

VALORES DE REFERÊNCIA

Toxicidade para a
Saúde Humana

ALDRIN
DIELDRIN
ENDRIN

CETESB

COMPANHIA DE TECNOLOGIA
DE SANEAMENTO AMBIENTAL

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DO MEIO AMBIENTE

**VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE
PARA A SAÚDE HUMANA, 1**

ALDRIN, DIELDRIN E ENDRIN

**CETESB
Companhia de Tecnologia de
Saneamento Ambiental**

São Paulo

2008

Valores de Referência de Toxicidade para a Saúde Humana, 1

Copyright © 2008 CETESB.

Qualquer parte deste documento pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

Disponível também em: <<http://www.cetesb.sp.gov.br>>.

Equipe Técnica CETESB

Divisão de Toxicologia, Genotoxicidade e Microbiologia Ambiental
Gisela de Aragão Umbuzeiro

Setor de Toxicologia Humana e Saúde Ambiental
Rúbia Kuno
Maria Helena Roquetti
Paulo Fernando Rodrigues

Consultoria
Maria de Fátima Menezes Pedroso – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Rita Schoeny – Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency

Colaboradores
Cesar Koppe Grisolia – Departamento de Genética e Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas/
UnB
Elza Tiemi Sakamoto Hojo – Departamento de Biologia da Faculdade de Ciências e Letras de Ribeirão
Preto/USP
João Lauro V. de Camargo – Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/
UNESP
Silvia Berlanga de Moraes Barros – Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas/USP

Capa
Vera Severo - Centro de Editoração da Secretaria do Meio Ambiente

Editoração e Diagramação
Via Lettera Editora e Livraria Ltda

Impressão e Distribuição:
CETESB - Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental
Av. Prof. Frederico Hermann Jr., 345 - Alto de Pinheiros
Tel.: 3133-3000 - Cep 05459-900 - São Paulo - SP

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (CETESB – Biblioteca, SP, Brasil)

C418r CETESB (São Paulo)
Aldrin, dieldrin e endrin [recurso eletrônico] / Equipe técnica CETESB Gisela de Aragão Umbuzeiro... [et al.] ; consultoria Maria de Fátima Menezes Pedroso [e] Rita Schoeny ; colaboradores Cesar Koppe Grisolia ... [et al.]. -- São Paulo : CETESB, 2008.
98 p. : tabelas ; 21 cm. -- (Valores de Referência de Toxicidade para a Saúde Humana, ISSN 1982-7695; 1)

Publicado também em CD e impresso.
Disponível em: <<http://www.cetesb.sp.gov.br/publicacoes/publicacoes.asp>>.
ISBN 978-85-61405-03-8.

1. Contaminantes ambientais 2. Dose – referência 3. Inseticidas organoclorados 4. Risco – avaliação 5. Toxicologia humana I. Umbuzeiro, Gisela de Aragão II. Kuno, Rúbia III. Roquetti, Maria Helena IV. Rodrigues, Paulo Fernando V. Título. VI. Série.

CDD (21.ed. Esp.)	615.95
CDU (ed. 99 port.)	615.917:547.652

Lista de Figuras e Quadros

Figura 1 – Distribuição proporcional do dieldrin entre o sangue e outros tecidos no ser humano.....	6
Figura 2 – Vias de biotransformação do aldrin e dieldrin.....	9
Figura 3 – Exemplo da introdução quantitativa de dados toxicocinéticos e toxicodinâmicos na avaliação dose-resposta	19
Figura 4 – Possível mecanismo de promoção da carcinogênese induzida pelo dieldrin em fígado de camundongo	29
Figura 5 – Modo de indução da hepatocarcinogênese em camundongos pelo dieldrin	31
Figura 6 – Vias de biotransformação do endrin.....	62
Quadro 1 – Principais propriedades físico-químicas e identificações do aldrin e dieldrin	3
Quadro 2 – Principais propriedades físico-químicas e identificações do endrin	60



Lista de Tabelas

Tabela 1	– Retrospectiva histórica da produção, uso e aspecto regulatório do aldrin e dieldrin.....	2
Tabela 2	– Acúmulo de dieldrin em tecidos e produtos de animais.....	10
Tabela 3	– Valores de DL ₅₀ oral e dérmica em diferentes espécies animais.....	11
Tabela 4	– Resumo dos estudos crônicos realizados com ratos expostos ao aldrin e dieldrin.....	13
Tabela 5	– Resumo dos estudos crônicos realizados com camundongos expostos ao aldrin e dieldrin.....	14
Tabela 6	– Valores de referência de toxicidade via oral do aldrin considerando efeitos não-carcinogênicos, segundo diferentes agências.....	20
Tabela 7	– Valores de referência de toxicidade via oral do dieldrin considerando efeitos não-carcinogênicos, segundo diferentes agências.....	21
Tabela 8	– Graus de alteração hepática em ratos tratados com aldrin e dieldrin.....	22
Tabela 9	– Concentrações de dieldrin em fluidos e tecidos de animais de laboratório submetidos a exposição crônica e de indivíduos ocupacionalmente expostos ao inseticida.....	27
Tabela 10	– Dados de dose-resposta obtidos a partir de estudos crônicos com camundongos e via de introdução oral.....	36
Tabela 11	– Níveis específicos de risco considerando as concentrações de aldrin e dieldrin na água de consumo com base em estudos com camundongos.....	37

Tabela 12 – Fatores de inclinação estimados para o dieldrin a partir de estudos crônicos com camundongos e via de introdução oral	37
Tabela 13 – Níveis específicos de risco considerando as concentrações de aldrin e dieldrin no ar atmosférico	38
Tabela 14 – Eventos-chave do modo de ação do aldrin e dieldrin	40
Tabela 15 – Estudos realizados para avaliar a genotoxicidade do aldrin e dieldrin e respectivos resultados.....	43
Tabela 16 – Estudos para a avaliação da mutagenicidade/ genotoxicidade do aldrin e dieldrin.....	44
Tabela 17 – Avaliação da toxicidade do aldrin e dieldrin na reprodução e desenvolvimento.....	48
Tabela 18 – Valores de referência de toxicidade oral do endrin considerando efeitos não-carcinogênicos, segundo diferentes agências reguladoras	65

Lista de Abreviaturas e Siglas

ATSDR	Agency for Toxic Substance and Disease Registry (Agência para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças)
BBDR	Biologically Based Dose Response (Dose-resposta baseada em efeitos biológicos)
DB	Dose de Benchmark
CAS	Chemical Abstract Service
CL50 96 h	Concentração Letal 50 em teste com duração de 96 horas
CRf	Concentração de Referência
CSDR	Case Specific Dose Response (Dose-resposta baseada em caso específico)
DL50	Dose Letal 50%
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico)
DRINS	Grupo dos inseticidas clorados aldrin, dieldrin e endrin
DRf	Dose de Referência
ED	Effective Dose (Dose Efetiva)
EEC	European Economic Community (Comunidade Econômica Européia)
FDA	United States. Food and Drug Administration (Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos)
FAO	Food and Agriculture Organization (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação)
FI	Fator de incerteza
GABA	Gamma Aminobutyric Acid (Ácido gama-aminobutírico)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer)
IDA	Ingestão Diária Aceitável
IGHRC	Interdepartmental Group on Health Risk from Chemical (Grupo Interdepartamental sobre Risco à Saúde por Substâncias Químicas)
IPCS	International Programm on Chemical Safety (Programa Internacional de Segurança Química)
LED	Lowest Limit on Effective Dose (Limite inferior da dose efetiva)
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (Menor dose de efeito adverso observado)
MFO	Mixed-function Oxidase (Sistema de oxidases mistas)

MOA	Mode of action (Modo de ação)
MRL	Minimal Risk Level (Nível de risco mínimo)
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NCI	National Cancer Institute (Instituto Nacional de Câncer - EUA)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (Dose de nenhum efeito adverso observado)
NOEL	No Observed Effect Level (Dose de nenhum efeito observado)
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORNL	Oak Ridge National Laboratory (Laboratório Nacional de Oak Ridge - EUA)
PES	Prostaglandina Endoperóxido Sintetase
POD	Point of Departure (Ponto de partida)
RB	Resposta de Benchmark
REL	Retículo Endoplasmático Liso
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Instituto Nacional de Saúde Pública e Ambiente - Holanda)
RTECS	Registry of Toxic Effects of Chemical Substance (Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas)
SMR	Standard Mortality Ratio (Taxa de mortalidade padronizada)
SNC	Sistema Nervoso Central
TD	Tumorigen Dose (Dose Tumorigênica)
TDI	Tolerable Daily Intake (Ingestão Diária Tolerável)
TERA	Toxicology Excellence for Risk Assessment (Toxicologia de Excelência para Avaliação de Risco)
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TMP	Taxa de Mortalidade Padronizada
UNEP	United Nations Environmental Programme (Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente)
USACHPPM	United States. Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine (Centro do Exército para Promoção da Saúde e Medicina Preventiva - EUA)
USEPA	United States. Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)
WPHFA	World Federation of Public Health Association (Federação Mundial de Associações de Saúde Pública)
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

Lista de Símbolos

atm = atmosfera

μg = micrograma

mg = miligrama

kg = quilograma

mL = mililitro

L = litro

m^3 = micrograma por metro cúbico

g = grama

d = dia

$\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{d}$ = miligrama por metro cúbico dia

$\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ = miligrama por quilograma dia

ppm = partes por milhão

K_{ow} = coeficiente de partição entre octanol e água

Pa = pascal

mm Hg = milímetro de mercúrio

$^{\circ}\text{C}$ = grau Celsius



SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

I ALDRIN/DIELDRIN

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico e propriedades físico-químicas	1
1.2 Ciclo biogeoquímico	1
1.3 Toxicocinética	5
1.4 Espectro dos efeitos tóxicos.....	10
1.5 Toxicodinâmica	15
1.6 Avaliação da exposição	16
2 AVALIAÇÃO DOSE-RESPOSTA E ESTIMATIVA DOS VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE	17
2.1 Efeitos não-carcinogênicos	17
2.2 Efeitos carcinogênicos.....	25
2.2.1 Estudos realizados para avaliar a mutagenicidade e os efeitos na reprodução e desenvolvimento.....	42
2.2.2 População suscetível.....	54
2.2.3 Imunotoxicidade	55
2.2.4 Desregulação hormonal	55
3 VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE PARA A SAÚDE HUMANA A SEREM ADOTADOS PELA CETESB	56

II ENDRIN

1 INTRODUÇÃO	59
1.1 Propriedades físico-químicas	59
1.2 Ciclo biogeoquímico	59
1.3 Toxicodinâmica e espectro dos efeitos tóxicos	61

2	AVALIAÇÃO DOSE-RESPOSTA E ESTIMATIVA DOS VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE	64
2.1	Efeitos não-carcinogênicos	64
2.2	Efeitos carcinogênicos.....	67
3	VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE PARA A SAÚDE HUMANA A SEREM ADOTADOS PELA CETESB	68
III	CONCLUSÕES	69
IV	REFERÊNCIAS	73

PREFÁCIO

A área de Toxicologia Humana e Saúde Ambiental tem papel cada vez mais importante na gestão da qualidade ambiental, subsidiando as ações que visam a proteção da saúde humana. Avaliação da exposição humana a contaminantes ambientais e o cálculo das concentrações seguras para os diversos contaminantes presentes no meio fazem parte das atividades desenvolvidas pelos toxicologistas e são a base para interpretação dos dados de qualidade obtidos para a água, ar e solo. As concentrações seguras são calculadas a partir de experimentos com animais, dados epidemiológicos e outros testes, os quais devem ser interpretados com cautela, levando-se em conta os avanços científicos bem como as incertezas inerentes aos estudos experimentais.

Em decorrência da falta de valores de toxicidade recomendados para o país, a Cetesb, como órgão ambiental de vanguarda da América Latina, iniciou o projeto “Levantamento e definição de dados toxicológicos para contaminantes químicos ambientais relacionados à saúde humana a serem adotados pela CETESB em suas ações ambientais”, coordenado pelo Setor de Toxicologia Humana e Saúde Ambiental - EAMT e pela Divisão de Toxicologia, Genotoxicidade e Microbiologia Ambiental - EAM.

Este documento técnico é o primeiro produto do projeto, onde são apresentados os valores de referência de toxicidade para a saúde humana do aldrin, dieldrin e endrin a serem adotados pela CETESB. Esses valores foram derivados baseados nas informações técnico-científicas disponíveis na literatura e embasados nas mais recentes diretrizes da USEPA. Ao estabelecer esses valores, a CETESB cumpre mais uma vez o seu papel institucional de orientar as ações envolvidas na melhoria da qualidade ambiental e na proteção da saúde pública.

Fernando Cardozo Fernandes Rei
Presidente
CETESB – Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental



APRESENTAÇÃO

O projeto “Levantamento e definição de dados toxicológicos para contaminantes químicos ambientais relacionados à saúde humana a serem adotados pela CETESB em suas ações ambientais” foi concebido pela necessidade de se estabelecerem dados toxicológicos únicos a serem adotados pela CETESB, já que valores distintos são utilizados para uma mesma substância por diferentes instituições ambientais de outros países. A escolha de se iniciar pela padronização dos valores de referência de toxicidade dos praguicidas aldrin, dieldrin e endrin, foi devida às diferentes classificações adotadas pelas agências reguladoras quanto à sua carcinogenicidade.

A produção e uso dessas substâncias já foram banidas no mundo, mas elas ainda são encontradas em áreas contaminadas no Estado de São Paulo, dentre outros locais, o que implica na necessidade de se estimar risco de exposição a esses praguicidas. Os países pioneiros na revisão e atualização dos dados toxicológicos, nem sempre têm as mesmas prioridades na escolha das substâncias a serem revisadas. Em decorrência, surgiu a necessidade de a CETESB avaliar criticamente os estudos realizados com essas substâncias com vistas à derivação dos valores de referência de toxicidade.

