

Avaliação da exposição humana a agrotóxicos

Jefferson José Oliveira-Silva
Sergio Rabello Alves
Henrique Vicente Della Rosa

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

OLIVEIRA-SILVA, JJ., ALVES, SR., and ROSA, HVD. Avaliação da exposição humana a agrotóxicos. In: PERES, F., and MOREIRA, JC., orgs. *É veneno ou é remédio?: agrotóxicos, saúde e ambiente* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. p. 121-136. ISBN 85-7541-031-8. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

PARTE II

**Metodologias de pesquisa:
avanços e dilemas**

AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO HUMANA A AGROTÓXICOS

Jefferson José Oliveira-Silva

Sergio Rabello Alves

Henrique Vicente Della Rosa

INTRODUÇÃO

No universo de complexidades que é a relação entre o uso dos agrotóxicos e a saúde e o meio ambiente, um dos temas mais controversos, mal compreendidos e dinâmicos talvez seja a avaliação da exposição humana a estes agentes. O melhor significado para a palavra avaliação, neste contexto, seria reconhecer a abrangência e a magnitude do objeto em foco (Ferreira, 1999). Sob essa perspectiva, que instrumentos ou meios são capazes de nos dar a dimensão fidedigna do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana? Como se explica que o senso comum, núcleo do bom senso, aponte a utilização de agrotóxicos como um dos maiores problemas de saúde pública no meio rural, e estudos científicos com este fim produzam dados que, na maioria das vezes, mostram um quadro muito mais ameno que aquele percebido pelo indivíduo comum?

A resposta a essas e outras perguntas sobre a avaliação da exposição humana a agrotóxicos encontra-se submersa em campos do conhecimento humano em princípio distantes entre si. Nosso objetivo neste artigo, mais do que responder a estes questionamentos, é trazer à tona alguns aspectos da complexidade dos processos de avaliação, proporcionando elementos de convicção para que cada um possa tirar suas próprias conclusões.

PILARES DA AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO E DA INTOXICAÇÃO HUMANA A AGROTÓXICOS

O primeiro passo para desenvolver um programa de monitorização ocupacional, ou mesmo para uma simples avaliação pontual de um indivíduo ou de um grupo de indivíduos expostos a agrotóxicos, se traduz na aparentemente prosaica definição semântica do que se pretende avaliar: os expostos, os intoxicados ou ambos. Por definição, expostos são todos aqueles que têm ou tiveram contato com determinado agente. Considerando que os agrotóxicos foram as substâncias antropogênicas mais utilizadas na história da humanidade, sendo possível hoje encontrá-los em regiões tão inusitadas como o Ártico (Larsson, Okla & Woin, 1990; Dewailly et al., 1999), toda a população do planeta estaria nessa condição. Intoxicado, por sua vez, é o termo que define o indivíduo que teve contato com determinada substância e deste contato desenvolveu algum tipo de manifestação clínica. Logo, uma resposta mal colocada à pergunta original implica avaliar de forma censitária todo e qualquer indivíduo ou somente os doentes.

A avaliação da exposição humana é um processo que demanda recursos humanos e materiais, e tem por objetivo primordial barrar o desenvolvimento de agravos à saúde derivados da exposição a determinado agente. A avaliação da exposição deve priorizar os indivíduos com maior probabilidade de se apresentarem excessivamente expostos. Isto reduz de modo considerável o número de pessoas a ser avaliado e, ao mesmo tempo, impede o estabelecimento do quadro de intoxicação por meio do alarme e subsequente afastamento do trabalhador da fonte de contaminação, ou, ao menos, atenua a gravidade do quadro se este já tiver se estabelecido.

A avaliação de um grupo de indivíduos com possibilidade de se apresentarem excessivamente expostos a agrotóxicos, assim como de um grupo de intoxicados, se apóia sobre o mesmo tripé: histórico de exposição, avaliação clínica e diagnóstico laboratorial. No entanto, estes dois tipos de avaliação apresentam diferenças consideráveis no valor das variáveis. No estudo de um grupo de intoxicados, a avaliação clínica será sempre soberana e determinante; já na avaliação de um grupo de supostos excessivamente expostos, o histórico é responsável por sua caracterização. Logo, essa variável assume um papel determinante na defini-

ção do grupo ou dos indivíduos de um grupo que serão avaliados. Neste contexto, o diagnóstico laboratorial, denominado indicador, assume um papel decisivo, pois a exposição a determinado agente pode se traduzir num aumento da concentração deste no organismo em relação à população em geral (indicador de dose interna), ou ainda ter disparado um quadro de alterações bioquímicas e metabólicas sem, contudo, desenvolver comemorativos clínicos perceptíveis (indicador de efeito). Em resumo, na avaliação de supostos excessivamente expostos, teríamos o histórico definindo o grupo, os indicadores apontando a real exposição, que iria determinar, em última instância, a situação de risco, e, finalmente, a avaliação clínica apontando que indivíduos migraram do grupo de expostos para o de intoxicados.

