

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
06 de outubro 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, bupiridilos, 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

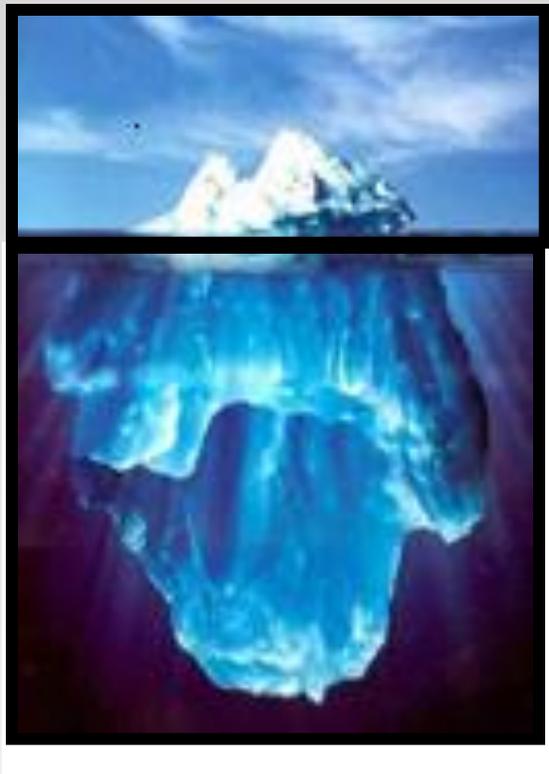
CLASSE I	Extremamente tóxica	$DL_{50} < \text{ou} = 1 \text{ mg/kg}$
CLASSE II	Altamente tóxica	$DL_{50} > 1 \text{ a } 50 \text{ mg/kg}$
CLASSE III	Moderadamente tóxico	$DL_{50} > 50 \text{ a } 500 \text{ mg/kg}$
CLASSE IV	Pouco tóxico	$DL_{50} > 0,5 \text{ a } 5 \text{ g/kg}$

