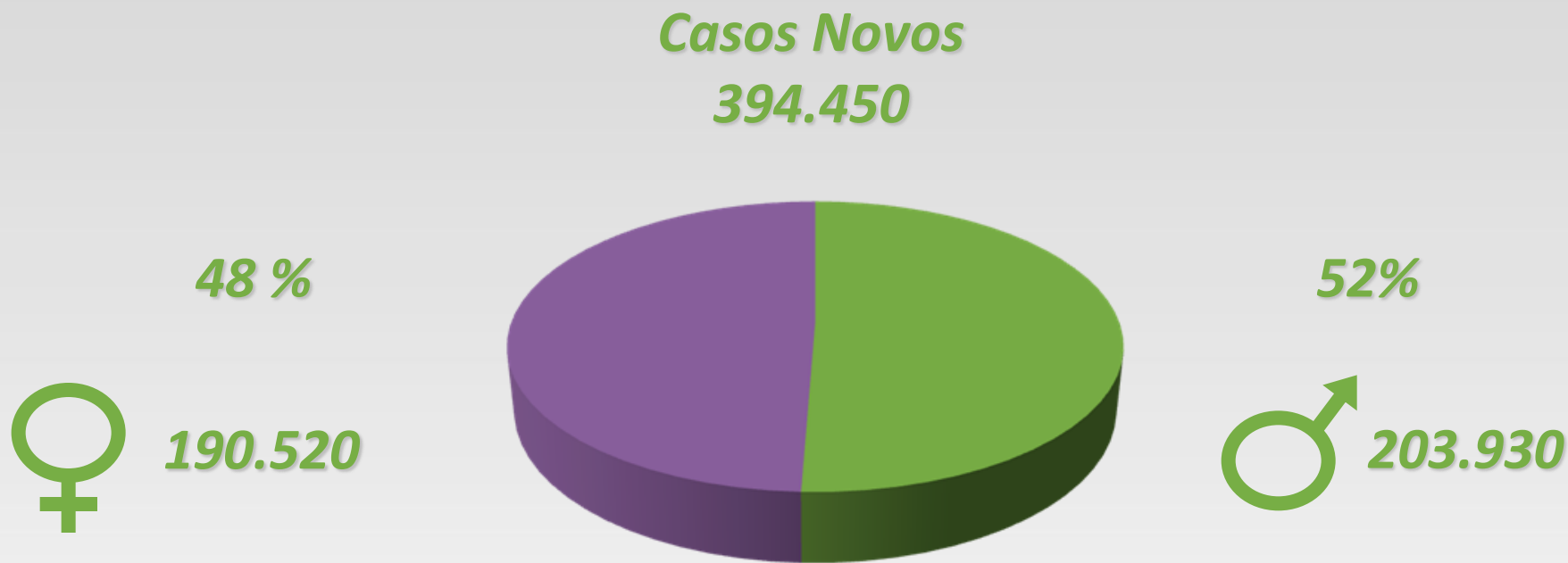


International Agency for Research on Cancer



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

# Estimativa do número de casos novos de câncer (exceto pele não melanoma) para o ano de 2014 e 2015 em homens e mulheres, Brasil.



**Casos novos com pele não melanoma: 576.580**

Fonte: MS/INCA/ Estimativa de Câncer no Brasil, 2013  
MS/INCA/CGPV/Divisão de Vigilância e Análise de Situação

# O que é o Câncer?

➤ Conjunto de manifestações patológicas que caracterizam-se pela **perda de controle da proliferação celular.**