INDICADORES DE EXPOSIÇÃO

Os agrotóxicos representam um grupo heterogêneo de compostos que podem variar em sua estrutura química de organometálicos a derivados naturais de plantas, e ainda em seus diferentes mecanismos tóxicos de ação (Larini, 1999). Por isso, não é possível desenvolver um método único e universal capaz de indicar a dose interna ou mesmo o efeito biológico da exposição a todo e qualquer agente utilizado, com o propósito de controlar e/ou eliminar pragas.

Contudo, elementos do grupo dos agrotóxicos podem se assemelhar estruturalmente (organoclorados, piretróides etc.); apresentar o mesmo alvo bioquímico, como no caso dos anticolinesterásicos, que, independentemente do grupo químico, desenvolvem seu efeito tóxico por meio da inibição das colinesterases do sistema nervoso; apresentar valores de DL50 ou CL50 próximos, o que os classifica em termos de toxicidade aguda; ou ainda ser utilizados para combater uma mesma praga e apresentar estruturas químicas e mecanismos de ação completamente diferentes, como raticidas, inseticidas etc. Essas similitudes têm servido no processo de classificação destes compostos, embora só faça sentido a semelhança estrutural e a mecanística de ação do ponto de vista da avaliação a exposição através de indicadores.

Considerando separadamente cada um dos agrotóxicos, é possível determinar sua concentração nos fluidos biológicos, e, conseqüentemente,

estimar a exposição que o indivíduo sofreu a este elemento. Nesse ponto, é importante considerar a janela de tempo entre a exposição e a coleta da amostra a ser analisada. Essa janela se relaciona diretamente com a meia-vida do agrotóxico em questão, e, caso não seja respeitada, os resultados dos diagnósticos invariavelmente serão negativos, seja qual for o método analítico empregado. Esse aspecto é particularmente relevante para os agrotóxicos do grupo dos organofosforados e dos carbamatos, que apresentam meia-vida extremamente curta e são responsáveis pelo maior número de intoxicações humanas (Koh & Jeyaratnam, 1996).

Antes de tecermos considerações sobre a escolha do indicador mais adequado a ser usado num processo de avaliação da exposição a agrotóxicos, é fundamental uma análise sumária das técnicas empregadas para este fim e uma breve discussão sobre suas vantagens e limitações.

INDICADORES DE DOSE INTERNA E INDICADORES DE EFEITO

Os indicadores de dose interna têm a capacidade de determinar a quantidade da substância química e/ou metabólito(s) presentes em diversas matrizes biológicas, tais como sangue, urina ou tecidos. As técnicas mais difundidas de quantificação destes indicadores são as análises cromatográfica gasosa e líquida de alta *performance*, acopladas a inúmeros detectores (Mukherjee & Gopal, 1996; Biziuk et al., 1996). São precisas e de alta sensibilidade, possibilitando, em determinadas condições, avaliar a relação entre o agrotóxico em seu estado original e seus (sub)produtos, gerando informações sobre o processo de metabolização do mesmo no organismo. Estas análises, em geral, requerem etapas de extração e procedimentos analíticos característicos para cada substância ou, na melhor das hipóteses, para um grupo de substâncias com as mesmas características físico-químicas, neste caso denominadas análises de multirresíduos. Sua implantação é onerosa devido à necessidade de aparelhagens sofisticadas e estrutura laboratorial complexa, e sua execução requer pessoal com alto nível técnico e insumos com alto grau de pureza. Estas características analíticas, somadas às grandes distâncias entre os laboratórios analíticos e o meio rural, tornam estas técnicas de execução extremamente limitadas em estudos de campo. No entanto, em determinadas situações, não há outra opção tecnológica para avaliar a exposição humana a agrotóxicos.

Também podem ser utilizadas outras técnicas, como a espectrofotometria de absorção atômica, a voltametria e os imunoenaios, para determinar a dose interna (Garrido et al., 2003; Turdean et al., 2002; Sampedro et al., 1998). A absorção atômica, que é de alta precisão e sensibilidade, tem seu uso restrito a agrotóxicos que contenham metais pesados em sua estrutura, como os organomercuriais e alguns tipos de fungicidas, apresentando as mesmas limitações relativas ao custeio da técnica. As técnicas de voltametria, embora apresentem custo razoável e uma precisão e sensibilidade na faixa de 10^{-9} a 10^{-12} moles, compatíveis com as cromatográficas, sofrem forte influência da matriz biológica. Desta forma, têm sido apresentadas como técnicas vantajosas para avaliação ambiental, mas que apresentam alguma dificuldade para a avaliação humana.