Os valores de referência de toxicidade são resultantes da extrapolação de dados obtidos na avaliação da toxicidade das substâncias químicas por meio de bioensaios e/ou estudos epidemiológicos. Para subsidiar a compreensão dos estudos de avaliação da toxicidade e as possíveis diferenças interespecies relacionadas à toxicocinética e dinâmica do produto avaliado, bem como a seleção de determinado efeito crítico como parâmetro de referência (“end-point”), discutem-se no presente documento os aspectos necessários para a consolidação desse conhecimento para as substâncias em questão, à luz dos dados existentes na literatura.

Por fim, o documento revisa a literatura pertinente e recomenda valores de referência para aldrin, dieldrin e endrin a serem adotados.



I – ALDRIN E DIELDRIN



1 INTRODUÇÃO

O aldrin e o dieldrin são inseticidas organoclorados sintéticos que foram extensamente utilizados em várias culturas, e depois, de modo geral, banidos por todos os países devido à sua persistência ambiental.

No ambiente, o aldrin é rapidamente epoxilado e convertido em dieldrin, que é mais resistente à biotransformação e à degradação abiótica que o aldrin. Devido às suas propriedades físico-químicas, o dieldrin apresenta características de bioacumulação e biomagnificação no ambiente.

1.1 Histórico e propriedades físico-químicas

De 1950 a 1970, o aldrin e o dieldrin foram extensamente utilizados como inseticidas, particularmente nas culturas de algodão e milho. A partir da década de 1970 até final de 1987, o uso ficou restrito ao controle de cupins e depois foi banido (Tabela 1). As principais propriedades físico-químicas e características desses compostos encontram-se no Quadro 1.

O aldrin grau técnico apresenta pureza de 95%; as impurezas incluem octaclorociclopentano, hexaclorobutadieno, tolueno e produtos de polimerização. O dieldrin grau técnico apresenta pureza mínima de 85%; as impurezas incluem outros policloroepoxioctahidrodimetanaftalenos e endrin. Ambos os compostos evaporam lentamente, sendo a evaporação do aldrin mais rápida do que a do dieldrin (WHO, 1989).

1.2 Ciclo biogeoquímico

Devido ao uso pretérito, o aldrin e o dieldrin ainda estão presentes no ambiente. O aldrin pode ser convertido em dieldrin através da ação da luz solar e de bactérias. O dieldrin é, por conseguinte, o composto predominantemente detectado no ambiente mesmo quando somente o aldrin foi utilizado (ATSDR, 2002; USACHPPM, 2005; WHO, 1989).

Tabela 1 – Retrospectiva histórica da produção, uso e aspecto regulatório do aldrin e dieldrin

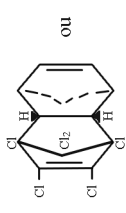
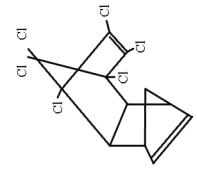
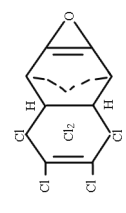
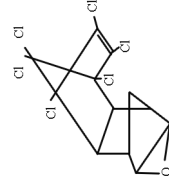
Ano	Evento
1946	Desenvolvimento dos inseticidas nos laboratórios <i>J. Hyman & Co</i> , Denver, EUA
1948	Produção de aldrin e dieldrin na planta da <i>J. Hyman & Co</i>
1950	Manufatura e distribuição em escala comercial
1952	Shell Chemical Corporation (EUA) obtém os direitos de manufatura e produção
1954	Produção do aldrin na planta da Shell em Pernis, Rotterdam
1955	Produção do dieldrin na planta da Shell em Pernis, Rotterdam
1966/77	FAO/WHO: IDA 0,1 µg/kg peso
1974	USEPA suspende o uso agrícola desses inseticidas
1974	Cessa a produção de aldrin e dieldrin nos EUA
Início da década de 70	Restrição do uso em diversos países
1974/82/87	IARC classifica os inseticidas no Grupo 3 (não-classificável como carcinógeno humano)
1987	USEPA classifica os inseticidas no Grupo B2 (provável carcinógeno humano)
1987	EEC classifica os inseticidas como categoria III (substâncias que causam preocupação devido aos possíveis efeitos carcinogênicos) frase de risco R-40
1987	Produção de dieldrin cessa em Pernis, Rotterdam
1990	Produção de aldrin cessa em Pernis, Rotterdam

Fonte: DE JONG, 1991

Nota: IDA= Ingestão diária aceitável

No solo, o aldrin é eliminado por evaporação lenta ou por oxidação, originando o dieldrin. A pressão de vapor do aldrin é maior do que a do dieldrin e, por isso, foi extensa e efetivamente utilizado como um inseticida para solo. Em países de clima temperado, 75% do aldrin são oxidados a dieldrin em um ano, após aplicação. Nessas condições climáticas, a meia-vida do dieldrin no solo é de aproximadamente 5 anos. Em áreas tropicais, tanto a oxidação do aldrin como o desaparecimento do dieldrin são mais rápidos; 90% do dieldrin desaparecem

Quadro 1 – Principais propriedades físico-químicas e identificações do aldrin e dieldrin

	Aldrin	Dieldrin
Estrutura química	 ou 	 ou 
Nome químico	1,2,3,4,10,10-hexacloro-1,4,4,5,8,8a-hexaídrido- <i>exo</i> -1,4- <i>endo</i> -5,8-dimetanonafaleno	1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octaidro- <i>endo</i> -1,4- <i>exo</i> -5,8-dimetanonafaleno
Fórmula química	$C_{12}H_8Cl_6$	$C_{12}H_8OCl_6$
Massa molecular	364,9	380,9
Número de registro CAS	309-00-2	60-57-1
Número de registro RTECS	IO2100000	IO1750000
Aspecto	Sólido cristalino branco; Grau técnico – mais escuro	Cristais brancos ou amarelados; Grau técnico – mais escuro
Ponto de fusão	104°C (puro) e 40-60°C (grau técnico)	175-176°C (puro) e 95°C (grau técnico)
Ponto de ebulição	Decomposição 145°C, 2 mm Hg	Decomposição 330°C
Solubilidade	27 µg/L (praticamente insolúvel)	186 µg/L (praticamente insolúvel)
Água 20°C/solventes orgânicos	Muito solúvel na maioria dos solventes orgânicos (grau técnico)	Moderadamente solúvel em hidrocarbonetos parafínicos e aromáticos e HC clorados, éteres, ésteres, cetonas (grau técnico)
<i>(Continua)</i>		

Quadro 1 – Principais propriedades físico-químicas e identificações do aldrin e dieldrin (Continuação)

	Aldrin	Dieldrin
Pressão de vapor a 20°C (Pa)	$8,6 \times 10^{-3}$	$0,4 \times 10^{-3}$
Constante de Henry (atm- m ³ /mol)	$4,9 \times 10^{-5}$	$5,2 \times 10^{-6}$
Coefficiente de partição log Kow	3,0 (grau técnico)	4,0 (grau técnico)
Densidade a 20°C (g/cm ³)	1,54 (grau técnico)	1,62 (grau técnico)
Fator de conversão	1 ppm = 14,96 mg/m ³ a 25°C, 1 atm	1 ppm = 15,61 mg/m ³ a 25°C, 1 atm

Fonte: UNEP, 2004; ATSDR, 2002; WHO, 2003.

em 1 mês, principalmente por volatilização (ATSDR, 2002; JORGENSEN, 2001; USACHPPM, 2005; WHO, 1989).

O dieldrin se degrada lentamente no solo e na água. A maior parte do dieldrin encontra-se adsorvida aos constituintes do solo ou sedimento e é muito resistente à percolação até às águas subterrâneas. A volatilização a partir da superfície do solo é um mecanismo de transporte importante para o dieldrin e aldrin. A evaporação, dependendo da temperatura local, é muito lenta; não obstante, a fração que alcança a atmosfera é convertida em fotodieldrin (ATSDR, 2002; JORGENSEN, 2001; USACHPPM, 2005; WHO, 1989).

A persistência do dieldrin combinada à lipossolubilidade determina as condições necessárias para a bioconcentração e biomagnificação. Os fatores de bioconcentração relatados para peixes encontram-se entre 12 500 e 13 000. É mais provável que esse composto se bioconcentre em organismos aquáticos do que se biomagnifique (ATSDR, 2002).

As propriedades físico-químicas do dieldrin (baixa hidrossolubilidade, elevada estabilidade e semivolatilidade) favorecem seu transporte por longas distâncias quando ligado a partículas e, por isso, foi detectado no ar, água e organismos aquáticos do Ártico (ATSDR, 2002).

1.3 Toxicocinética

O aldrin é rapidamente absorvido pela pele, trato gastrointestinal e pulmões. A fração da dose de aldrin e dieldrin absorvida por via oral é difícil de ser estabelecida devido ao ciclo entero-hepático. A fração absorvida por via oral é de 50% (ORNL, 2006). Estudos com voluntários mostraram que 7 a 8% da dose aplicada foi absorvida pela pele e 20 a 50% da dose inalada foi absorvida pelos pulmões. O exercício físico não provocou efeito significativo na retenção pulmonar (WHO, 1989; ATSDR, 2002).

Após a absorção, os compostos são rapidamente distribuídos para diferentes órgãos e tecidos e uma troca contínua entre sangue e esses tecidos se mantém. A relação entre a concentração de dieldrin no tecido adiposo, fígado, cérebro e sangue está apresentada na Figura 1. O dieldrin atravessa a barreira placentária sendo detectado no sangue, no tecido adiposo e em outros órgãos do feto, do

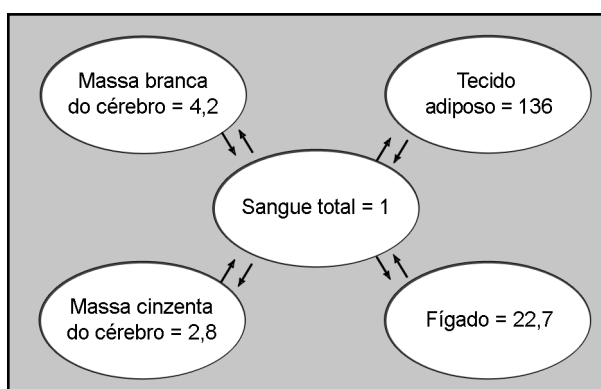


Figura 1 – Distribuição proporcional do dieldrin entre o sangue e outros tecidos no ser humano.

Fonte: JAGER, 1970 apud STEVENSON et al., 1999.

neonato e da criança. Também foi detectado no leite de mulheres que habitavam residências submetidas à dedetização; nesses casos, a via pulmonar foi a principal via de introdução. Níveis mensuráveis de aldrin e dieldrin no ambiente interno de residências dedetizadas foram detectados por vários anos após o tratamento (WHO, 1989; ATSDR, 2002).

Concomitantemente à distribuição desses compostos no organismo, o aldrin é rapidamente convertido em dieldrin, principalmente no fígado e em menor extensão nos pulmões. O dieldrin foi detectado no fígado de ratos Sprague-Dawley com um dia de vida após 2 horas do tratamento com 10 mg/kg de aldrin (dose única). Nas horas seguintes após a exposição, dieldrin e o pouco do aldrin ainda não oxidado concentraram-se mais no tecido adiposo (FARB et al., 1973 apud WHO, 1989). No homem, o aldrin foi raramente encontrado, exceto em casos de intoxicação aguda (WHO, 1989; ATSDR, 2002).

A conversão do aldrin em dieldrin é mediada por monoxigenases (citocromo P-450), algumas vezes chamadas de aldrin epoxidases, encontradas em vários organismos, como insetos, peixes, várias espécies de plantas e mamíferos, incluindo o homem. Há ainda uma via oxidativa alternativa mediada pela prostaglandina endoperoxidase sintetase (PES). A PES consiste numa cicloxigenase que catalisa a dioxigenação do ácido araquidônico a prostaglandina G2. Posteriormente, ocorre a redução a prostaglandina H2 catalisada pela hidroxidase. Nos microsomas hepáticos a epoxidação do aldrin é dependente da nicotinamida adenina

dinucleotídeo fosfato (NADPH). Nos microsossomos pulmonares, duas vias estão envolvidas: (a) 1,5% da atividade é NADPH-dependente (em relação a hepática) e (b) 0,3% ácido araquidônico-dependente. Na vesícula seminal, a epoxidação é estimulada pelo ácido araquidônico e inibida pela indometacina (inibidor clássico de monoxigenases). Esses resultados sugerem que a epoxidação do aldrin mediada por prostaglandinas sintetases em tecidos extra-hepáticos é uma alternativa às monoxigenases do citocromo P-450. A exposição ao aldrin e dieldrin induz as monoxigenases, predominantemente os CYP1A1 e CYP2B em camundongos e o CYP1A1 em ratos (ATSDR, 2002; STEVENSON et al., 1999; WHO, 1989).

Na absorção por via dérmica, os estudos demonstraram a capacidade da pele em converter o aldrin a dieldrin; cerca de 10% da dose é oxidada por enzimas cutâneas durante a absorção percutânea (ATSDR, 2002).

A maior parte das informações sobre a biotransformação desses compostos foi obtida em estudos com animais de experimentação – camundongo, rato, coelho, ovelha, cão, macaco, chimpanzé – e com o ser humano. Embora haja diferença interespecies e, nos ratos, diferença entre os sexos, as diferenças são só quantitativas (ATSDR, 2002; WHO, 1989).