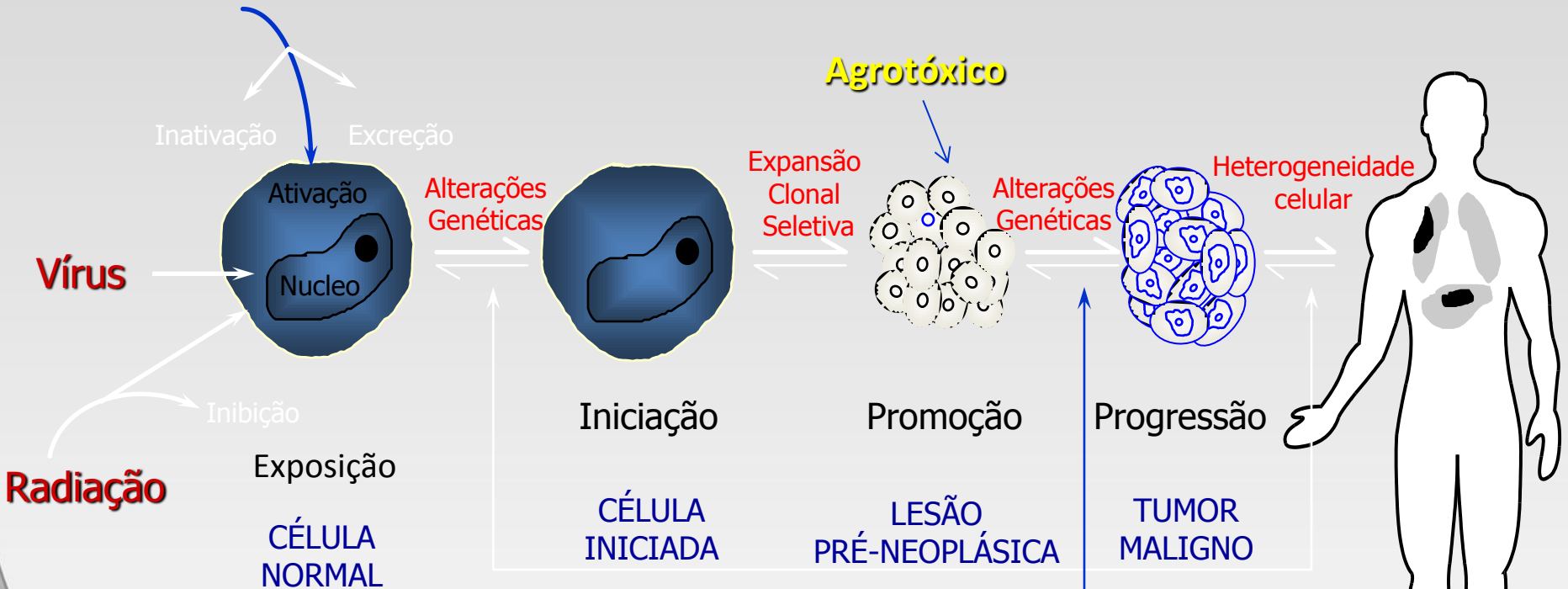
Quais são as razões que levam os genes que regulam o ciclo celular a perderem as funções de regulação?

- Predisposições genéticas hereditárias;
- Fatores ambientais - agentes **biológicos, físicos, químicos (ex: agrotóxicos)**.



# ETAPAS DA CARCINOGENÊSE

## Agente químico (agrotóxico)



- Ativação de proto-oncogenes
- Inativação de genes supressores

Os Agrotóxicos podem causar diversos efeitos carcinogênicos através de uma variedade de mecanismos incluindo:

- genotoxicidade (mutagenicidade),
- promoção (carcinogenicidade),
- ação direta (carcinogenicidade),
- inibição da capacidade

(Chiu and Blair, 2009)

**NÃO EXISTEM LIMITES SEGUROS DE EXPOSIÇÃO**



**Agência Internacional para Pesquisa em Câncer  
IARC/OMS**

**Órgão da Organização Mundial da Saúde responsável por gerir conhecimento científico - que levem a melhores medidas de prevenção do câncer em todo mundo.**

### **Atribuições:**

- a organização dos registros de câncer mundiais
- **avaliação do risco de compostos que causam câncer em seres humanos (Monografias)**

**Principal sistema de avaliação de risco utilizado por agências de vigilância em saúde do mundo**

# Monografias de Avaliação de Risco de compostos de provocar câncer em seres humanos

Sua classificação é baseada nas evidências científicas geradas a partir dos:

- Dados de exposição humana e seus efeitos biológicos
- Estudos de risco para seres humanos (estudos epidemiológicos de risco)
- Estudos de carcinogênese em animais experimentais
- Estudos de mecanismos de atuação dos compostos avaliados