Finalmente, teríamos as técnicas de imunoensaio, que vêm sendo empregadas com sucesso, desde a década de 90, na avaliação da contaminação ambiental por agrotóxicos, em razão de seu baixo custo e facilidade técnica de execução, dispensando as etapas de extração da matriz biológica. Por meio destas técnicas, é possível realizar a análise simultânea de até 80 amostras, com sensibilidade similar ou mesmo maior que as cromatográficas. No entanto, apresentam as mesmas limitações relativas à meia-vida dos agrotóxicos (pequena janela temporal entre a exposição e a coleta das amostras) e especificidade metodológica, além de terem seu uso restrito à avaliação humana da exposição a agrotóxicos.

Os indicadores de efeito são ferramentas que têm como fundamento teórico determinar as alterações bioquímicas transitórias em um nível molecular que, idealmente, ao serem produzidas, não resultem em transtornos funcionais, não provoquem a ruptura da homeostase, não aumentem a susceptibilidade a outros agentes e não incapacitem o organismo a compensar novas sobrecargas do elemento original, ou seja, efeitos definidos como não nocivos. Estes nunca devem ser confundidos com as evidências pré-clínicas, que são a manifestação de algum dano já processado, embora sem sintomatologia clínica, como no caso das interleucinas no diagnóstico de alguns tipos de pneumoconoses (Oliveira-Silva, Castro & Tranbellini, 2002).

Por princípio, os indicadores de efeito avaliam as conseqüências e não o agente causal da exposição, ou seja, no momento em que os valores destas análises se distanciam dos valores estabelecidos como nor-

mais, representam o desfecho de um processo de exposição. Por serem consecutórios da exposição, na maioria das vezes, quando analisados isoladamente, fornecem poucas informações sobre o agente tóxico. Seria, por analogia, como buscar na dor de cabeça informações sobre uma de suas 400 causas conhecidas. Contudo, em determinadas situações em que o histórico de exposição e o processo de trabalho são conhecidos, e o indicador apresente um alto grau de especificidade, os resultados permitem aferir a exposição a múltiplos agentes, desde que estes possuam mecanismos congêneres de interação com o meio biológico.

Alguns indicadores de efeito têm sido propostos e utilizados na avaliação da exposição a agrotóxicos, como a inibição da enzima $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ para a avaliação da exposição a agrotóxicos organoclorados (Souza, 2000; Mattos, 2001) e organofosforados (Cocker et al., 2002) e tempo de coagulação para a avaliação da exposição a agentes cumarínicos (Klaassen, 2001), entre outros. No entanto, nenhum outro indicador de efeito, relacionado a agrotóxicos, tem sido mais usado que as colinesterases sanguíneas na monitorização da exposição a agrotóxicos (Oliveira-Silva et al., 2000). Estes indicadores têm a capacidade de avaliar a exposição a todo e qualquer elemento do grupo dos organofosforados e carbamatos. Estes agrotóxicos são conjuntamente denominados agentes anticolinesterásicos, por possuírem o mesmo mecanismo tóxico de ação, que é a inibição das colinesterases do tecido nervoso central, periférico e placa motora. Paralelamente ao ataque a estes sistemas, ocorre a inibição da atividade colinesterásica sanguínea, que, embora conserve um nível razoável de correspondência entre o grau de inibição e a intensidade da sintomatologia, não apresenta correlação direta com a síndrome colinérgica desencadeada nos sistemas nervosos central e periférico, que é, de fato, a causa dos sintomas (Padilla et al., 1992).

Na verdade, a atividade colinesterásica sanguínea é derivada da ação de duas enzimas distintas, uma contida na membrana dos eritrócitos (a acetilcolinesterase, ou AChE) e outra sérica (a butirilcolinesterase, ou BChE) (Oliveira-Silva, 2001). Essas duas enzimas apresentam diferenças cinéticas, estruturais e processos de gênese distintos. A AChE é sintetizada durante a hematopoese, enquanto a BChE é uma enzima produzida no tecido hepático e exportada continuamente para a corrente sanguínea. Estes dois sistemas enzimáticos apresentam meias-vidas significativamente diferenciadas, ou seja, três meses para a AChE e

cerca de uma semana para a BChE. Esta diferença tem sido proposta como uma forma hábil para diferenciar temporalmente as intoxicações (Anwar,1997).