Em mamíferos, as duas principais vias de biotransformação do dieldrin são: (1) oxidação direta por monoxigenases resultando no 9-hidroxi-dieldrin e (2) abertura do anel epóxido por epóxido hidratases, resultando no 6,7-*trans*-diidroxihidroaldrin. Em ratos, a biotransformação do dieldrin é 3 a 4 vezes mais rápida em machos do que em fêmeas. A diferença é atribuída à maior capacidade dos machos em converter o dieldrin em seus produtos de biotransformação mais polares, como 9-hidroxi-dieldrin. A hidroxilação do dieldrin também apresenta diferença interespecies; os ratos hidroxilam mais rapidamente do que os camundongos (ATSDR, 2002; WHO, 1989).

O 9-hidroxi-dieldrin, ainda que, geralmente, seja encontrado na forma livre nas fezes, conjuga-se ao ácido glicurônico, sendo detectado na urina tanto na forma livre como na conjugada. Com exceção dos coelhos, esse composto é o principal produto de biotransformação nas espécies estudadas (ATSDR, 2002; WHO, 1989).

O 6,7-*trans*-diidroxihidroaldrin, isolado em coelhos, camundongos, macacos e chimpanzés, também forma glicuronídeos ou pode ser, ainda, oxidado a aldrin ácido dicarboxílico. A pentaclorocetona é o principal produto de biotransformação

encontrado na urina de ratos, entretanto somente traços desses compostos são detectados em ratos fêmeas ou em camundongos machos. A pentaclorocetona é formada por rearranjo molecular e, segundo alguns pesquisadores, é produto de rearranjo do mesmo intermediário que leva ao 9-hidroxiieldrin. Também é produto de biotransformação do fotodieldrin (ATSDR, 2002; WHO, 1989). A Figura 2 ilustra as vias de biotransformação do aldrin e dieldrin.

Os estudos com voluntários e trabalhadores expostos aos aldrin e dieldrin detectaram somente o 9-hidroxiieldrin nas fezes de sete desses trabalhadores (1,74 mg/kg) e em cinco voluntários (0,058 mg/kg). Nenhum dos produtos de biotransformação, incluindo o 9-hidroxiieldrin, foi detectado no sangue ou nos tecidos. O dieldrin foi detectado nas fezes de trabalhadores (em média 0,18 mg/kg), enquanto a maioria da população apresentou níveis abaixo do limite de detecção. A excreção urinária do dieldrin e de seus quatro produtos de biotransformação é bem inferior à quantidade de 9-hidroxiieldrin excretada pelas fezes (ATSDR, 2002; HUNTER; ROBINSON, 1968; WHO, 1989).

A excreção do dieldrin é 3 a 4 vezes mais rápida em ratos machos do que em fêmeas. Em coelhos, o 6,7-*trans*-diidroxihidroaldrin é o principal produto de biotransformação excretado na urina (81 a 83% da dose). No homem, o dieldrin e seus produtos de biotransformação são preferencialmente excretados nas fezes. O dieldrin também é excretado no leite materno (ATSDR, 2002; STEVENSON et al., 1999).

A conversão do aldrin em dieldrin, bem como a distribuição e subsequente deposição do dieldrin no tecido adiposo ocorrem mais rápido do que a biotransformação e excreção do dieldrin inalterado e de seus produtos de biotransformação. O dieldrin se acumula lentamente no organismo. Conforme a concentração de dieldrin nas células hepáticas aumenta, a atividade das enzimas microsossomais hepáticas também aumenta e, assim, a velocidade de biotransformação e as concentrações excretadas. Desta forma, o processo de acúmulo ocorre em taxas menores até que as concentrações sangüíneas e tissulares de dieldrin se igualem à quantidade máxima armazenável e a diferença entre a quantidade diária ingerida e eliminada. (WALKER et al., 1969; WALKER; THORPE; STEVENSON, 1972; HUNTER; ROBINSON, 1968; HUNTER; ROBINSON; ROBERTS, 1969). Quando a exposição ao agente cessa, a carga corpórea diminui. A meia-vida biológica no homem é de 9 a 12 meses (HUNTER; ROBINSON, 1968; HUNTER; ROBINSON; ROBERTS, 1969).

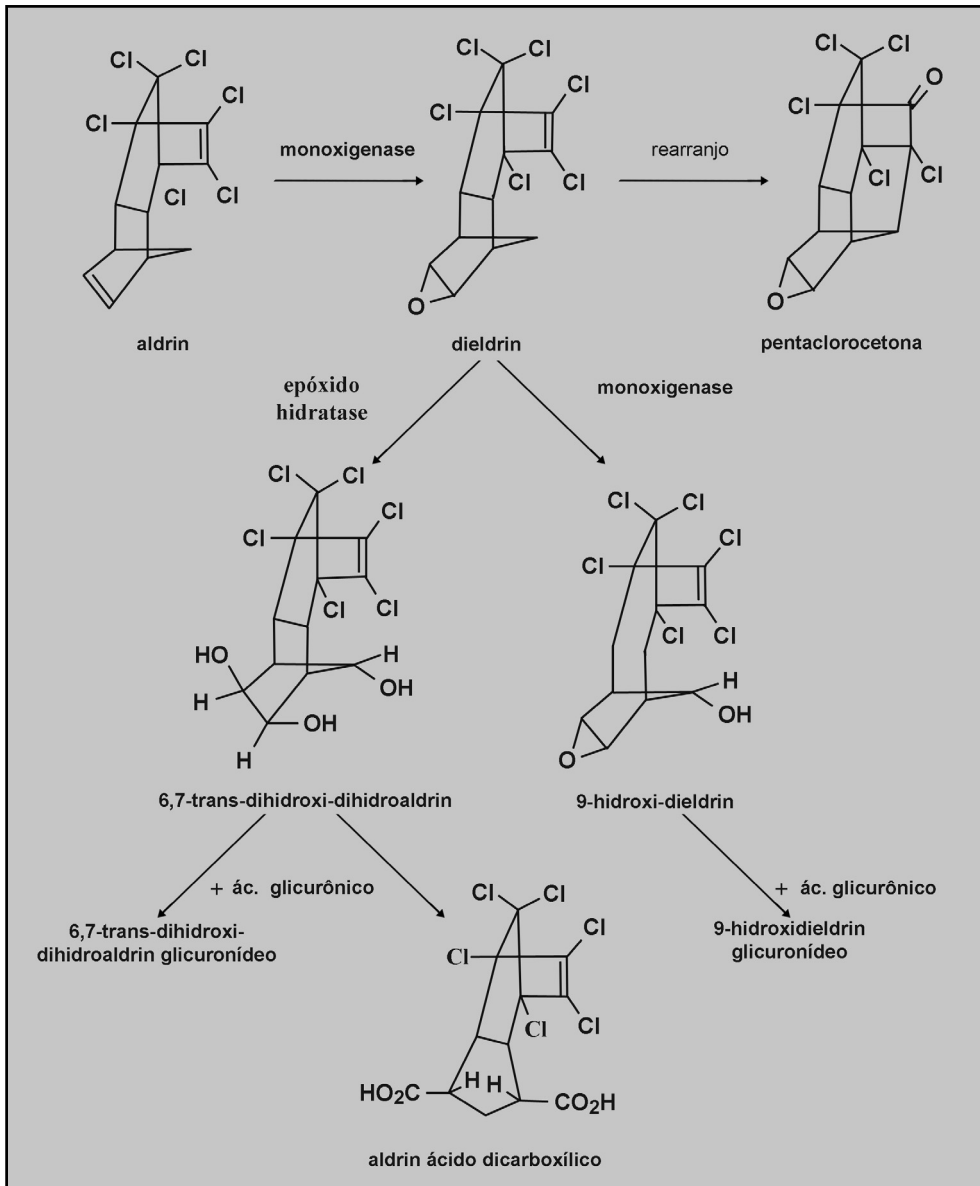


Figura 2 – Vias de biotransformação do aldrin e dieldrin.

Fonte: ATSDR, 2002.

Estudos indicaram correlações significativas entre as concentrações de dieldrin no sangue e em outros tecidos de cães, de ratos e do homem (HUNTER; ROBINSON, 1968; HUNTER; ROBINSON; ROBERTS, 1969; WALKER et al., 1969). A Tabela 2 apresenta as taxas de acúmulo de dieldrin em tecidos e produtos de animais.

Tabela 2 – Acúmulo de dieldrin em tecidos e produtos de animais

Animal	Tecido	Período de exposição (ração) meses	Taxa de acúmulo*	Referências
Vaca	tecido adiposo	3	2,43	Gannon; Link; Decker, 1959a
	peri renal			
	leite	3	0,18	Gannon; Link; Decker, 1959b
	gordura do leite	12	6	Vreman, Poortvliet; Varden Hoek, 1980
Galinha	tecido adiposo	3	43,1	Gannon; Link; Decker, 1995a
	peri renal			
	tecido renal	13	10-24	Brown et al., 1974
	ovo	7	1,5	Cummings et al., 1966
Porco	tecido adiposo	3	2,9	Gannon; Link; Decker, 1959a
	peri renal			
Porco jovem	tecido adiposo	2	1,14	Dobson; Baugh, 1976
Cordeiro	tecido adiposo	3	1,05	Gannon; Link; Decker, 1959a
	peri renal			
Touro	tecido adiposo	3	3,95	Gannon; Link; Decker, 1959a
	peri renal			

Fonte: WHO, 1989.

Nota: *concentração em tecidos, leite ou ovos em relação à concentração na dieta

1.4 Espectro dos efeitos tóxicos

A toxicidade do aldrin e dieldrin para os organismos aquáticos é bastante variável, sendo os insetos aquáticos o grupo de invertebrados mais sensível. O valor de CL_{50} 96 h para insetos varia de 1 a 200 $\mu\text{g/L}$ para o aldrin e entre 0,2 e 40 $\mu\text{g/L}$ para o dieldrin, e para peixes de 2,2 a 53 $\mu\text{g/L}$ e de 1,1 a 41 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. Os estudos a longo prazo e de bioconcentração demonstraram que somente 0,5% do aldrin se acumula como tal no peixe-mosquito (*Gambusia affinis*), organismo do topo da cadeia alimentar. Esses compostos apresentam baixa fitotoxicidade, afetando as plantas somente quando as quantidades aplicadas são extremamente elevadas (ATSDR, 2002; USACHPPM, 2005).

O aldrin e dieldrin apresentam elevada toxicidade para animais de experimentação; as DL_{50} via oral, para ambos os compostos, variam de 40 a 70 mg/kg em camundongos e ratos. A toxicidade aguda do aldrin e dieldrin para aves é de 6,6 mg/kg e 8,7mg/kg em codornas respectivamente, e de 520 mg/kg e 381 mg/kg em patos, respectivamente (WHO, 1989).

A toxicidade cutânea encontra-se entre 40 e 150 mg/kg, dependendo da espécie animal e do veículo utilizado. Em cobaias, o aldrin produziu sensibilização. Durante vinte anos de produção desses inseticidas, nenhum caso de sensibilização ocorreu no grupo de 1000 trabalhadores estudados em Pernis, Holanda (WHO, 1989). A Tabela 3 apresenta os valores de DL_{50} oral e dérmica para o aldrin e dieldrin em diferentes animais.

Como os valores de pressão de vapor de ambos os compostos são baixos, os efeitos agudos decorrentes da exposição via inalatória são raros. Esses efeitos, independente das vias de introdução, envolvem o sistema nervoso central e incluem hiperexcitabilidade, tremores e convulsões (ATSDR, 2002; DE JONG, 1991; WHO, 1989).

Vários estudos de curto e longo prazos conduzidos em ratos, camundongos, cães, hamsters e macacos utilizaram a via oral como via de introdução. Em

Tabela 3 – Valores de DL_{50} oral e dérmica em diferentes espécies animais

Espécie	DL_{50} (mg/kg)	
	Aldrin	Dieldrin
DL_{50} oral		
Camundongo	44	38
Rato	38-67	37-87
Hamster	320	330
Cobaia	33	49
Coelho	50-80	45-50
Cão	65-95	65-80
DL_{50} dérmica		
Rato	100	60-90
Coelho	150	150

Fonte: DE JONG, 1991.

camundongos e ratos, o fígado é o principal órgão-alvo, observando-se aumento na razão fígado/peso corpóreo e hipertrofia dos hepatócitos centrolobulares com eosinofilia citoplasmática e migração periférica de grânulos basófilos¹ reversível nos primeiros estágios. Essas alterações não foram observadas em fígado de hamster e macaco. Em cães, alterações hepáticas moderadas (alteração gordurosa e leve atrofia de hepatócito) foram acompanhadas de alterações renais – degeneração tubular e vacuolização do epitélio dos túbulos renais distais (FITZHUGH; NELSON; QUAIFFE, 1964). Em ratos, o NOAEL (do inglês: No Observed Adverse Effect Level; Maior concentração ou dose da substância na qual não se observa efeito adverso) do dieldrin foi equivalente a 0,025 mg/kg, e em cães o NOEL (do inglês: No Observed Effect Level; Maior concentração ou dose da substância na qual não se observa nenhum efeito) foi entre 0,04 e 0,2 mg/kg (ATSDR, 2002).

Vários estudos sobre a carcinogenicidade do aldrin e dieldrin em camundongos evidenciaram tumores hepáticos benignos e malignos, sendo as fêmeas menos sensíveis que os machos. Esses achados não foram observados em outras espécies (ATSDR, 2002; DE JONG, 1991; STEVENSON et al., 1999). As Tabelas 4 e 5 apresentam os estudos crônicos realizados com ratos e camundongos.

Os estudos realizados com ratos e camundongos para se verificarem os efeitos desses compostos na reprodução animal (1 a 6 gerações) revelaram aumento na mortalidade dos filhotes somente em doses elevadas, responsáveis por intoxicação materna. O equivalente a 2 mg de dieldrin/kg na dieta de rato e 3 mg de dieldrin/kg na dieta de camundongo, equivalente a 0,1 e 0,4 mg/kg.d, respectivamente, são os valores do NOAEL para os efeitos sobre a reprodução (ATSDR, 2002; WHO, 1989).