CLASSIFICAÇÃO DE EFEITOS TÓXICOS

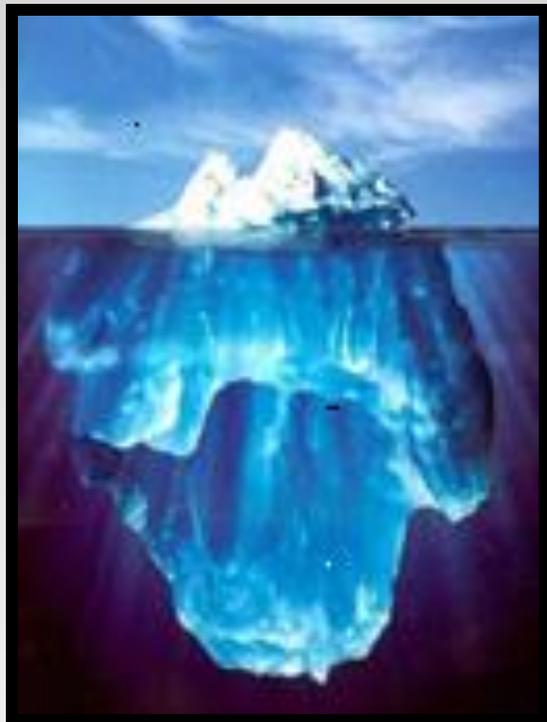
Efeitos agudos

- 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

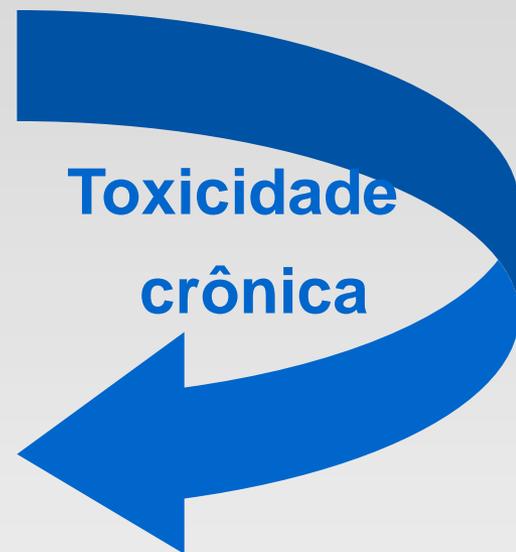
Teratogenicidade

Efeitos sobre o desenvolvimento

Mutação

Câncer

**Toxicidade
crônica**



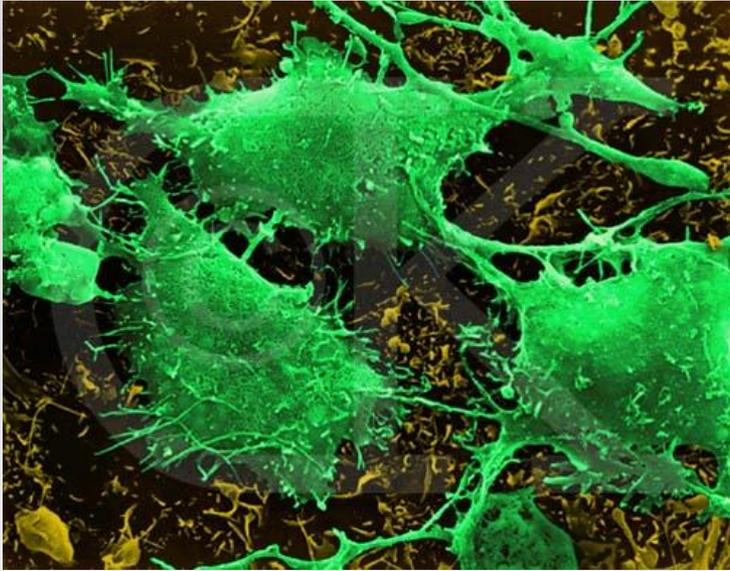
CLASSIFICAÇÃO DE EFEITOS TÓXICOS

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



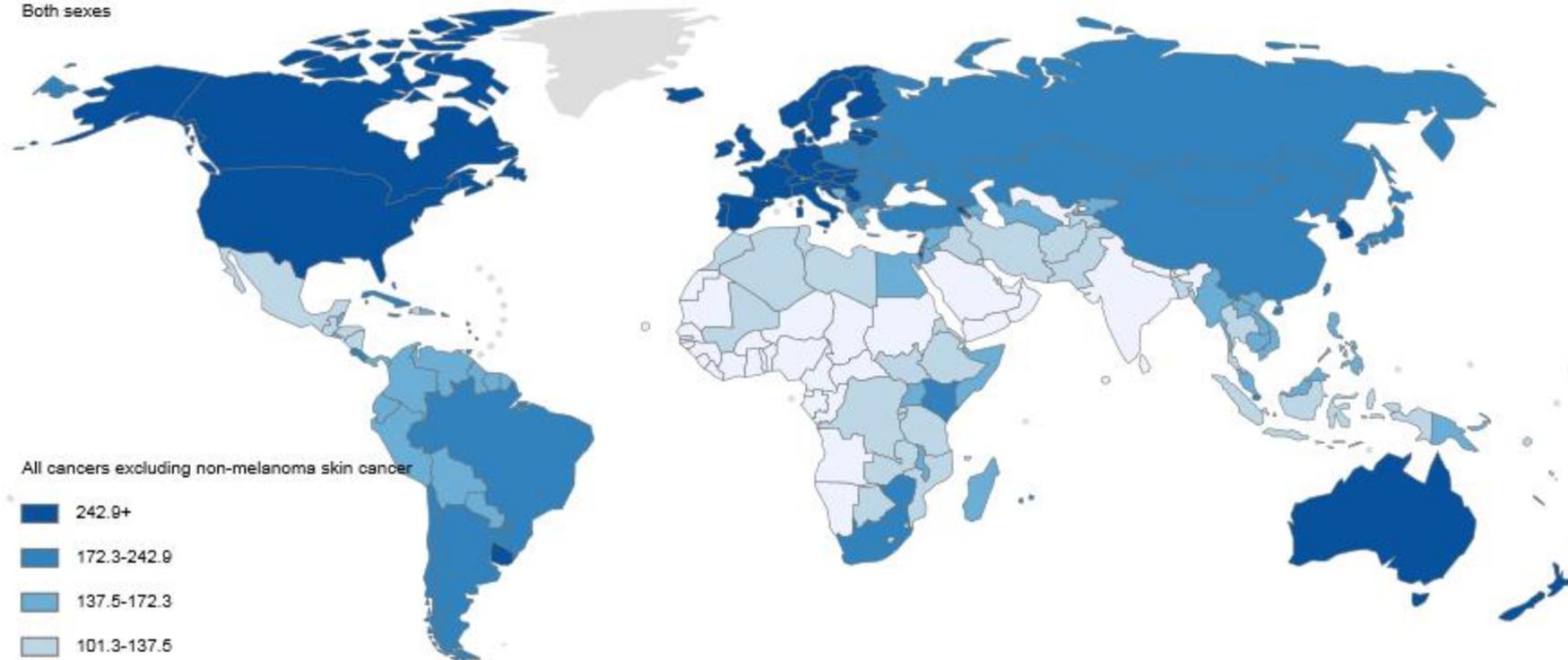
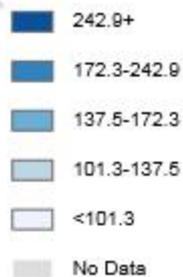
Problema de Saúde Pública