LIMITES DE TOLERÂNCIA, LIMITES BIOLÓGICOS DE EXPOSIÇÃO E VALORES DE REFERÊNCIA PARA A EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS

Para darmos curso à discussão sobre a exposição humana a agrotóxicos e a escolha do indicador mais adequado a determinado processo de exposição, é necessária uma sumária descrição dos limites de tolerância (LT), limites biológicos de exposição (LB) e valores de referência (VR) utilizados na avaliação desta exposição (Apostoli & Minoia, 1995). Na verdade, estes índices determinam a condição de exposto e excessivamente exposto, na qual a intoxicação, propriamente dita, ainda não se estabeleceu, e representam a concentração máxima permitida na atmosfera – LT, as concentrações máximas nos fluidos biológicos – LB e os valores considerados ‘normais’ de determinado indicador de efeito (metabólito endógeno,¹ atividade enzimática etc.) em populações não expostas.

O estabelecimento destes limites repousa sobre a idéia de que existem limites seguros de exposição a determinado agente químico, nos quais os organismos vivos, por mecanismos de compensação metabólica, não apresentariam alteração de seu estado de homeostase. Logicamente, estes valores são transitórios e refletem o conhecimento mais atual sobre o efeito destas substâncias.

Os agrotóxicos são, na imensa maioria das vezes, substâncias antropogênicas, não existindo na natureza antes de seu desenvolvimento e aplicação. Logo, considerar sua presença nos meios biológicos como aceitável ou inócua é discutível. Quanto aos agentes organoclorados, por exemplo, o valor de referência para a concentração interna espelha os valores obtidos no estudo de populações não expostas, estando na faixa de 20 ppb. Contudo, alguns elementos deste grupo manifestam atividade carcinogênica (Sarcinelli et al., 2002) e, logo, não apresentam

¹ É aquele produzido como subproduto do metabolismo celular que independe da ação ou presença de um xenobiótico. Não deve ser confundido com o metabólito produzido em decorrência da biotransformação do xenobiótico-dose interna.

limite seguro de exposição, pois, em tese, uma só molécula poderia provocar uma mutação numa única célula e disparar um processo carcinogênico (Scorecard, 2003).

Em relação aos organofosforados, não existe um valor determinado de dose interna, possivelmente por sua baixa estabilidade nos tecidos biológicos. Entretanto, algumas agências internacionais estabelecem limites de tolerância atmosféricos para vários compostos deste grupo (Niosh, 1994). Quanto a estas substâncias, os indicadores de exposição mais aceitos e empregados são as atividades colinérgicas sangüíneas, um indicador de efeito poderoso quando empregado de forma criteriosa, mas absolutamente sem préstimo quando usado sem o conhecimento dos fatores limitantes de sua utilização. Este é o único indicador de efeito para exposição a agrotóxicos, que, mesmo só sendo capaz de diagnosticar a exposição a um grupo restrito de substâncias, tem servido em diversas situações em que ocorrem exposições múltiplas como uma ferramenta para revelar o processo global de exposição aos demais agrotóxicos. Isto é possível porque um indivíduo que usa diversas substâncias num mesmo processo de trabalho não irá se proteger de determinada substância em detrimento de outra, principalmente se reconhece a primeira como a mais tóxica, como no caso dos agentes anticolinesterásicos (organofosforados e carbamatos), reconhecidos pelos agricultores como 'mais venenosos' (Peres, 1999).

Os principais problemas na utilização das colinesterases residem nos valores de referência utilizados, na falta de atenção ao processo de trabalho que envolve a manipulação destas substâncias e no desconhecimento do comportamento das colinesterases frente à inibição por estes agentes.

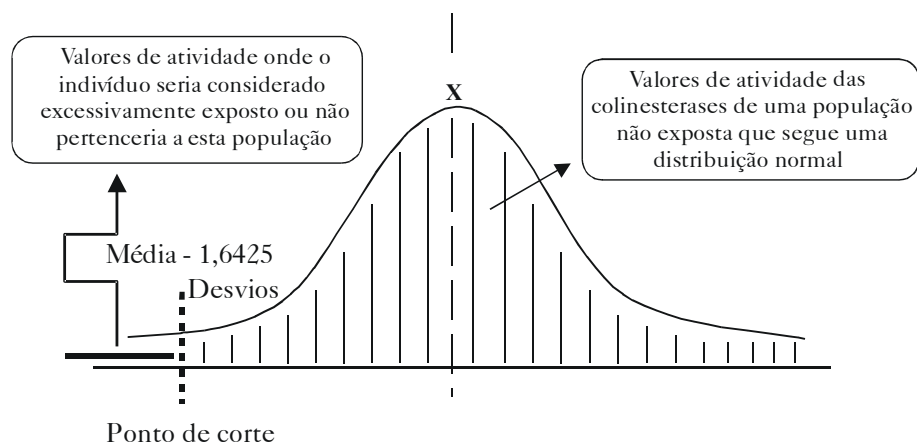
Os valores de referência usualmente utilizados são construídos com base na determinação das atividades médias destas enzimas em populações não expostas. Deste valor médio deve-se subtrair de 25 a 30% da atividade média e então estabelecer o valor de referência limite (ponto de corte). Abaixo deste limite o indivíduo seria considerado excessivamente exposto. Ocorre que o ponto de corte tem duas origens distintas, uma clínica e outra estatística.