Nenhuma evidência de teratogenicidade foi encontrada nos estudos com camundongos, ratos e coelhos em doses orais de até 6 mg/kg de aldrin e dieldrin. Doses únicas de aldrin e dieldrin, equivalentes à metade da DL_{50} , causaram severa fetotoxicidade e aumento na incidência de teratogenia em camundongos e hamsters. A significância desses achados na presença de toxicidade materna é questionável. Os estudos de mutagenicidade, *in vivo* e *in vitro*, apresentaram, em sua maioria, resultados negativos (ATSDR, 2002).

¹ Segundo Stevenson et al. (1999), essas alterações histológicas são conhecidas como “fígado de roedor exposto a inseticidas clorados”, condição observada primeiramente com o DDT.

Tabela 4 – Resumo dos estudos crônicos realizados com ratos expostos ao aldrin e dieldrin

Ano	Dose (mg/kg dieta)	Efeitos relatados
Aldrin		
1952	100 e 150; 50, 100 e 150	maior mortalidade; maior peso do fígado
1955/66	Todos os níveis de dose (2,5, 12,5, 25)	maior peso do fígado; alterações características*; sem excesso de tumor
1964	10, 50, 100, 150; 2, 10, 50, 100, 150 Todos os níveis de dose	maior peso do fígado; alterações características*; maior incidência de tumor sem correlação com dose
1967	5	sem aumento na incidência de tumor hepático
1970/1974	20, 30, 50	sem aumento na incidência de tumor hepático
1978	30 e 60	sem aumento na incidência de tumor hepático
1979	20 e 50	sem excesso de tumor hepático ou mamário
Dieldrin		
1955/66	Todos os níveis de dose (2,5, 12,5, 25)	maior peso do fígado; alterações características*; sem excesso de tumor
1964	10, 50, 100, 150; 2, 10, 50, 100, 150 Todos os níveis de dose	maior peso do fígado; alterações características*; maior incidência de tumor sem correlação com dose
1969	10	alterações características*; sem aumento na incidência de tumor hepático
1970/1974	20, 30, 50	sem aumento na incidência de tumor hepático
1978	2, 10, 50	sem aumento na incidência de tumor hepático

Fonte: DE JONG, 1991 (adaptado).

Nota: * = alterações hepáticas características de fígado de roedor exposto a inseticida organoclorado

Esses compostos também são tóxicos para o homem. Intoxicações acidentais e ocupacionais foram relatadas, mas raramente levaram à morte. A menor dose relacionada com óbito foi de 10 mg/kg. Não foram relatados efeitos irreversíveis nas intoxicações agudas e subagudas (ATSDR, 2002; WHO, 1989).

Os efeitos adversos crônicos do aldrin e dieldrin estão relacionados aos níveis sanguíneos de dieldrin acima de 105 µg/L, o que corresponde a uma ingestão

Tabela 5 – Resumo dos estudos crônicos realizados com camundongos expostos ao aldrin e dieldrin

Ano	Dose (mg/kg dieta)	Efeitos relatados
Aldrin		
1962	10	maior incidência de tumores hepáticos benignos
1965	10	hepatomas; sem aumento de tumores hepáticos malignos
1978	4 e 8 (machos), 3 e 6 (fêmeas)	carcinoma hepatocelular; maior incidência em machos
Dieldrin		
1962	10	maior incidência de tumores hepáticos benignos
1965	10	hepatomas; sem aumento de tumores hepáticos malignos
1972	0,1, 1 e 10	tumores hepáticos malignos e benignos em CF1
1973	10	tumores hepáticos malignos e benignos em CF1/LACG
1977	0,15-15	carcinomas hepatocelulares e metástase pulmonar
1978	2,5 e 5	carcinoma hepatocelular; maior incidência em machos
Fonte: DE JONG, 1991 (adaptado).		

diária de 0,02 mg/kg.d. A síndrome tóxica é caracterizada por cefaléia, tontura, náusea, vômito, tremor muscular, mioclonia e convulsões. Há informações limitadas quanto às alterações da resposta imune promovidas por ciclodienos como o aldrin (ATSDR, 2002).

A exposição ocupacional crônica simultânea ao aldrin, dieldrin e endrin foi associada ao aumento do câncer hepático e biliar, ainda que o estudo apresentasse limitações como a ausência de informações sobre os níveis de exposição (ATSDR, 2002).

O aldrin e dieldrin foram classificados no Grupo 3 ou não-classificável como carcinogênico para o homem pela International Agency for Research on Cancer (IARC), que concluiu não haver evidências de carcinogenicidade para o homem e somente evidências limitadas em animais de experimentação (IARC, 2008).

1.5 Toxicodinâmica

O aldrin e dieldrin estimulam o sistema nervoso central (SNC) promovendo hiperexcitação e convulsões. Acredita-se que o efeito excitatório seja resultante da ativação generalizada da atividade sináptica no SNC. Não se sabe, no entanto, se esses inseticidas atuam na liberação de neurotransmissores excitatórios ou na depressão da atividade de neurotransmissores inibitórios (ATSDR, 2002).

A facilitação da liberação de neurotransmissores foi proposta devido a habilidade desses compostos de inibir as enzimas cálcio-ATPases, envolvidas no bombeamento do cálcio para fora da terminação nervosa. Com a inibição dessas enzimas, a concentração intraneurônica de cálcio se eleva favorecendo a liberação de neurotransmissores (ATSDR, 2002).

Recentemente, verificou-se a interação de vários ciclodienos com o neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA). Estudos *in vitro* demonstraram que o aldrin e dieldrin são capazes de inibir a atividade do GABA, bloqueando o influxo de cloro através do complexo receptor GABA a-iónóforo (ATSDR, 2002). As evidências sugerem que os efeitos convulsivantes e neurotóxicos do aldrin e dieldrin são consequência da ação bloqueadora sobre o complexo receptor GABA a – canal de cloro (ATSDR, 2002).

Estudos com animais sugerem que o aldrin e dieldrin atuam como desreguladores endócrinos tanto em machos como em fêmeas, provavelmente por impedirem a ligação do 5 α -diidrotestosterona e 17 β -estradiol, respectivamente, com os receptores androgênicos e estrogênicos. Efeitos gonadotróficos – diminuição na contagem de espermatozoides, degeneração de células germinativas, diminuição do nível de testosterona plasmático e testicular, dentre outros – foram observados em ratos tratados com 0,15 mg/kg.d de aldrin, via intraperitonal, por 26 dias (CHATTERJEE et al., 1988a,c apud ATSDR, 2002). O dieldrin provocou, *in vitro*, alterações na produção de testosterona e na ultra-estrutura das células de *Leydig* de ratos (RONCO et al., 1998 apud ATSDR, 2002).

Efeitos estrogênicos também foram observados em cães e ratos tratados com aldrin e dieldrin. Essas evidências, *in vivo* e *in vitro*, sugerem que o aldrin e o dieldrin são desreguladores dos níveis dos hormônios da reprodução em machos e fracamente estrogênicos em fêmeas (CHATTERJEE et al., 1992; WADE et al., 1997; RAMAMOORTHY et al., 1997 apud ATSDR, 2002). Os dados existentes em animais de experimentação sugerem que o dieldrin não é um desregulador dos níveis dos hormônios tireoidianos e pituitários em fêmeas (ATSDR, 2002).

1.6 Avaliação da exposição

Durante os vários anos de uso dos inseticidas organoclorados, os resíduos em culturas e tecidos vegetais foram medidos por métodos que determinavam cloro total, com limite de detecção entre 0,1 e 1,0 ppm. Muitos desses resíduos encontravam-se, então, abaixo dos limites de detecção da metodologia empregada e não eram considerados como risco à saúde humana.

No entanto, com a introdução de métodos gás-cromatográficos com detecção por captura de elétrons, os limites de detecção diminuíram duas ordens de grandeza, permitindo estimar a concentração dessas substâncias em produtos agrícolas, em alimentos processados, no sangue e no tecido adiposo do homem e animais (STEVENSON et al., 1999). Resíduos de aldrin/dieldrin foram detectados em carcaças de aves, ovos, predadores, peixes, sapos, invertebrados e solo. Como o aldrin é rapidamente convertido em dieldrin, as quantidades detectadas de aldrin são sempre muito baixas (USACHPPM, 2005).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) concluiu, a partir dos estudos de monitorização realizados durante as décadas de 1960 e 1980, que os valores médios de dieldrin no tecido adiposo humano variavam de 0,1 a 0,3 mg/kg de gordura; os três estudos realizados para avaliar o acúmulo hepático apresentaram as concentrações de 0,009, 0,0035 e 0,047 mg de dieldrin/kg de fígado (WHO, 1989). Nessa época, a ingestão diária total aproximava-se ou até excedia a ingestão diária aceitável (IDA) de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}^2$ (JAGER, 1970 apud STEVENSON et al., 1999). Estudos mais recentes mostraram que a ingestão diária diminuiu consideravelmente com a restrição de uso de aldrin/dieldrin. Com base nesses estudos verificou-se, em 1988, que a ingestão diária total nos Estados Unidos era de 0,0114 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ em crianças de 6 a 11 meses; de 0,0049 mg/kg.d em adolescentes do sexo masculino de 14 a 16 anos e de 0,0039 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ em mulheres de 60 a 65 anos (STEVENSON et al., 1999). A ingestão diária média de aldrin e dieldrin foi calculada em 19 $\mu\text{g}/\text{pessoa}$ na Índia e de 0,55 $\mu\text{g}/\text{pessoa}$ no Vietnã. As fontes alimentares são laticínios e carne animal (USACHPPM, 2005).

² Valor aceito pelo FDA americano e pelo Comitê Misto de Resíduos de Praguicidas FAO/OMS.

2 AVALIAÇÃO DOSE-RESPOSTA E ESTIMATIVA DOS VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE

Os valores de referência da toxicidade são resultantes da extrapolação dos dados obtidos na avaliação da toxicidade das substâncias químicas por meio de bioensaios e/ou estudos epidemiológicos. Podem ser definidos como limites máximos de exposição de uma população humana que provavelmente não resultará em efeitos adversos à saúde, valores que separam o aceitável do não-aceitável, e que orientam decisões regulatórias. Esses valores recebem diferentes denominações tais como dose de referência (DRf) e Tolerable Daily Intake (TDI).

2.1 Efeitos não-carcinogênicos

Para efeitos não-carcinogênicos assume-se que existe uma dose abaixo da qual determinado efeito não é observado. Essa dose/concentração limite, denominada NOAEL, corresponde ao valor limite resultante da curva dose-resposta derivada de estudos experimentais ou epidemiológicos. O NOAEL obtido nos estudos experimentais depende: (i) da espécie, sexo e idade da linhagem; (ii) do número de animais da população em estudo; (iii) da sensibilidade do método para medir o efeito crítico; e, (iv) da variação de doses pré-selecionadas, em geral três.

Muitas vezes, o estudo experimental não permite estimar o NOAEL e, então, utiliza-se o LOAEL (do inglês: Lowest Observed Adverse Effect Level; Menor dose que promove o efeito adverso) que é definido como a dose mais baixa na qual há indicação estatística ou biológica significativa de aumento da incidência ou da severidade de um ou mais efeitos adversos para o indivíduo ou grupo exposto.

Como o NOAEL e o LOAEL apresentam diversas limitações, os dados obtidos nos estudos de avaliação da dose-resposta podem ser submetidos a modelamento matemático – método de benchmark – e selecionar-se a dose de benchmark (DB) que está associada a uma resposta de benchmark predeterminada (RB), tal como um incremento de 10% na incidência de uma lesão em particular ou 10% na diminuição do ganho de peso. A DB apresenta inúmeras vantagens sobre o NOAEL, porque considera a inclinação da curva dose-resposta para o efeito crítico, o tamanho da população e a variabilidade dos dados obtidos (USEPA, 1989).

A extrapolação dos dados obtidos nos estudos com animais para o ser humano e de doses mais elevadas para doses baixas deve considerar as diferenças inter e intra-espécie quanto à toxicocinética, à toxicodinâmica e à normalização da dose. O intuito dessa extrapolação é o estabelecimento da Dose de Referência (DRf). A DRf é a estimativa de um nível de exposição diário para a população humana, incluindo os grupos suscetíveis, que provavelmente não apresenta risco apreciável de causar efeito adverso mesmo que a exposição ao toxicante ocorra durante toda a vida do indivíduo. As DRf são definidas considerando-se a via de exposição (oral, dérmica, inalatória), do efeito crítico estudado e do tempo de exposição (crônico, subcrônico).

As concentrações e as doses de referência (CRf/DRf) são obtidas dividindo-se o NOAEL ou a DB por fatores de incerteza que podem variar de 1 a 10 000, dependendo da natureza do efeito crítico, da adequabilidade dos dados utilizados na obtenção do NOAEL ou da DB e das variações inter e intra-espécie (WHO, 2005). Em geral, o fator de incerteza utilizado é equivalente a 100, cuja subdivisão encontra-se ilustrada na Figura 3. No entanto, os parâmetros necessários para a estimativa de um novo fator de incerteza composto para aldrin e dieldrin não foram encontrados na literatura impossibilitando um cálculo mais atualizado.

Desta forma, dependendo da seleção do estudo, do efeito crítico e dos fatores de incerteza adotados chega-se a diferentes valores de toxicidade. Os valores de referência de toxicidade adotados para o aldrin e dieldrin pela Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR), Rijksinstituut Voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) e United States Environmental Protection Agency (USEPA) encontram-se nas Tabelas 6 e 7.