## Sistema de classificação da IARC:

Grupo	Classificação
1	<b>Cancerígenos para seres humanos:</b> evidência suficiente tanto em seres humanos quanto em animais experimentais
2A	<b>Provável:</b> Evidência limitada em seres humanos e suficiente em animais (limitada significa que houve associação positiva mas outros fatores não podem ser excluídos; normalmente por falta de outros estudos semelhantes)
2B	<b>Possível:</b> evidência limitada em seres humanos e em animais.
3	Sem classificação quanto ao risco (não existem estudos suficientes para avaliação)
4	Provavelmente não cancerígenos (existem evidências que indicam provável falta de carcinogenicidade em seres humanos e animais experimentais)

# Monografias de Avaliação de Risco de compostos de provocar câncer em seres humanos

Avaliação para a classificação dos produtos - **pesquisadores experts** na área e que **não tenham qualquer conflito de interesse**  
**Presença de observadores é permitida.**

## PROCESSO CLARO, TRANSPARENTE, IDÔNEO E BASEADO EM EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

2014 - Comitê Consultor - **elegeram os compostos que seriam priorizados para avaliação/reavaliação para o risco de câncer para seres humanos nos próximos 5 anos.**

Dentre estes compostos, **cerca de 20 agrotóxicos foram escolhidos.**

(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/InformationOnNominations.pdf>)



# Pesticidas avaliados em Março e Abril de 2015

(Comitê de 17 experts de 11 países diferentes)

## Malationa

Classificado como **2A (provavelmente capaz de causar câncer)**

Utilizada na lavoura e no combate a insetos tanto em saúde pública quanto domiciliar

Evidência limitada em seres humanos de que é capaz de causar câncer:

Estudos de agricultores dos EUA, Canadá e Suécia mostraram associação com **linfoma não-Hodgkin**.

Associação com **câncer de próstata** entre agricultores do Canadá e na AHS

Evidência suficiente em animais experimentais de que é capaz de causar câncer:

Capaz de induzir tumores em diversos tecidos em roedores

Mecanismos mostram **ação genotóxica** (danos cromossômicos) em células humanas, mas não mutagênica.

Interferência na sinalização hormonal

# Pesticidas avaliados em Março e Abril de 2015

(Comitê de 17 experts de 11 países diferentes)

## Diazinona

Classificado como **2A (provavelmente capaz de causar câncer)**

Utilizado na lavoura bem como uso domiciliar

Evidência limitada em seres humanos de que é capaz de causar câncer:

Estudos de agricultores dos EUA, Canadá e Suécia mostraram associação com **linfoma não-Hodgkin, câncer de pulmão e leucemia.**

Evidência limitada em animais experimentais de que é capaz de causar câncer:

Estudos em animais experimentais mostraram que é capaz de induzir **hepatocarcinoma em camundongos e leucemia e linfoma não-Hodgkin em ratos.**

Capaz de induzir danos no DNA e cromossomas em células humanas e de roedores

# Pesticidas avaliados em Março e Abril de 2015

(Comitê de 17 experts de 11 países diferentes)

## Glifosato

Classificado como **2A (provavelmente capaz de causar câncer)**

Principal herbicida utilizado no mundo e Brasil. Grupo IV.

Uso cresceu muito após a introdução de sementes geneticamente modificadas

Evidência limitada em seres humanos de que é capaz de causar câncer:

Estudos de agricultores dos EUA, Canadá e Suécia mostraram associação com **linfoma não-Hodgkin**.

Evidência suficiente em animais experimentais de que é capaz de causar câncer:

**Capaz de induzir tumores em diversos tecidos em roedores**

Capaz de induzir danos no DNA e cromossomas em células humanas e de roedores

# Pesticidas avaliados em Março e Abril de 2015

(Comitê de 17 experts de 11 países diferentes)

## 2,4-D (herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic Acid)

Classificado como **2B (possivelmente capaz de causar câncer)**

Usado na agricultura, em florestas, uso urbano e residencial.