A origem clínica é individual, pois representa o que se observa num indivíduo quando este foi exposto a um agente anticolinesterásico, ou

seja, não se observa qualquer sintomatologia até uma redução da atividade de cerca de 25% determinada antes da exposição.

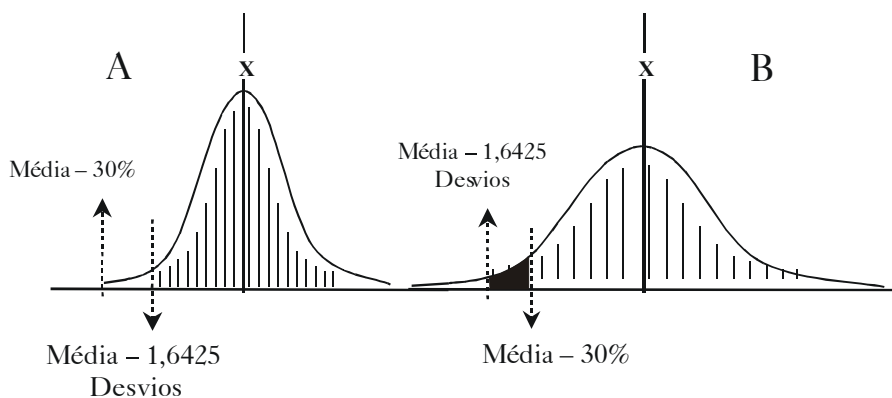
Quando se trata do valor de referência de uma população, este valor de subtração corresponde a 1,645 desvios da média, o que, em geral, representa 30% da atividade média. Por esta razão, o valor de 30% tem sido sistematicamente utilizado. Logicamente, este recurso só é possível se considerarmos que as atividades enzimáticas destes indicadores seguem uma distribuição normal. Este recurso coloca 90% da população dentro de um universo de normalidade, e, como só é considerada a diminuição da atividade e não o seu aumento, ambos representados pelas caudas da distribuição, teríamos apenas 5% de probabilidade de um indivíduo apresentar uma atividade abaixo deste limite e pertencer a esta população, ou seja, existir algum agente externo promovendo a diminuição desta atividade com 95% de probabilidade (Figura 1).

Figura 1 – Determinação dos valores limites para a atividade colinesterásica



Contudo, dependendo da homogeneidade da população, como observado em população indígena, o desvio da média seria menor, o que iria gerar um valor de subtração muito menor e, conseqüentemente, um ponto de corte mais conservador do que aquele obtido pela simples subtração de 30% da média. O contrário seria verdadeiro para populações com maior heterogeneidade (Figura 2 – A e B).

Figura 2 – Determinação dos pontos de corte para a atividade colinésterásica de acordo com VR 1,6 (A) e VR 30 (B)



Um estudo realizado em nosso laboratório, em um grupo de 102 trabalhadores rurais analisados periodicamente em diferentes etapas do processo agrícola, demonstrou que a adoção de um valor médio de uma população não exposta subtraído de 30% (VR 30) produziu aproximadamente 28% de resultados falsos negativos e 17% de falsos positivos, totalizando 46% de resultados incorretos. Quando adotamos o mesmo valor médio subtraído de 1,6425 desvios padrão (VR 1,6) como valor de referência, cerca de 9% dos resultados foram falsos positivos e 18% falsos negativos, totalizando 27% de resultados sem consonância com a realidade. Este estudo só foi possível com a obtenção dos valores de referência do próprio indivíduo, que foi então usado como padrão ouro (Tabela 1).

Este trabalho também demonstrou que 11% dos trabalhadores, independentemente de estarem expostos ou não, sempre apresentaram valores abaixo de VR 30. O mesmo não foi observado na adoção de VR 1,6, possivelmente por estes trabalhadores apresentarem atividades representadas na área cinza da Figura 2 (B). O número de excessivamente expostos, segundo o próprio valor de referência, foi igual a 33,7% para pelo menos um dos indicadores e 5,6% para ambos os indicadores, sendo que 32,4% são representados pela atividade de AChE e apenas 6,9% para BChE. Estas diferenças substantivas entre os resultados obtidos pelos diferentes indicadores nos remetem à aplicabilidade de cada um dos indicadores utilizados.