O estudo realizado por Fitzhugh, Nelson e Quaife (1964) permitiu a determinação do LOAEL para o aldrin. Os pesquisadores estudaram grupos de 24 ratos da linhagem Osborne-Mendel, igualmente separados por sexo para cada um dos níveis de dose estabelecidos (0, 5, 2, 10, 50, 100 e 150 ppm) por 2 anos. Tanto o aldrin como o dieldrin foram dissolvidos em óleo de milho a 1% e incorporados à ração comercial. A alimentação e a água estavam disponíveis *ad libitum*. Durante o período de exposição, foram registrados o peso corpóreo (semanal) e a mortalidade, e realizadas observações clínicas periódicas. No final do período de exposição os ratos sobreviventes foram sacrificados e autopsiados. Os animais que morreram antes do final do primeiro ano de exposição também foram autopsiados, mas o peso dos órgãos não foi registrado. Somente 68% (115/168) desses

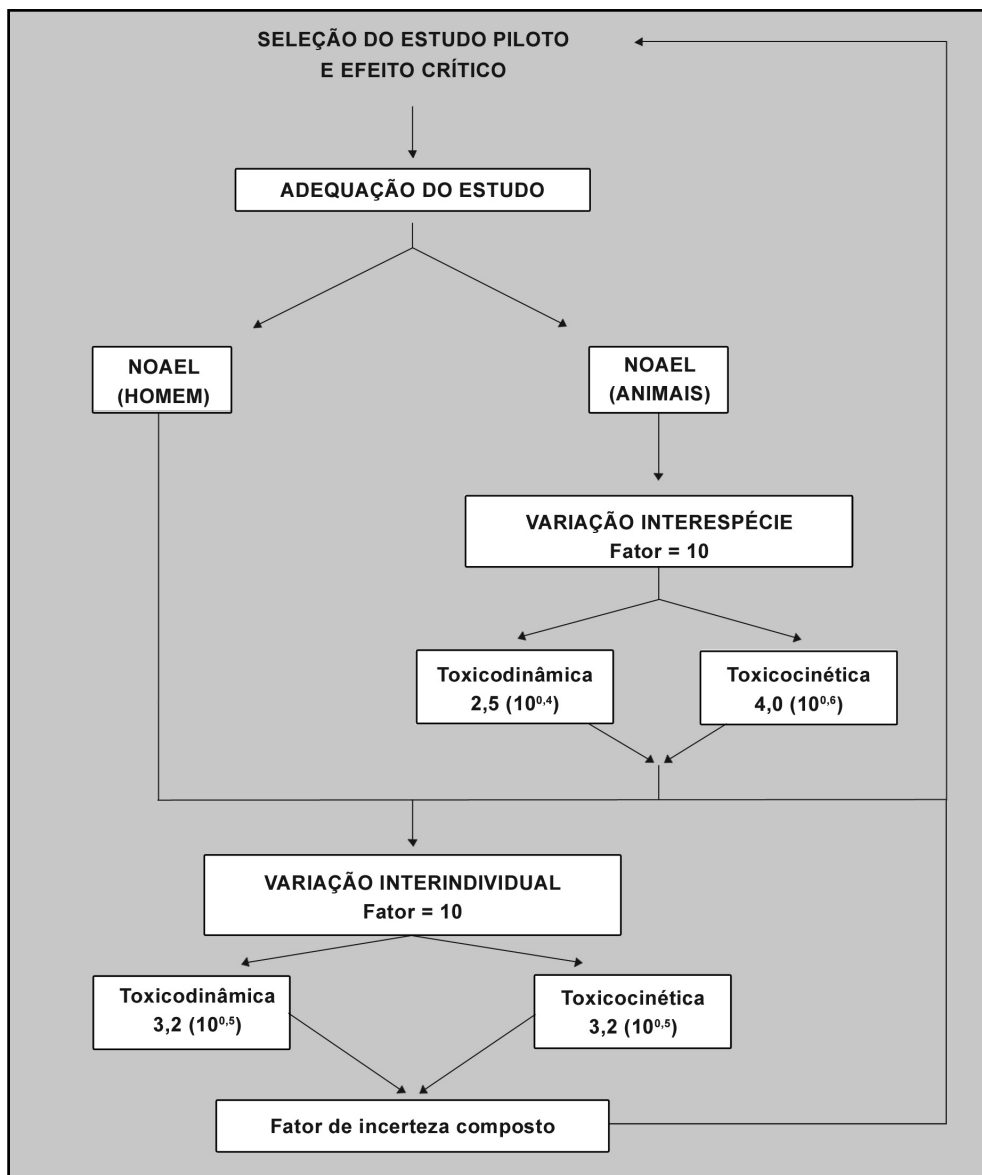


Figura 3 – Exemplo da introdução quantitativa de dados toxicocinéticos e toxicodinâmicos na avaliação dose-resposta.

Fonte: WHO, 2005.

ratos foram examinados microscopicamente, a maioria dos quais só teve analisado o fígado, o rim, os testículos e eventuais lesões macroscópicas e tumores. Os outros animais, sacrificados no final do estudo, tiveram uma avaliação histopatológica

Tabela 6 – Valores de referência de toxicidade via oral do aldrin considerando efeitos não-carcinogênicos, segundo diferentes agências reguladoras

Parâmetros utilizados	Agência		
	ATSDR	RIVM	USEPA
Denominação do valor de referência de toxicidade	MRL crônico	TDI	DRf
Valor de toxicidade (mg/kg.d)	0,00003	0,0001	0,00003
Ano da publicação	2002	2000	1987
Base experimental (mg/kg.d)	LOAEL 0,025	LOAEL 0,025	LOAEL 0,025
Fator de incerteza	1000	250	1000
Efeito ou órgão crítico	fígado	fígado	fígado
Espécie	rato	rato, cão	rato
Estudo utilizado	Fitzhugh et al., 1964	Fitzhugh; Nelson, 1963; Fitzhugh et al., 1964	Fitzhugh et al., 1964
Fonte: TERA, 2006.			
Nota: MRL = nível de risco mínimo; TDI = ingestão diária tolerável/aceitável; DRf = Dose de referência			

mais completa que incluiu o exame do pulmão, coração, baço, pâncreas, estômago, intestino delgado, cólon, glândulas adrenais, tiróide, bexiga e próstata.

Nesse estudo foi observado decréscimo na sobrevivência dos animais a partir de 50 ppm de ambos os inseticidas. Foram observadas distensão e hemorragia da bexiga em machos tratados com 50 ppm de aldrin/dieldrin; animais expostos a 100 e 150 ppm apresentaram nefrite. A relação peso do fígado/peso corpóreo foi significativamente maior nos animais expostos do que no grupo controle para todos os níveis de aldrin e dieldrin na dieta, mas nem sempre em ambos os sexos. Alterações hepáticas características de fígado de roedores expostos a inseticidas organoclorados foram observadas em todos os níveis da dieta conforme ilustra a Tabela 8. As alterações hepáticas nos níveis de 0,5 e 2 ppm foram leves (hepatócitos centrolobulares aumentados com ligeira eosinofilia citoplasmática e

Tabela 7 – Valores de referência de toxicidade via oral do dieldrin considerando efeitos não carcinogênicos, segundo diferentes agências reguladoras

Parâmetros utilizados	Agência		
	ATSDR	RIVM	USEPA
Denominação do valor de referência de toxicidade	MRL crônico	TDI	DRf
Valor de toxicidade (mg/kg.d)	0,00005	0,0001	0,00005
Ano da publicação	2002	2000	1988
Base experimental (mg/kg.d)	NOAEL 0,005	LOAEL 0,025	NOAEL 0,005
Fator de incerteza	100	250	100
Efeito ou órgão crítico	fígado	fígado	fígado
Espécie	rato	rato, cão	rato
Estudo utilizado	Walker et al., 1969	Fitzhugh et al., 1964; Treon; Cleveland, 1955	Walker et al., 1969

Fonte: TERA, 2006.
Nota: MRL = nível de risco mínimo; TDI = ingestão diária tolerável/aceitável; DRf = Dose de referência

migração periférica de granulações basófilas com alterações menos proeminentes de vacuolização citoplásmica e proliferação do duto biliar), mas progrediram em severidade com o aumento da dose. Foi observada vacuolização dos hepatócitos em 10 ppm.

Segundo a ATSDR (2002), estudos realizados *a posteriori* demonstraram maior incidência de nefrite nos ratos tratados com doses acima de 10 ppm na dieta. A incidência de alterações hepáticas a 0,5 ppm de aldrin na ração é consistente com resposta adaptativa do fígado associada à indução das enzimas hepáticas e proliferação do retículo endoplasmático liso (REL), que se traduz por hipertrofia e eosinofilia hepatocelular. A presença de granulações basófilas na periferia do citoplasma parece ter relação com o desprendimento de ribossomos dos REL em expansão. A vacuolização citoplasmática é uma manifestação comum de degeneração celular. A proliferação dos dutos biliares é uma resposta comum do

Tabela 8 – Graus de alteração hepática em ratos tratados com aldrin e dieldrin

Composto Dose (ppm)	Grau de alteração hepática					
	I	T	ML	L	M	>M
Controle negativo	16	1	0	0	0	0
Aldrin						
0,5	15	4	0	0	0	0
2	10	8	0	1	0	0
10	11	3	7	1	0	0
50	0	0	0	6	10	2
100	0	0	0	0	5	6
150	0	0	0	0	2	7
Dieldrin						
0,5	17	4	0	1	0	0
2	12	5	5	1	0	0
10	7	7	3	1	0	0
50	0	0	3	8	6	3
100	0	0	1	1	8	8
150	0	0	0	1	3	5

Fonte: FITZHUGH; NELSON; QUAIFE, 1964.

Nota: I = inalterada; T = traços ou mínima; ML = muito leves; L = leves; M = moderadas; > M = mais que moderada.

fígado de roedores à injúria crônica. A adaptação celular conseqüente à exposição a esses inseticidas cria um fígado em estado metabólico elevado, inclusive para realizar a biotransformação desses compostos.

Fitzhugh, Nelson e Quaipe (1964) concluíram que 0,5 ppm de aldrin e dieldrin na dieta (equivalente a uma dose de 0,025 mg/kg.d)³ provocaram aumento do fígado e lesões hepáticas microscópicas características dos organoclorados em níveis mínimos.

³ Fator de conversão: 1 ppm = 0,05 mg/kg.d (considerando o consumo alimentar do rato).

As agências reguladoras partiram do LOAEL de 0,025 mg/kg.d para definir seus valores de toxicidade oral para o aldrin. Os fatores de incerteza utilizados foram:

- a) USEPA – 1000 (10 pela diferença interespecie, 10 pela diferença intra-especie e 10 por se partir do LOAEL e não do NOAEL) (USEPA, 1993a);
- b) ATSDR – 1000 (10 pela diferença interespecie, 10 pela diferença intra-especie e 10 por se partir do LOAEL e não do NOAEL) (ATSDR, 2002);
- c) RIVM – 250. A composição deste fator de incerteza não é explicada na publicação do JMPR (1977 apud RIVM, 2001). Há referência, no entanto, das *alterações mínimas* observadas em fígado de ratos expostos a essa dose. Por dedução, esse fator de incerteza parece ter sido composto por: 10 pela diferença interespecie, 10 pela diferença intra-especie e 2,5 por se partir do LOAEL e não do NOAEL (RIVM, 2001).

A partir do LOAEL de 0,025 mg/kg.d para aldrin e fator de incerteza equivalente a 1000 (10 pela diferença interespecie, 10 pela diferença intra-especie e 10 por se partir do LOAEL e não do NOAEL), a USEPA e a ATSDR estimaram as DRf oral e MRL crônico em 3×10^{-5} mg/kg.d. A agência canadense Health Canada e o RIVM calcularam o valor em 1×10^{-4} mg/kg.d, baseando-se também no estudo de Fitzhugh, Nelson e Quaife (1964), porém adotando um fator de incerteza de 250.

Para o dieldrin, a ATSDR e a USEPA basearam-se no estudo de Walker et al. (1969), que utilizou ratos (25 por sexo e dose e 45 controles para cada sexo) tratados por 2 anos com dieta contendo 0, 0,1, 1,0 e 10 ppm de dieldrin. Baseado nas suposições dos pesquisadores (1 ppm = 0,00475 mg/kg.d em machos e 0,0582 mg/kg.d em fêmeas), as doses foram de 0,005, 0,05 e 0,5 mg de dieldrin/kg.d. As avaliações incluíram observações clínicas, ingestão alimentar, peso corpóreo, avaliações bioquímicas, hematológicas, peso dos órgãos, alterações histológicas (fígado, coração, pulmão, baço, linfonodos, estômago, intestino, rins, bexiga, tireóide, paratireóide, adrenais, pâncreas, cérebro, músculos, pele, olhos, órgãos reprodutores). As alterações bioquímicas do fígado foram determinadas pelos níveis séricos das enzimas hepáticas (TGO, TGP), fosfatase alcalina e de pigmentos biliares na urina.

Foi observado aumento absoluto e relativo do peso do fígado em fêmeas testadas com 0,05 mg/kg.d. Nas fêmeas tratadas com as doses mais elevadas foram verificadas alterações dos hepatócitos, consideradas características dos inseticidas organoclorados. A incidência deste efeito durante os dois anos de exposição foi de 0/23, 0/23, 0/23 e 6/23 em fêmeas tratadas, respectivamente, com doses de

0, 0,005, 0,05 e 0,5 mg/kg.d. Em machos, essas alterações foram observadas em um único animal (1/23) tratado com 0,5 mg/kg.d. Duas das fêmeas tratadas com 0,5 mg/kg.d e uma controle apresentaram hiperplasia focal das células hepáticas. Outras lesões hepáticas (necrose focal, proliferação de dutos, fibrose focal e/ou hiperplasia cística de dutos intra-hepáticos) foram observadas em poucos ratos de ambos os sexos, tanto no grupo tratado como no controle e, portanto, sem relação com a dose administrada. Não houve indicação de alteração na fosfatase alcalina, TGO e TGP, na histologia de outros tecidos e ganho de peso em quaisquer dos grupos expostos ao dieldrin; muito embora irritabilidade, tremores e convulsões ocasionais (características dos sinais de neurotoxicidade do inseticida) ocorressem a 0,5 mg/kg.d. Essas alterações comportamentais, que geralmente ocorriam durante a manipulação do animal, não progrediram após três meses de exposição e não afetaram o bem-estar do grupo estudado.