Entre os 3 mais usados no Brasil. Extremamente tóxico.

Evidência limitada em seres humanos de que é capaz de causar câncer:

Estudos de coorte e caso-controle populacional com agricultores mostraram associação com **linfoma não-Hodgkin e leucemia**.

Evidência suficiente em animais experimentais de que é capaz de causar câncer:

**Capaz de induzir sarcoma e astrocitomas.** Evidencia limitada em animais.

Capaz de induzir **estresse oxidativo e imunossupressão** (estudos in vivo e in vitro).

# Estudos Epidemiológicos: Aumento do risco de Câncer e exposição ocupacional a Agrotóxicos



# Estudo da prevalência de câncer de pele e lesões precursoras em residentes de municípios agricultores

**Objetivo geral:** Estimar a prevalência de câncer de pele e suas lesões precursoras no município definido

## Objetivos Específicos

- Caracterizar a população de estudo segundo variáveis sócio-demográficas, comportamentais e ocupacionais;
- Avaliar a exposição a fatores de risco para o câncer de pele e suas lesões precursoras.

## RESULTADOS

- FOI ENCONTRADA ASSOCIAÇÃO ENTRE A **EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS ARSENICAIS E AO PARAQUAT E APARECIMENTO DE LESÕES PRECURSORAS PARA O CÂNCER DE PELE.**



# Riscos ocupacionais e linfomas não Hodgkin em adultos

## Objetivo

Avaliar a associação entre riscos ocupacionais (ex: exposição a agrotóxicos) e o desenvolvimento de linfomas não-Hodgkin em adultos

# Resultados Parciais:

Uso/ Tempo (anos)	Total		Caso		Controle		Razão de chances	
	N	%	N	%	N	%	OR <sup>a</sup>	IC95%
<b>Solventes</b>								
Não (Referência)	271	61,3	82	52,2	189	66,3	<b>1,00</b>	
1 – 10	79	17,9	27	17,2	52	18,2	1,71	(0,96 – 3,04)
> 10	92	20,8	48	<b>30,6</b>	44	<b>15,4</b>	<b>2,09</b>	(1,25 – 3,49)
<b>Domissanitários</b>								
Não (Referência)	242	54,6	70	44,3	172	60,4	<b>1,00</b>	
1 – 10	107	24,2	39	24,7	68	23,9	<b>2,16</b>	(1,27 – 3,67)
> 10	94	21,2	49	<b>31</b>	45	<b>15,8</b>	<b>1,97</b>	(1,14 – 3,40)
<b>Agrotóxicos</b>								
Não (Referência)	363	81,6	118	73,8	245	86	<b>1,00</b>	
1 – 10	44	9,9	19	11,9	25	8,8	<b>2,75</b>	(1,38 – 5,48)
> 10	38	8,5	32	<b>14,4</b>	15	<b>5,3</b>	<b>2,35</b>	(1,13 – 4,89)

a: OR (Razão de chances, ajustada por sexo e idade)

Obs: essa tabela foi construída com informações de 477 participantes (182 casos e 295 controles).

## Estudos Epidemiológicos indicando aumento do risco de Câncer e EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL a Agrotóxicos (IAs)

INGREDIENTE ATIVO/CLASSE	EFEITOS TÓXICOS	Referências bibliográficas
<p style="text-align: center;"><b>Herbicida 2,4-D</b>  (grupo clorofenoxi)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Maior risco de Linfoma não-Hodgkin em trabalhadores</b></p>	<p>Soloneski et al, 2007; Cantor et al, 1992; Miligi et al, 2006.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Terbufós</b>  (organofosforado)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Aumento do risco de leucemia, Linfoma não-hodgkin, câncer de próstata e pulmão.</b></p>	<p>Bonner et al, 2010</p>

## Estudos Epidemiológicos indicando aumento do risco de Câncer e EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL a Agrotóxicos (IAs)

<b>INGREDIENTE ATIVO/CLASSE</b>	<b>EFEITOS TÓXICOS</b>	<b>Referências bibliográficas</b>
<b>Mancozebe, carbaril (ditiocarbamato, metilcarbamato - A) e parationa (OP, NA)</b>	<b>Associação significativa com melanoma cutâneo nos EUA</b>	Dennis et al, 2010