Tabela 1 – Frequência de intoxicação de acordo com os valores de referência adotados

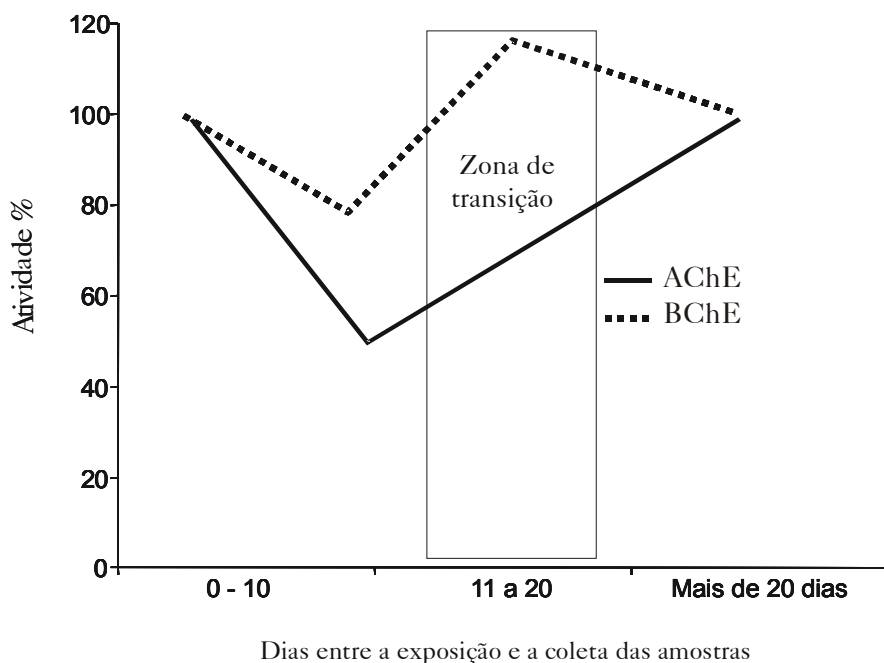
Indicador Valor de referência	AChE %	BChE %	Total %
Próprio indivíduo	32,4	6,9	33,7
70% da atividade média da população Σ 46,5	F(+) 16,1	F(+) 1,5	17,6
	F(-) 2,5	F(-) 26,4	28,9
Atividade média da população subtraída de 1,6425 desvios padrão Σ 27,8	F(+) 8,3	F(+) 1,5	9,8
	F(-) 2,7	F(-) 15,3	18,0

Outro estudo conduzido em nosso laboratório (em processo de publicação), com base na avaliação de 42 trabalhadores, demonstrou que a resposta dos indicadores AChE e BChE sofre uma profunda influência do tempo decorrido entre a exposição e a coleta das amostras de sangue e a subsequente análise. Este trabalho revelou que, num período de até dez dias entre a exposição e a coleta das amostras, ambos os indicadores apresentaram redução média significativa de sua atividade (21% para BChE e 47% para AChE), o que seria esperado pelo próprio mecanismo de ação destes agrotóxicos. No entanto, no intervalo de 11 a 20 dias, a BChE apresentou um comportamento atípico, manifestando um aumento médio das atividades em torno de 14%, atingindo, em alguns casos, 42% da atividade basal. A AchE, neste intervalo de tempo, manteve um perfil de redução médio da ordem de 31%. A explicação deste efeito de aumento da atividade média da BChE, por nós denominado ‘rebote’, é relativamente simples. Por se tratar de uma enzima hepática de exportação com alta taxa de renovação (uma semana em média), a redução de sua atividade na corrente sanguínea iria promover um estímulo de sua síntese por parte dos hepatócitos, que num primeiro momento iriam sobrepor a produção desta enzima como resposta compensatória à sua redução. Este efeito é observado para outras enzimas indutivas e mesmo para a BChE em animais. O mesmo efeito não seria observado para a AchE, que tem sua síntese condicionada à presença de núcleo nas hemácias em formação. Logo, o pesticida, se não estimula a síntese de novas hemácias, não tem capacidade de estimular o

aumento da síntese deste sistema enzimático. Após 20 dias, na maioria dos casos, tanto a AChE quanto a BChE retornam aos valores observados antes da exposição. Neste ponto vale ressaltar que a inibição da AChE pode representar o somatório da exposição a baixas doses em episódios distintos e subseqüentes, prestando-se assim como um indicador de exposição crônica a estes agentes.