O NOAEL adotado foi de 0,005 mg/kg.d, uma vez que em 0,05 mg/kg.d já se observou aumento no peso do fígado, conforme o estudo de Walker et al. (1969). A partir dessa dose e fator de incerteza equivalente a 100 (10 pela diferença interespecie e 10 pela diferença intra-espécie), a USEPA e a ATSDR estimaram as DRf oral e MRL crônico para o dieldrin em 5×10^{-5} mg/kg.d. A agência canadense Health Canada e o RIVM calcularam o valor em 1×10^{-4} mg/kg.d baseando-se no estudo de Fitzhugh, Nelson e Quaife (1964) e fator de incerteza de 250.

A USEPA e a ATSDR consideraram os dados insuficientes para se estimar o risco por via pulmonar. Já a agência holandesa fez a extrapolação multiplicando o valor da toxicidade oral por ela adotado (0,0001 mg/kg.d) pelo peso corpóreo de um adulto (70 kg) e dividindo o resultado pela taxa de ventilação pulmonar (20 m³/d), obtendo o valor provisório de toxicidade inalatória de 0,00035 mg/m³.d, tanto para o aldrin como para o dieldrin. Utilizando-se a Equação A para esta extrapolação, deduz-se que, provavelmente, a agência holandesa considerou a absorção oral equivalente à pulmonar (50 %)⁴.

Equação A (DOURSON; FELTER, 1997; IGHRC, 2005)

$$\text{CRf inalatória} = \frac{\text{POD oral}}{\text{FI}} \times \frac{\text{peso corpóreo}}{\text{taxa de ventilação}} \times \frac{\text{fração absorvida por via oral}}{\text{fração absorvida por via pulmonar}}$$

⁴Segundo a USEPA (2000), quando o fator de absorção gastrointestinal não for encontrado os seguintes valores deverão ser adotados: 80% para substâncias voláteis, 50% para semivoláteis e 20% para substâncias inorgânicas.

onde:

- POD = ponto de partida (NOAEL, LOAEL, DB)
- FI = fator de incerteza

A despeito da insuficiência de dados e considerando a incerteza gerada quando do uso do valor de toxicidade oral em cenários cuja via de exposição seja a respiratória, é possível utilizar a Equação A para derivar valores de toxicidade inalatória, sendo esses valores usualmente considerados provisórios. Desta forma, valores de toxicidade inalatória podem ser estimados a partir de DRf/MRL orais, peso corpóreo e taxa de ventilação pulmonar.

Utilizando-se peso corpóreo de 70 kg e taxa de ventilação pulmonar de 22 m³/d para adultos e, 15 kg e 9 m³/d para crianças, as CRf inalatórias estimadas para o aldrin seriam 0,0001 mg/m³.d para adultos e 0,00005 mg/m³.d para crianças. Para dieldrin, as CRf inalatórias seriam 0,00016 mg/m³.d para adultos e 0,00008 mg/m³.d para crianças. Tanto no cálculo das CRf inalatórias para adultos quanto para crianças, considerou-se a fração absorvida por via oral equivalente à pulmonar.

Nenhuma das agências mencionadas estimou o risco por via dérmica, no entanto com base nos dados existentes é possível estimar os valores de toxicidade dérmica para o aldrin e dieldrin a partir da Equação B. Utilizando a DRf oral adotada pela USEPA e a fração absorvida por via oral equivalente a 50%, os valores de DRf dérmica seriam 1,5 x 10⁻⁵ mg/kg.d e 2,5 x 10⁻⁵ mg/kg.d para o aldrin e dieldrin, respectivamente.

Equação B (USEPA, 2004)

$$\text{DRf dérmica} = \text{DRf oral} \times \text{fração absorvida por via oral}$$

2.2 Efeitos carcinogênicos

Em 1974, a USEPA, assumindo que qualquer composto capaz de promover tumores em animais era um carcinógeno potencial para o homem, classificou o aldrin e dieldrin como carcinogênicos com base em sete estudos realizados com camundongos, os quais evidenciaram tumores hepáticos em cada uma das linhagens testada (USEPA, 1987a).

A FDA estudou vários inseticidas clorados no final da década de 1940 e início de 1950, encontrando tumores hepáticos em camundongos após a exposição a diversos deles. Os resultados iniciais obtidos na exposição a aldrin/dieldrin não foram conclusivos. Um segundo estudo, utilizando linhagens de camundongos C3HeB/Fe, demonstrou que a ingestão de 10 mg/kg de aldrin/dieldrin na dieta promoveu excesso de tumores hepáticos. Como as lesões foram morfológicamente similares às do grupo controle, concluiu-se que esses compostos eram co-carcinógenos e que os tumores observados eram benignos, o que foi referendado no terceiro estudo (DE JONG, 1991; STEVENSON et al., 1999).

Outros estudos com as linhagens de camundongos C57BL/6, C3H e o híbrido B6C3F1, CF1, LAGG demonstraram incremento na incidência de hepatocarcinomas em todas as linhagens com doses de 10 mg de dieldrin/kg de dieta (DE JONG, 1991; STEVENSON et al., 1999).

Este efeito não foi observado em outras espécies animais como ratos (Osborne-Mendel, F344), cães ou macacos. Outrossim, a indução de tumores hepáticos em camundongos é a resposta carcinogênica mais freqüente na exposição a agentes químicos na experimentação animal. Estudos mostram que a incidência de tumores hepáticos espontâneos em camundongos Swiss está diretamente relacionada à ingestão calórica (do *ad libitum* a restrições calóricas modestas); há uma relação linear entre a incidência de tumores hepáticos e peso corpóreo em determinadas linhagens, como a B6C3F1 (STEVENSON et al., 1999).

Os diversos estudos que utilizaram exposições por via oral de 1 a 10 mg de dieldrin/kg de ração a camundongos, ratos ou cães evidenciaram deposição hepática do dieldrin similar entre estas espécies, sendo que o dieldrin aumentava o desenvolvimento de tumores hepáticos somente em camundongos. A Tabela 9 apresenta as concentrações tissulares do dieldrin encontradas nos estudos experimentais e epidemiológicos, evidenciando que a exposição humana resultou em concentrações hepáticas consideradas tumorigênicas para os camundongos. Diante dessas observações, pode-se concluir que variações nas concentrações de dieldrin no fígado não explicam as diferenças interespecies quanto à resposta tumoral (STEVENSON et al., 1999).

A biologia e a interpretação de tumores hepáticos em camundongos foi discutida e documentada nos últimos 30 anos, reconhecendo-se que a indução desses tumores nessa espécie pode oferecer informações mecanísticas valiosas sobre o processo carcinogênico. No entanto, assumir que o fígado humano ou de outras

Tabela 9 – Concentrações de dieldrin em fluidos e tecidos de animais de laboratório submetidos a exposição crônica e de indivíduos ocupacionalmente expostos ao inseticida

Espécie	Sexo	Exposição		Concentração (média geométrica)			
		mg/kg dieta	mg/kg peso	Sangue (mg/L)	Gordura (mg/kg)	Fígado (mg/kg)	
Camundongo (CF1)	M	0	0	0,00091	0,39	0,02	
		0,1	0,012	0,0039	1,55	0,176	
		1	0,12		12	1,58	
		10	1,2	0,426	67,9	4,09	
	F	10	1,6	0,52	62,8	5,44	
Rato (CFE)	M	0	0	0,0009	0,06	0,0059	
		0,1	0,00475	0,0021	0,259	0,0159	
		1	0,0475	0,031	1,49	0,155	
		10	0,475	0,147	19,7	1,48	
	F	10	0,582	0,195	57,8	2,97	
Cão (Beagle)	M	0	0	0,0045	1,09	0,165	
		0,15	0,005	0,00175	4,36	0,778	
		1,5	0,05	0,093	18,2	4,9	
	F	1,5	18,6	0,095	18,6	4,18	
Macaco (Rhesus)	M	0	0	0,0028	0,157	0,147	
		0,01	0,00026	0,0038	0,386	1,18	
		0,1	0,0033	0,0075	1,01	1,2	
		0,5	0,013	0,022	4,98	3,96	
		1	0,028	0,033	8,29	5,24	
		1,75	0,041	0,075	19,1	7,55	
Homem População geral holandesa Coorte Pernis	M	0,006	0,00013	0,0011	0,17	0,03	
		1964	0,535	0,01146	0,069	[10,9]	[1,81]
		Formuladores	0,791	0,01694	0,102	[16,1]	[2,68]
		Pré-1960	[1,55]	[0,03323]	[0,2]	[31,6]	[5,26]

Fonte: STEVENSON et al., 1999.

Nota: Concentrações entre [] foram derivadas da sangüínea. Os valores pré-1960 foram estimados a partir das avaliações clínicas

espécies irá se comportar da mesma forma que o dos camundongos é atualmente insustentável a menos que sejam publicadas novas evidências experimentais (STEVENSON et al., 1999).

Historicamente, há um número consideravelmente maior de estudos com ratos do que com camundongos. Em ratos, a exposição a indutores enzimáticos do sistema de oxidases mistas (MFO), incluindo dieldrin e fenobarbital, promove alterações hepáticas reversíveis associadas à elevação da atividade dessas enzimas e a conseqüente proliferação do retículo endoplasmático liso (REL). Wright et al. (1972 apud STEVENSON et al., 1999) concluíram que as respostas do REL ao dieldrin e ao fenobarbital eram muito semelhantes em camundongos, ratos e cães e que o dieldrin era cerca de dez vezes mais potente do que o fenobarbital na indução das MFO. Os mesmos pesquisadores postularam a possibilidade de haver uma relação causal entre indução das MFO e os hepatocarcinomas. A epóxido hidratase induzida pelo dieldrin encontra-se em níveis mais elevados nos tecidos tumorais do que nos tecidos normais.

Tennekes et al. (1981) demonstraram que fatores presentes na ração e na forragem não influenciaram nos resultados de hepatocarcinogenicidade induzida pelo dieldrin em camundongos. Foi possível concluir que a hepatocarcinogenicidade induzida por dieldrin em camundongos está relacionada a fatores intrínsecos à espécie. Esses pesquisadores avaliaram, ainda, alguns aspectos quantitativos da produção de tumores induzidos por dieldrin em camundongos CF1, verificando que a velocidade de formação do tumor foi determinada pela combinação da dose de dieldrin e de fatores intrínsecos responsáveis pela formação tumoral espontânea em animais do grupo controle. Ou seja, a contribuição de dieldrin é dependente da aceleração desses fatores tumorigênicos hepáticos espécie-dependentes.

Camundongos expostos ao dieldrin apresentam fígado de tamanho aumentado, com elevação inicial da síntese de DNA e indução das MFO. Essas alterações são reversíveis e conseqüentemente podem ser consideradas respostas de adaptação às demandas funcionais aumentadas. Esse estresse funcional elevado pode, no entanto, facilitar a expressão do potencial neoplásico intrínseco de determinado órgão-alvo. Os estudos de Bachowski et al. (1998) e Klaunig et al. (1998) sugerem que o estresse oxidativo decorrente da produção de espécies reativas de oxigênio supera a capacidade antioxidante das células-alvo, levando a um dano oxidativo resultante da interação dessas espécies reativas com macromoléculas. Embora não seja possível até o momento delinear as vias celulares e moleculares

do processo de promoção da carcinogênese induzida pelo dieldrin, as evidências indicam o envolvimento do estresse oxidativo em camundongos (Figura 4).

A biotransformação do dieldrin é acompanhada pela produção de espécies reativas de oxigênio, diminuição das defesas antioxidantes do hepatócito e aumento de lipoperoxidação. As espécies reativas de oxigênio não são diretamente geradas pelo dieldrin ou seus produtos de biotransformação, mas provavelmente surjam da indução enzimática do citocromo P-450. O estresse oxidativo induzido pelo dieldrin resulta, aparentemente, em modulação da expressão de genes críticos que podem favorecer a expansão clonal de células espontaneamente iniciadas. Outros estudos são requeridos para se delinear os fatores de transcrição e genes envolvidos neste processo (STEVENSON et al., 1999).

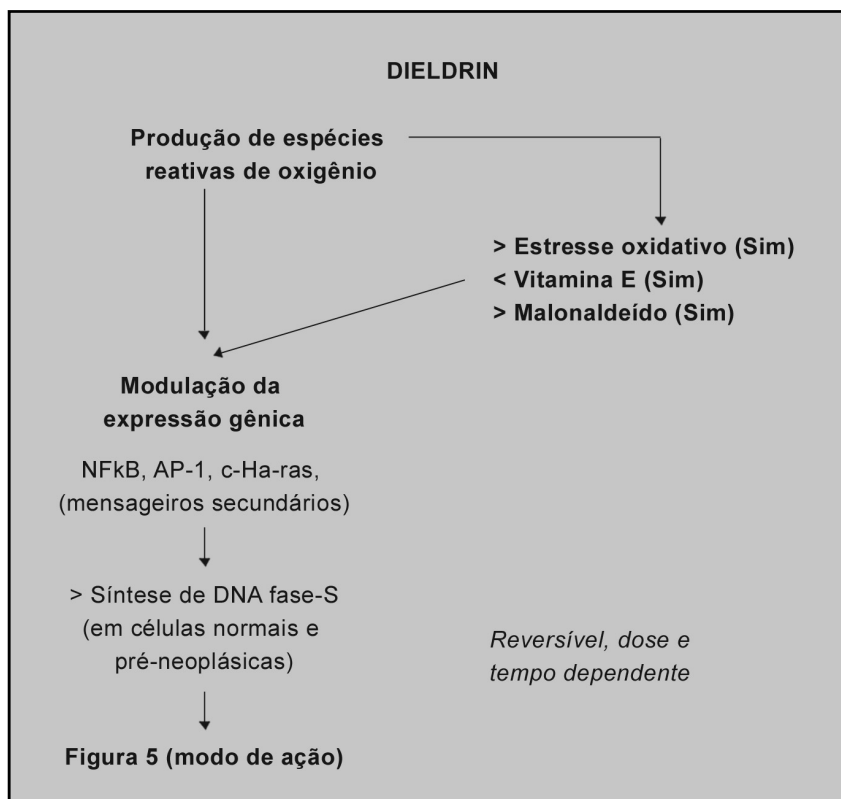


Figura 4 – Possível mecanismo de promoção da carcinogênese induzida pelo dieldrin em fígado de camundongo.