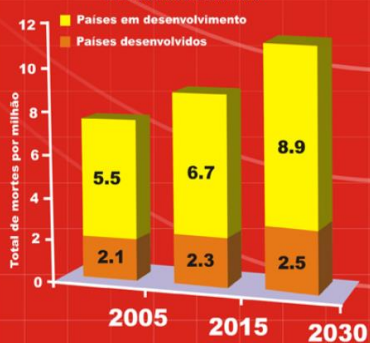
## Estudos Epidemiológicos indicando aumento do risco de Câncer e EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL a Agrotóxicos (IAs)

INGREDIENTE ATIVO/CLASSE	EFEITOS TÓXICOS	Referências bibliográficas
<b>Metribuzin</b> <b>(herbicida triazinona - A)</b>	<b>Associação potencial com cânceres linfohematopoiético em homens nos EUA</b>	Oliver et al, 2009
<b>Paraquat</b> <b>(bipiridilo – A)</b>	<b>Risco significativamente elevado de linfoma não-hodgkin em agricultores nos EUA</b>	Park et al, 2009



**Cenário do Câncer no Mundo:  
perspectiva de crescimento significativo da mortalidade  
porém com alto potencial de prevenção**

Projeção da mortalidade por câncer  
em todo o mundo



**Plano global  
de ação da OMS:**

Os Estados membros da OMS devem:

- Prevenir o que for prevenível**  
- 40%  
Evitando e reduzindo a exposição aos fatores de risco;  
estratégias de prevenção
- Curar o que for curável**  
- 40%  
Detecção precoce: estratégias de diagnóstico e  
tratamento
- Alívio da dor e melhorar a qualidade  
de vida**  
Estratégias de cuidados paliativos
- Gestão para o sucesso**  
Fortalecimento da gestão nacional, monitorando e  
avaliando estratégias de capacitação

Quatro objetivos e estratégias



Cenário do Câncer  
no Mundo:  
perspectiva de  
crescimento  
significativo da  
mortalidade porém  
com **alto**  
**potencial de**  
**prevenção**



## MEDIDAS URGENTES:

- Cumprimento da legislação;
- Proibir as pulverizações aéreas;
- Proibir o uso no Brasil de agrotóxicos proibidos em outros países;
- Fim dos subsídios públicos aos venenos;
- Implantar nos municípios as Vigilâncias à Saúde dos trabalhadores expostos aos agrotóxicos.