Os métodos analíticos descritos na literatura, de modo geral, e os *kits*, como Lovebond, determinam a atividade colinesterásica total do sangue. Soma-se a isto o fato de que em programas de monitoramento ocupacional em populações rurais dificilmente se observa a última data de aplicação de anticolinesterásicos e, sim, de agrotóxicos aplicados de forma genérica. Frente a isto, é esperado um enorme número de resultados falsos negativos no intervalo de 11 a 20 dias, denominado zona de transição, por representar um período em que as enzimas apresentam atividades transitórias com tendência a retornar à normalidade, como demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Variação das atividades de AChE e BChE segundo o intervalo de tempo



Estes resultados indicam ainda a inabilidade de qualquer um dos indicadores de efeito em questão para acusarem a exposição após um período superior a vinte dias do contato com o pesticida e a inaptidão da BChE para acusar esta exposição em períodos superiores a dez dias. Contudo, ainda assim seriam os melhores indicadores de exposição a agentes anticolinesterásicos, pois os indicadores de dose interna para estas substâncias não perduram por mais de 48 horas nos fluidos biológicos, apresentando uma correlação significativa com a exposição. Outro estudo realizado em crianças e adolescentes residentes em área rural também demonstrou uma variação importante nos valores de referência em função da idade, assunto discutido em outro artigo desta coletânea.

O PROCESSO DE EXPOSIÇÃO E A ESCOLHA DO INDICADOR

Existem basicamente três situações de exposição, com uma infinidade de nuances que pode alterar de forma significativa a exposição, mas que não irá influenciar a determinação do indicador. Para determinar esta situação, devemos conhecer, antes de tudo, o processo de trabalho e/ou exposição. As situações seriam: 1) exposição continuada a um único grupo de agentes de baixa estabilidade nos fluidos biológicos ou progressa (descontinuada ou não) a agentes de um mesmo grupo com alta estabilidade; 2) exposição continuada a múltiplos agentes de baixa estabilidade; 3) exposição progressa a múltiplos agentes de baixa estabilidade.

Na primeira situação, em que se conhece o agente e este ainda está presente devido à continuidade da exposição ou à estabilidade do agente, os indicadores de dose interna seriam os mais adequados, porque evitariam a interferência de outros agentes no estabelecimento do nexo causal entre esta exposição e o desenvolvimento de algum efeito adverso. Recentemente, desenvolvemos um trabalho que teve por objetivo verificar a exposição materna a organoclorados através da alimentação e sua relação com o desenvolvimento fetal. Neste caso, só foi possível estabelecer o nexo causal entre os efeitos adversos e a concentração do agente porque foram utilizados indicadores de dose interna. Em algumas situações em que o agente-alvo pertence ao grupo dos anticolinesterásicos, é possível usar a AChE como indicador de exposição, como em alguns episódios em que fomos chamados a avaliar a exposição de

trabalhadores da Fundação Nacional de Saúde expostos a este tipo específico de agente.

Na segunda circunstância, em que a exposição se dá de forma continuada a múltiplos agentes de baixa estabilidade, torna-se premente um levantamento rigoroso das substâncias empregadas, do processo de utilização e, principalmente, da percepção do trabalhador quanto ao risco que cada agente por ele manipulado oferece. Em princípio, os indicadores de efeito seriam as ferramentas de maior eficácia para revelarem a exposição, pela própria natureza do indicador que avalia o desfecho da exposição. Todavia, em determinadas situações, não existe um indicador de efeito confiável e, então, por questões operacionais e técnicas, deve-se eleger um elemento específico para servir como uma espécie de 'termômetro' do processo de exposição. Por esta razão, a percepção do trabalhador deve ser conhecida, pois podemos eleger um agente não reconhecido pelo trabalhador como perigoso e, conseqüentemente, manipulado com menor cautela. Obviamente, se extrapolarmos a exposição a esta substância para as demais, a situação se apresentará mais crítica do que realmente é; já numa situação contrária, na qual o agente eleito fosse reconhecido como perigoso pelo trabalhador, este possivelmente seria manipulado de forma mais criteriosa, e a simples extrapolação dos resultados encontrados para as demais substâncias iria conduzir a uma interpretação subestimada do processo de exposição.