Epidemiologia - O Brasil no Cenário do Câncer no Mundo

Incidence ASR

Both sexes

All cancers excluding non-melanoma skin cancer



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

International Agency for Research on Cancer



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?

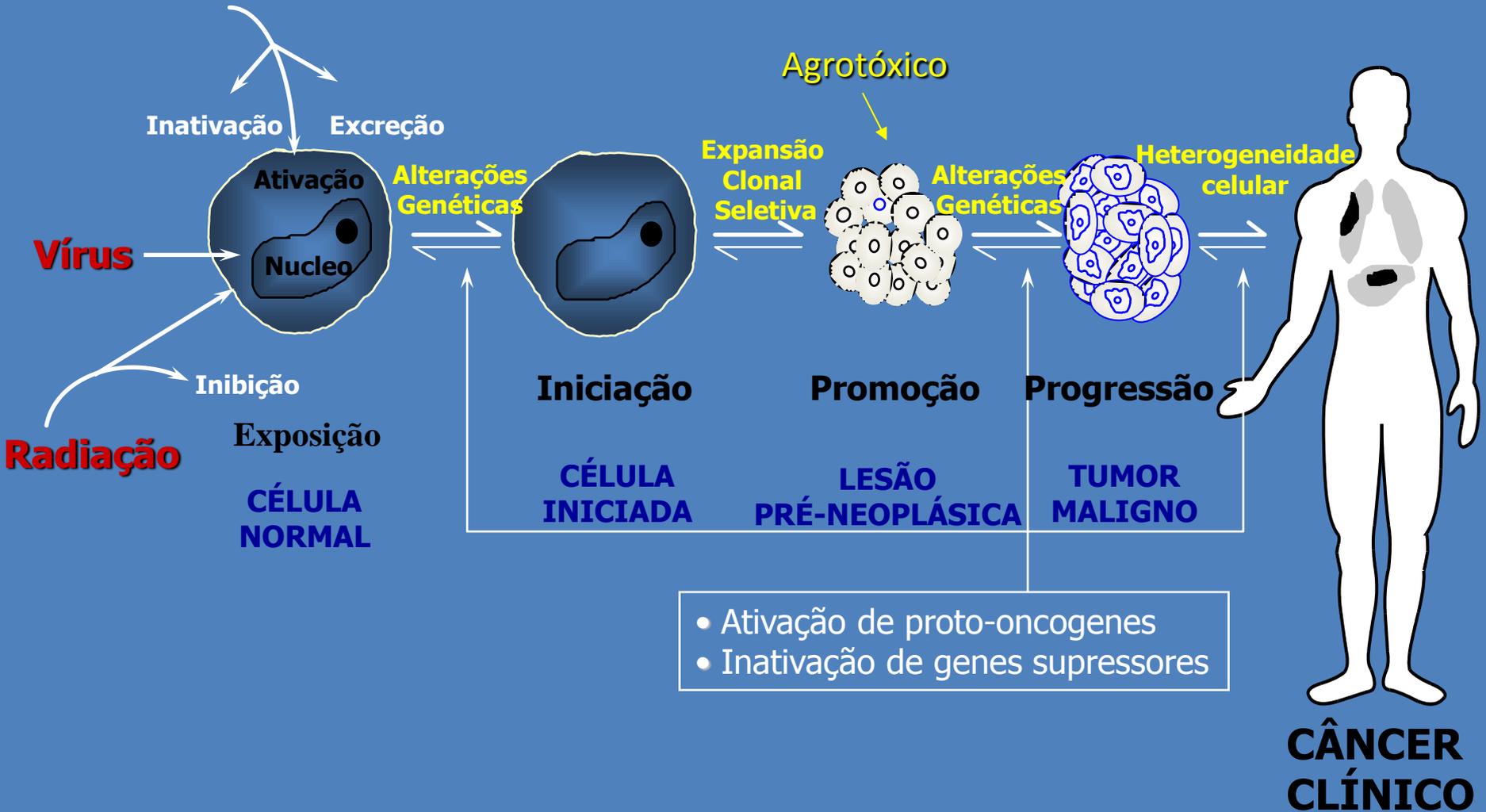
➤ Conjunto de manifestações patológicas que caracterizam-se pela **perda de controle da proliferação celular.**