Fonte: STEVENSON et al., 1999.

Em geral, o paradigma da carcinogênese de múltiplas etapas (iniciação, promoção e progressão) é também aplicável ao fígado de camundongo. A USEPA e a OMS concluíram que o dieldrin é um carcinógeno não-genotóxico, para camundongos (USEPA, 1987b; WHO, 1989). Se um carcinógeno exógeno não-genotóxico exerce sua ação no estágio de promoção, presume-se a preexistência de células iniciadas. Estudos demonstraram que tanto camundongos como ratos possuem hepatócitos iniciados espontaneamente e que a especificidade da hepatocarcinogênese induzida pelo dieldrin pode ser explicada por diferentes mecanismos na promoção tumoral (STEVENSON et al., 1999).

Bauer-Hoffman et al. (1992) avaliaram o papel de promotores não-genotóxicos – dieldrin e fenobarbital – em camundongos C3H, linhagem que apresenta elevada taxa de formação espontânea de hepatocarcinomas. Como a transversão do códon 61 do oncogene *c-Ha-ras* desempenha um papel importante no desenvolvimento de tumores em camundongos, encontrando-se presente em tumores espontâneos e induzidos quimicamente, os pesquisadores verificaram a frequência e padrão de mutações desse oncogene. Estas alterações foram analisadas nas lesões hepáticas focais glicose-6-fosfatase deficientes de camundongos C3H/He machos, ocorridas espontaneamente ou após a administração de 10 mg de dieldrin ou 500 mg fenobarbital/kg de ração por 52 semanas. Os autores concluíram que as mutações observadas nos tumores hepáticos de camundongos C3H representam mutações espontâneas e não podem ser atribuídas à iniciação por dieldrin ou fenobarbital. Em camundongos não-tratados e nos tratados, o oncogene *c-Ha-ras* ativado determina uma vantagem seletiva nas células progenitoras mutadas, favorecendo o crescimento preferencial das lesões focais.

A promoção espécie-específica depende do número de células iniciadas espontaneamente suscetíveis a promoção, bem como do mecanismo preciso pelo qual essa promoção ocorre. O mecanismo preciso da promoção não genotóxica envolve a modulação da expressão gênica e vias de transdução que influenciam a escolha entre a morte celular, sobrevivência e proliferação (STEVENSON et al., 1999).

Kojala et al. (1996a) estudaram o efeito subcrônico de quatro doses de dieldrin (0,1, 1,0, 3,0 e 10,0 mg/kg de ração) na síntese de DNA fase-S em fígado de camundongos B6C3F1 e ratos F344. Somente os camundongos apresentaram um aumento na síntese de DNA no hepatócito, predominantemente na região centrolobular do fígado. A indução da síntese de DNA em fígado de camundongo

ocorreu através da estimulação direta e não por citotoxicidade, uma vez que o dieldrin não estimulou os níveis séricos de enzimas hepáticas indicativo de morte celular e não promoveu alterações histológicas compatíveis com necrose hepática.

Segundo Melchiorri et al. (1993 apud STEVENSON et al., 1999), hepatócitos de camundongos alimentados com 10 mg de dieldrin/kg de ração exibiram um aumento nos núcleos octaplóides e diminuição nos diplóides após 14, 28 e 90 dias de exposição. O incremento na poliploidização foi acompanhado pela elevação na síntese de DNA hepático. O mesmo não foi observado em ratos F344 tratados com 1, 3 ou 10 mg de dieldrin/kg de ração por 7, 14, 28 e 90 dias (KOJALA et al., 1995 apud STEVENSON et al., 1999).

A Figura 5 apresenta o mecanismo de carcinogenicidade proposto para o dieldrin em camundongos. Além da especificidade espécie-relacionada da atividade

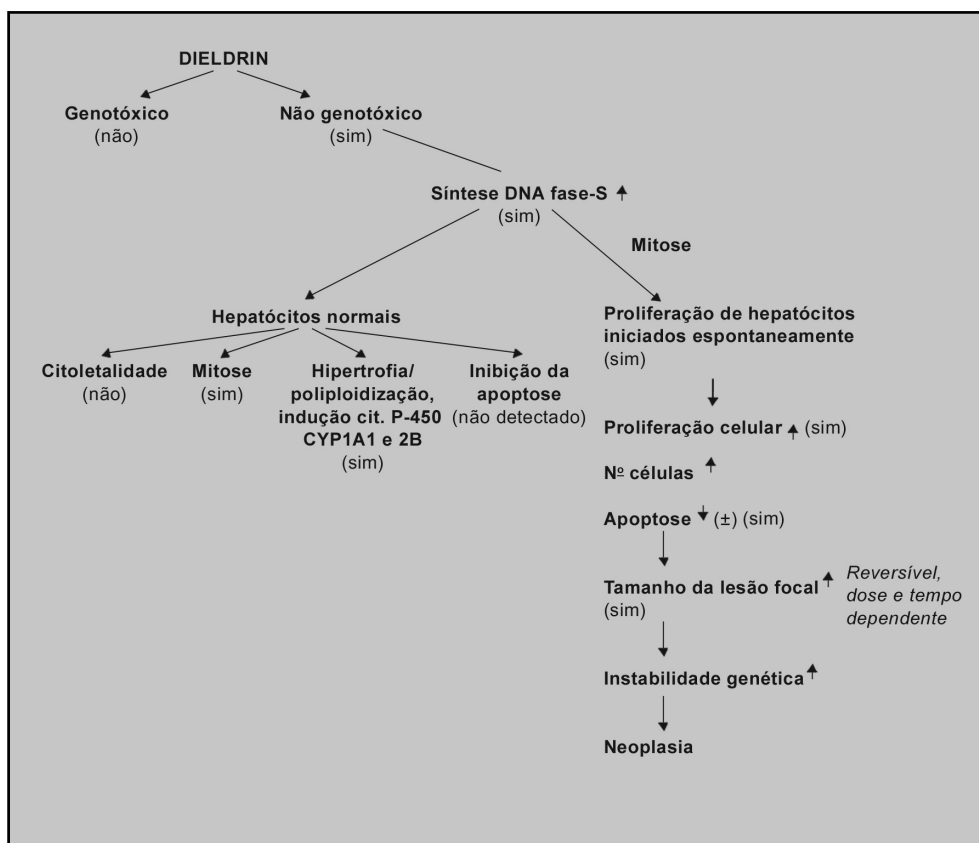


Figura 5 - Modo de indução da hepatocarcinogênese em camundongos pelo dieldrin.

Fonte: STEVENSON et al. 1999.

hepatocarcinogênica, outras respostas induzidas pelo dieldrin são altamente específicas aos hepatócitos de camundongos: indução da síntese de DNA na fase-S, inibição da comunicação na fenda de junção intercelular, promoção de lesões focais hepáticas iniciadas por outras substâncias, como a dietilnitrosamina, e lipoperoxidação dos hepatócitos. A exposição ao dieldrin promove respostas adaptativas no fígado de ratos e camundongos, caracterizadas por indução do citocromo P-450 – predominantemente do CYP1A1 e CYP2B em camundongos e do CYP1A1 em ratos, proliferação do REL e hipertrofia das células hepáticas. Somente em fígado de camundongos, a exposição ao dieldrin é acompanhada pela indução da síntese de DNA na fase-S, resultando em mitose e poliploidização dos hepatócitos. Esta resposta mitogênica induzida pelo dieldrin é, presumivelmente, a responsável pela resposta espécie-específica na promoção de hepatócitos espontaneamente iniciados ou iniciados por agentes genotóxicos, como a dietilnitrosamina. A promoção induzida pelo dieldrin demonstra preferência por focos de hepatócitos eosinófilos e afetam a expressão gênica por mecanismos não-genotóxicos (STEVENSON et al., 1999).

Na avaliação de Stevenson et al. (1999) sobre os estudos realizados com camundongos, três foram adequados para o aldrin e onze para o dieldrin. Somente um dos sete estudos realizados com ratos expostos ao aldrin e três dos sete estudos envolvendo dieldrin foram considerados adequados. A inadequabilidade desses estudos está relacionada ao pequeno tamanho amostral, baixa sobrevivência ou falta de dados histológicos.

Com relação à carcinogenicidade humana, como esses compostos foram utilizados há mais de quarenta anos, as evidências foram pesquisadas em estudos epidemiológicos envolvendo trabalhadores expostos ao aldrin e dieldrin durante a manufatura dos mesmos. Duas coortes foram estudadas desde 1950:

- **Coorte de Denver, Colorado (*Hyman Company*)**

Ditraglia et al. (1981) incluíram na coorte retrospectiva todos os trabalhadores da planta de *Hyman & Co* que haviam ali trabalhado pelo menos por seis meses antes de 1964 até 31 de dezembro de 1976, ou cerca de 24 anos após o início da exposição. Dos 1155 trabalhadores registrados no estudo, 870 encontravam-se vivos, 173 falecidos e 112 com paradeiro desconhecido. Os trabalhadores foram divididos em três grupos de acordo com o tempo de exposição (< 10, 10 a 19 e > 20 anos). Como a maioria deles era da raça branca, as taxas de doenças e mortalidade

foram comparadas com as de americanos do sexo masculino e brancos, não se evidenciando resultados estatisticamente significativos (taxa de mortalidade padronizada – TMP⁵ = 82). Foram relatados dois óbitos por neoplasia hepática (TMP = 225), dois por câncer esofágico (TMP = 235), três por câncer de reto (TMP = 242) e seis em decorrência de neoplasias no sistema hematopoiético e linfático (TMP = 147). Entretanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas em relação aos controles.

Brown (1992 apud STEVENSON et al., 1999) estendeu o período de observação da coorte de Ditraglia et al. (1981) para 31 de dezembro de 1987 quando, dos 1 158 trabalhadores registrados, 337 eram falecidos. Cinco casos de câncer hepático/biliar foram relatados. A mortalidade por neoplasmas malignos foi significativamente baixa quando comparada às estatísticas nacionais americanas; no entanto, a mortalidade por doenças respiratórias foi elevada.

O estudo epidemiológico mais recente foi o de Amaoteng-Adjepong et al. (1995), que utilizou basicamente a mesma coorte dos estudos anteriores, incluindo etnia e sexo e dividindo a coorte em trabalhadores administrativos e da linha de produção, de 1952 a 1982. As taxas de mortalidade e de neoplasias foram comparadas com as do estado de Colorado. Nenhum caso adicional de câncer hepático foi relatado após o estudo de Brown (1992 apud STEVENSON et al., 1999).

Desta forma, os três estudos realizados nessa coorte mostraram que, embora houvesse a necessidade de avaliação contínua para alguns dos indicadores selecionados, a tendência da mortalidade geral e por neoplasias foi compatível com a da população geral.

• Coorte de Pernis, Países Baixos (Shell Co)

Jager (1970 apud STEVENSON et al., 1999) acompanhou 826 trabalhadores de 1954 a 1968, dos quais 277 apresentaram menos de 1 ano de exposição, 316 de 1 a 4 anos e 233 mais de 4 anos. Este último grupo foi subdividido em três subgrupos: (i) ainda trabalhando com inseticidas; (ii) não mais trabalhando, mas sob supervisão médica; e, (iii) não trabalhando e sem supervisão médica. Desses 826 trabalhadores, 32 apresentaram intoxicação, dezenove desses com convulsões e rápida recuperação. A partir de 1964, a monitorização biológica foi realizada

⁵ Em inglês, Standard Mortality Ratio (SMR): Número de óbitos observado/número de óbitos esperado ou padronizado.

determinando-se a concentração de dieldrin no sangue, adotando-se a concentração de 0,2 µg de dieldrin/mL como limite biológico de exposição.

De Jong (1991) relatou o estudo realizado com a coorte de Pernis que incluiu 570 homens que trabalharam no mínimo um ano na planta dos inseticidas aldrin/dieldrin, de 1954 a 1970, classificando-os em três grupos de acordo com os níveis de exposição: (i) baixo, 244 homens (90 µg de dieldrin/d); (ii) médio, 151 homens (419 µg de dieldrin/d); elevado, 175 homens (1 019 µg de dieldrin/d). Desses 570 trabalhadores, 76 foram a óbito e somente um caso de hepatocarcinoma no grupo de exposição média foi relatado, no entanto, o indivíduo era etilista crônico. Os dados de mortalidade e as neoplasias foram atualizados até 1993 e mais um caso de hepatocarcinoma foi observado, desta feita, no grupo de baixa exposição (DE JONG; SWAEN; SLANGEN, 1997). Concluiu-se que, em 40 anos de estudo, não houve evidência convincente de incremento na incidência de câncer.

Para corroborar essa conclusão, os dados da coorte de Pernis foram submetidos a diferentes modelos evidenciando-se que a exposição ao aldrin/dieldrin não elevou a mortalidade em doses baixas ou elevou a incidência de câncer em doses abaixo de 2µg de dieldrin/kg.d (SIELKEN et al., 1999).