Finalmente, teríamos a exposição pregressa a múltiplos agentes de baixa estabilidade. Nesta condição, o emprego de qualquer indicador de efeito ou de dose interna irá produzir resultados falseados, que confundirão mais que revelarão a realidade. Nesta situação, de fato, não é possível verificar a exposição, e sim agregar evidências com base em estudos epidemiológicos nas quais se desencadearam efeitos adversos em maior proporção em determinado grupo supostamente exposto do que em outros grupos com características assemelhadas e mesmo comparados com a população como um todo. Nestes casos, é fundamental verificar se realmente a exposição foi descontinuada, por meio da análise do histórico ou mesmo da avaliação ambiental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANWAR, W. A. Biomarkers of human exposure to pesticides. *Environmental Health Perspectives*, 105(4): 801-806, 1997.
- APOSTOLI, P. & MINOIA, C. Significato ed utilita del valori di riferimento in medicina del lavoro. *I Valori di Riferimento e I Valori Limite nella Prevenzione Ambientale e Occupazionale*, 117-130, 1995.
- COCKER J. et al. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Toxicology Letters* 4 (1-3):97-103, 2002.
- BIZIUK, M. et al. Occurrence and determination of pesticides in natural and treated waters. *Journal of Chromatography*, 754: 103-123, 1996.
- DEWAILLY, E. et al. Concentration of organochlorines in human brains, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. *Environ Health Perspec*, 107: 823-828, 1999.
- FERREIRA, A. B. H. *Novo Aurélio Século XXI: dicionário da língua portuguesa*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1999.
- GARRIDO, E. M. et al. Electrochemical and Spectroscopic Studies of the Oxidation Mechanism of the Herbicide Propanil. *J Agric Food Chem*, 51(4): 876-879, 2003.
- KLAASSEN, C. D. (Ed.) *Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons*. 6.ed. EUA: McGraw-Hill, 2001.
- KOH, D. & JEYARATNAM, J. Pesticides hazards in developing countries. *The Science of the Total Environment*, 188(1): S78-S85, 1996.
- LARINI, L. *Toxicologia dos Praguicidas*. São Paulo: Manole, 1999.
- LARSSON, P.; OKLA, L. & WOIN, P. Atmospheric transport of persistent pollutants governs uptake by Holartic Terrestrial biota. *Environ Sci Technol*, 24(10): 1599-1601, 1990.
- MATTOS, R. C. O. C. *Estratégias para Avaliação da Exposição ao Chumbo: estudos comparativos dos indicadores biológicos e efeitos relacionados*. Tese de doutorado, Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2001.
- MUKHERJEE, I. & GOPAL, M. Chromatographic techniques in the analysis of organochlorine pesticide residues. *Journal of Chromatography*, 754: 33-42, 1996.
- NIOSH. *Manual of Analytical Methods* (NMAM). Atlanta: NIOSH/CDC, 1994.
- OLIVEIRA-SILVA, J. J. Evaluation of the influence of social-economic factors on pesticide poisoning in a community of rural works at Rio de Janeiro State. *Revista de Saúde Pública*, 35(2): 130-135, 2001.
- OLIVEIRA-SILVA, J. J.; CASTRO, H. A. & TRANBELLINI, A. Busca de Novos Biomarcadores Inflamatórios. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA, 5, 2002, Curitiba. *Anais...* Curitiba, 2002.
- OLIVEIRA-SILVA, J. J. et al. Cholinesteraseactivities determination in frozen blood samples: an improvement to the occupational monitoring in developing countries. *Human & Experimental Toxicology*, 19: 173-177, 2000.

- PADILLA, S. et al. Paraoxon toxicity is not potentiated by prior reduction in blood acetylcholinesterase. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 117: 110-115, 1992.
- PERES, F. *É Veneno ou é Remédio? os desafios da comunicação rural sobre agrotóxicos*, 1999. Dissertação de mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- SAMPEDRO, M. C. et al. Determination of the insecticide pyridafenthion in river water, soils and wine by adsorptive stripping voltammetry. *Food Addit Contam*, 15(7): 793-800, 1998.
- SARCINELLI, P. N. et al. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. *Environmental Research*, 91(3): 143-150, 2002.
- SCORECARD (Database of the Environmental Defense Organization). *Health Effects Database*. Nova Iorque: Environmental Defense, 2003. Disponível em: http://www.scorecard.org/healtheffects/explanation.tcl?short_hazard_name=cancer.
- SOUZA, M. *Interações entre Pesticidas Organoclorados e Metais Pesados com Na⁺, K⁺ - ATPase de Cérebro e Eritrócitos de Ratos*, 2000. Dissertação de mestrado, Rio de Janeiro: Departamento de Biologia Celular e Genética do Instituto de Biologia, Uerj.
- TURDEAN, G. L. et al. Sensitive detection of organophosphorus pesticides using a needle type amperometric acetylcholinesterase-based bioelectrode: thiocholine electrochemistry and immobilised enzyme inhibition. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 17(2): 107-115, 2002.