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)



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

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

(Chiu and Blair, 2009)

NÃO EXISTEM LIMITES SEGUROS DE EXPOSIÇÃO



World Health
Organization

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 ao câncer** em todo mundo.

Criada em 1965 por grande esforço de De Gaulle e localizada em Lyon

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

Foram avaliados mais de 900 compostos com a identificação de mais de 400 compostos capazes, prováveis, ou possíveis de causar câncer em seres humanos (desde 1971)

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

- 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	Cancerígenos para seres humanos: evidência suficiente tanto em seres humanos quanto em animais experimentais
2A	Provável: 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	Possível: 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 é feita por **pesquisadores experts** na área que tenham produzido trabalhos publicados nos principais jornais científicos mundiais e **não tenham qualquer conflito de interesse** (assinam declaração que não tem conflito de interesse como financiamento ou trabalho de qualquer tipo prestado a indústria que envolve ou são impactados pelos compostos que estão sendo avaliados)

Presença de observadores é permitida, como funcionários de agências de vigilância sanitária Ou da indústria dos compostos que estão sendo avaliados. Mas estes não tem direito a se manifestar.

PROCESSO CLARO, TRANSPARENTE, IDÔNEO E BASEADO EM EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

Escolha dos compostos que são avaliados quanto a serem capazes de causar câncer

Comitê Consultor formado por cerca de 40 cientistas de diversos países se reuniu em **abril/2014** para **discutir e eleger os compostos que seriam priorizados para avaliação/reavaliação para o risco de câncer para seres humanos nos próximos 5 anos.**

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

Dentre estes compostos, **cerca de 20 agrotóxicos foram escolhidos** por terem agora vários **novos dados** científicos presentes nas **publicações em jornais internacionais e idôneos** que permitiriam uma melhor avaliação/reavaliação.

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

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



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

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

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

INGREDIENTE ATIVO/CLASSE	EFEITOS TÓXICOS	Referências bibliográficas
Mancozebe, carbaril (ditiocarbamato, metilcarbamato - A) e parationa (OP, NA)	Associação significativa com melanoma cutâneo nos EUA	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
Metribuzin (herbicida triazinona - A)	Associação potencial com cânceres linfohematopoiético em homens nos EUA	Oliver et al, 2009
Paraquat (bipiridilo – A)	Risco significativamente elevado de linfoma não-hodgkin em agricultores nos EUA	Park et al, 2009

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

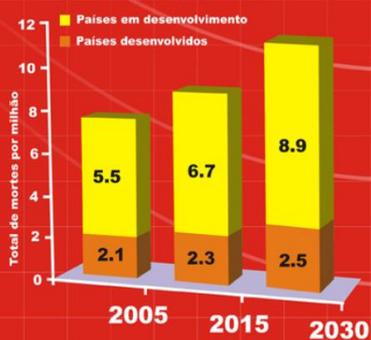
a: OR (Razão de chances, ajustada por sexo e idade)

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



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:

Quatro objetivos e estratégias

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



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