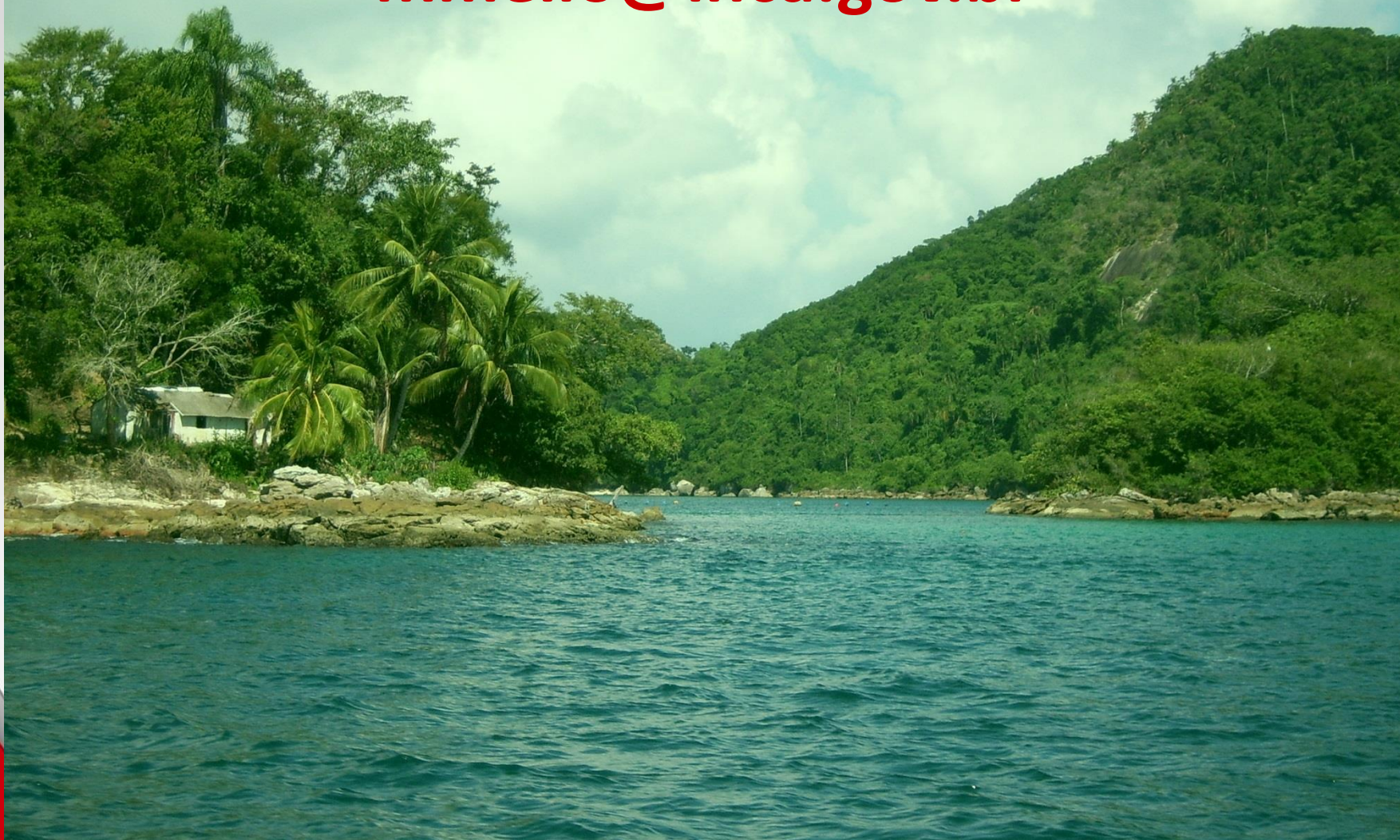
## Propostas:

- Diminuição da contaminação dos espaços rurais e urbanos por agrotóxicos, com investimentos nos níveis locais e nacionais;
- Fortalecimento da agricultura orgânica;
- Diminuição do uso de venenos, de modo a estabelecer a transição gradativa para um modelo de base agroecológica, e a valorização dos saberes locais.





**OBRIGADA!**  
**mmello@inca.gov.br**



# Pesticidas avaliados em Março e Abril de 2015

(Comitê de 17 experts de 11 países diferentes)

## Tetraclorvinfos

Classificado como **2B** (possivelmente capaz de causar câncer)

Banido na comunidade europeia

Usado nos EUA principalmente contra pulgas em cachorros

Evidência inadequada em seres humanos de que é capaz de causar câncer:

Estudos em seres humanos são raros e considerados inadequados

Evidência suficiente em animais experimentais de que é capaz de causar câncer:

Estudos em animais experimentais mostram que é capaz de induzir:

Tumores hepatocelulares e renais em camundongos

Hemangioma em ratos

Mecanismos mostram ação genotóxica (danos cromossômicos), mas não mutagênica, além de induzir proliferação celular em roedores



# Pesticidas avaliados em Março e Abril de 2015

(Comitê de 17 experts de 11 países diferentes)

## Parationa

Classificado como 2B (possivelmente capaz de causar câncer)

Desde 1980 apresenta várias restrições de uso

Evidência limitada em seres humanos de que é capaz de causar câncer:

Associações positivas em trabalhadores da indústria de produção, mas inadequados na população em geral

Evidência suficiente em animais experimentais de que é capaz de causar câncer:

Capaz de induzir tumores em diversos tecidos tanto de camundongos quanto de ratos

Mecanismos mostram ação genotóxica (danos cromossômicos) em células humanas, mas não mutagênica, além de induzir proliferação celular em roedores