As conclusões dos dois estudos são consistentes. No entanto, as coortes populacionais eram muito pequenas, comprometendo o poder estatístico usualmente associado a esse tipo de estudo, e nenhum câncer biliar foi observado na coorte de Pernis.

Swaen et al. (2002) atualizaram os dados da coorte de Pernis até janeiro de 2001, obtendo os mesmos achados, ou seja, a exposição ocupacional a concentrações elevadas de aldrin e dieldrin não aumentou a mortalidade por câncer em relação à população não-exposta ocupacionalmente.

Recentes estudos foram realizados procurando estabelecer a relação entre a exposição ocupacional a inseticidas clorados, dentre eles aldrin e dieldrin, e a incidência de câncer. Nenhuma relação foi encontrada, mesmo considerando a exposição a mais de um dos toxicantes avaliados (PURDUE et al., 2006).

Utilizando-se os critérios de causalidade propostos por Hill (força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente dose-resposta, plausibilidade e coerência) nesses estudos de coorte, não há evidências que sustentem a carcinogenicidade do dieldrin para o homem.

A USEPA não discutiu os diversos toxicantes não-genotóxicos que induzem hepatocarcinomas em camundongos mas não no homem, classificando o aldrin

e dieldrin como prováveis carcinógenos para o homem (USEPA, 1987a). Dado o elevado número de substâncias e condições associadas à produção de tumores hepáticos em camundongos, torna-se um problema de Saúde Pública determinar qual dessas substâncias possui um risco real e, se tal, como esse risco deve ser quantificado.

A USEPA considerando o aldrin/dieldrin como possíveis carcinógenos humanos estimou o fator de inclinação, levando em conta a via oral (ração) como via de introdução, baseando-se nos estudos de Davis e Fitzhugh (1962) e NCI (1978a,b) com camundongos. Os dados dos referidos estudos encontram-se na Tabela 10 e foram empregados no modelo de extrapolação linear multiestágios (USEPA, 1993a, b).

A partir dos dados da Tabela 10, a USEPA estimou os seguintes fatores de inclinação para o aldrin:

- fêmea C3H: 23 mg/kg.d
- macho C3H: 18 mg/kg.d
- macho B6C3F1: 12 mg/kg.d

Calculou-se então a média geométrica desses valores resultando em:

- Fator de inclinação⁶ (via oral): 17 mg/kg.d
- Unidade de risco⁷ para a água de beber: $4,9 \times 10^{-4}$ µg/L

A Tabela 11 apresenta os níveis específicos de risco considerando as concentrações de aldrin na água de consumo.

Para o dieldrin, os dados obtidos em diferentes estudos foram modelados (extrapolação linear multiestágio), obtendo-se diferentes fatores de inclinação apresentados na Tabela 12. Os valores estimados pela USEPA foram:

⁶ Para carcinógenos genotóxicos e mutagênicos a probabilidade de dano ocorre em qualquer nível de exposição, não existindo limiar de tolerância ou dose de referência. Para essas substâncias, sabe-se que quanto menor a dose de exposição menor a probabilidade de ocorrência do efeito. Não há consenso sobre a metodologia apropriada para se estabelecer o risco. As várias abordagens adotam como ponto crítico a inclinação da curva (**fator de inclinação**) que expressa a relação dose-resposta. Este fator representa o risco produzido pela exposição diária a 1 mg/kg.d de substância, durante toda a vida.

⁷ Espera-se 4,9 casos adicionais de tumores em 10 000 pessoas expostas diariamente e por toda a vida a 1 mg de aldrin por litro de água de consumo humano.

Tabela 10 – Dados de dose-resposta obtidos a partir de estudos crônicos com camundongos e via de introdução oral

Dose administrada (ppm)	Dose equivalente para o homem (mg/kg.d)	Incidência de tumor hepático	Referência
Aldrin			
Fêmeas C3HeB/Fe			Davis, 1965
0	0	2/53	
10	0,104	72/85	
Machos C3HeB/Fe			Davis, 1965
0	0	22/73	
10	0,104	75/91	
Machos B6C3F1			NCI, 1978a,b
0	0	3/20	
4	0,04	16/49	
8	0,08	25/45	
Dieldrin			
Machos B6C3F10			NCI, 1978a,b
0	0	17/92	
2,5	0,025	12/50	
5	0,05	16/45	
Machos C3HeB/Fe			NCI, 1978a,b
0	0	θ	
10	0,104	θ	
Fêmeas C3HeB/Fe			NCI, 1978a,b
0	0	θ	
10	0,104	θ	

Fonte: USEPA, 1993a,b (adaptado).

Nota: 73 a 80 semanas de tratamento; o peso corpóreo dos camundongos adotado para propósito de conversão de dose foi de 0,03 kg; θ = dado não disponível.

- Fator de inclinação (via oral): 16 mg/kg.d (média geométrica)
- Unidade de risco para a água de beber: $4,6 \times 10^{-4}$ mg/L

Os níveis específicos de risco considerando as concentrações de dieldrin na água de consumo são os mesmos relacionados na Tabela 11.

Tabela 11 – Níveis específicos de risco considerando as concentrações de aldrin e dieldrin na água de consumo com base em estudos com camundongos

Nível de risco	Concentração
E-4 (1 em 10 000)	$2 \times 10^{-1} \mu\text{g/L}$
E-5 (1 em 100 000)	$2 \times 10^{-2} \mu\text{g/L}$
E-6 (1 em 1 000 000)	$2 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$

Fonte: USEPA, 1993a.

Tabela 12 – Fatores de inclinação estimados para o dieldrin a partir de estudos crônicos com camundongos e via de introdução oral

Sexo/linhagem	Fator de inclinação	Referência
Macho, C3H	22	Davis (1965 apud Epstein, 1975a)
Fêmea, C3H	25	Davis (1965 apud Epstein, 1975a)
Macho, CF1	25	Walker; Thorpe; Stenvenson, 1972
Fêmea, CF1	28	Walker; Thorpe; Stenvenson, 1972
Macho, CF1	15	Walker; Thorpe; Stenvenson, 1972
Fêmea, CF1	7,1	Walker; Thorpe; Stenvenson, 1972
Macho, CF1	55	Thorpe; Walker, 1973
Fêmea, CF1	26	Thorpe; Walker, 1973
Macho, B63F1	9,8	NCI, 1978a,b
Macho, CF1	18	Tennekes et al., 1981
Macho, C57B1/6J	7,4	Meierhenry et al., 1983
Macho, C3H/He	8,5	Meierhenry et al., 1983
Macho, B6C3F1	11	Meierhenry et al., 1983

Fonte: USEPA, 1993b.

A USEPA estimou a unidade de risco considerando a via pulmonar como via de introdução. Para o aldrin, a unidade de risco para a inalação é equivalente a $4,9 \times 10^{-3} \mu\text{g/m}^3$ e para o dieldrin de $4,6 \times 10^{-3} \mu\text{g/m}^3$. A Tabela 13 apresenta os níveis específicos de risco considerando as concentrações de aldrin/dieldrin no ar atmosférico.

Tabela 13 – Níveis específicos de risco considerando as concentrações de aldrin e dieldrin no ar atmosférico

Nível de risco	Concentração
E-4 (1 em 10 000)	$2 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$
E-5 (1 em 100 000)	$2 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$
E-6 (1 em 1 000 000)	$2 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$

Fonte: USEPA, 1993a,b.

O excesso de risco carcinogênico pode ser ainda calculado a partir da dose tumorigênica (TD 05)⁸, como estimado pela organização TERA (2006). Esta entidade parte do nível de risco de 1 em 100 000 dividindo-o pelo fator de risco. A dose de risco específico obtida para o aldrin e dieldrin é equivalente a $6 \times 10^{-7} \text{ mg}/\text{kg.d}$.

Segundo os critérios atuais da USEPA (2005), o modo de ação⁹ (MOA) do toxicante determina a opção da análise da dose-resposta, através do conjunto de observações ou de extrapolação. Sempre que os dados observados forem suficientes, esse manual prioriza os modelos biológicos (*biologically based dose response* – BBDR) ou caso-específicos (*case-specific dose-response* – CSDR) para correlacionar as doses às respostas. Na ausência de um conjunto suficiente de dados, um modelo adequado deve ser ajustado aos dados.

Para cada resposta tumoral um ponto de partida (POD) deve ser estimado a partir dos dados experimentais para marcar o início da extrapolação a doses baixas. Extrapolações lineares devem ser utilizadas em duas circunstâncias distintas: (i) quando os dados sobre o MOA indicam que a curva dose-resposta apresenta um componente linear abaixo do POD. Isto ocorre para toxicantes genotóxicos e mutagênicos; e (ii) quando o modo de ação não é conhecido. Nesta extrapolação, uma linha deveria ser traçada do POD até a origem, corrigida pelo “background”. O fator de inclinação é uma estimativa do risco por incremento de dose e o POD

⁸TD 05 = a dose tumorigênica (05) é a dose associada ao aumento de 5% na incidência ou mortalidade devido a neoplasias. A Health Canada calcula a TD 05 para os compostos classificados nos Grupos I e II com base nos tumores observados em estudos epidemiológicos ou em bioensaios.

⁹Modo de ação = dados mecanísticos que estabelecem uma explanação biologicamente plausível sobre a carcinogenicidade. Mecanismo de ação = compreensão da base molecular para estabelecer causalidade.

é utilizado para calcular o fator de inclinação. O fator de inclinação é igual a $0,01/LED_{01}^{10}$ se o LED_{01} é utilizado como POD.

Extrapolações não-lineares podem ser utilizadas quando os dados forem suficientes para se determinar o MOA e para concluir que não há linearidade em baixas doses, porém esses dados não são suficientes para alimentar um modelo toxicodinâmico. Nas extrapolações não-lineares, o POD é utilizado para o cálculo da DRf ou da CRf.

Geralmente o limite inferior do intervalo de confiança 95% da dose estimada associada a um aumento de 10% na incidência de um tumor (LED_{10}) é o POD para a extrapolação a doses baixas, como as de exposição ambiental. Outros POD podem ser mais apropriados para determinados conjuntos de dados e ser utilizados no lugar do LED_{10} , como por exemplo, o ED_{10} (estimativa central da dose associada a um aumento de 10% na incidência de tumor). A escolha do POD deve ser feita caso a caso (ANDERSEN et al., 2000). Segundo a USEPA (2005), os estudos de carcinogenicidade, com aproximadamente 50 animais por grupo, geralmente permitem modelamento até aumento de incidência de 1 a 10%; estudos epidemiológicos, com tamanho amostral maior, abaixo de 1%.

A USEPA e o International Program on Chemical Safety (IPCS) propuseram diretrizes comparáveis para se utilizarem informações sobre o MOA de carcinogenicidade em animais de experimentação, na avaliação da relevância dos tumores nesses animais na estimativa do risco para o homem (MEEK et al., 2003; COHEN et al., 2004). Os chamados eventos-chave, críticos para a formação do tumor devem ser analisados e três perguntas devem ser respondidas: a) o peso das evidências é suficiente para se estabelecer o modo de ação em animais?; b) os eventos-chave no modo de ação animal são plausíveis para o homem?; c) considerando-se os fatores toxicocinéticos e dinâmicos, o modo de ação animal é plausível para o homem?

Os estudos epidemiológicos com trabalhadores expostos a aldrin/dieldrin apresentaram um ligeiro incremento na incidência de câncer hepático e de reto, porém esses resultados mostraram-se inconsistentes ou os efeitos não foram dose-dependentes (DE JONG; SWAEN; SLANGEN, 1997; DITRAGLIA et al., 1981). Os coeficientes padronizados de mortalidade geral para os trabalhadores da indústria de praguicidas

¹⁰ LED_{01} = limite inferior do intervalo de confiança 95% da dose estimada associada a um aumento de 1% na incidência de um tumor.

foram significativamente menores do que os nacionais norte-americanos (DE JONG, 1991; DE JONG; SWAEN; SLANGEN, 1997; DITRAGLIA et al., 1981; BROWN, 1992 apud STEVENSON et al., 1999; AMAOTENG-ADJEPONG et al., 1995). A maioria dos estudos com trabalhadores expostos ao aldrin e dieldrin envolveu a exposição concomitante a outros inseticidas comprometendo a qualidade dos resultados.

Os estudos com animais de experimentação demonstraram que a exposição crônica a aldrin/dieldrin eleva a incidência de hepatocarcinomas em diferentes linhagens de camundongos (MEIERHENRY et al., 1983; DAVIS; FITZHUGH, 1962; FITZHUGH; NELSON; QUAIFFE, 1964; EPSTEIN, 1975 apud STEVENSON et al., 1999; NCI, 1978a,b; THORPE; WALKER, 1973 apud STEVENSON et al., 1999; WALKER; THORPE; STEVENSON, 1972; TENNEKES et al., 1981). Os mesmos resultados não foram observados em ratos (TREON; CLEVELAND, 1955 apud STEVENSON et al., 1999; FITZHUGH; NELSON; QUAIFFE, 1964; SONG; HARVILLE, 1964 apud STEVENSON et al., 1999; WALKER et al., 1969; DEICHMANN et al. 1970 apud STEVENSON et al., 1999; NCI, 1978a,b; BATTERSHILL; FIELDER, 1998).

O modo de ação do aldrin e dieldrin na promoção de hepatocarcinoma em camundongos é espécie-específico, não sendo esse efeito evidenciado no homem. A Tabela 14 resume a análise dos diferentes eventos-chave do MOA em animais e sua plausibilidade para o homem à luz dos conhecimentos atuais.

Tabela 14 – Eventos-chave do modo de ação do aldrin e dieldrin

Evento	Evidências		
	Camundongo	Rato	Homem
Ativação CAR/PXR ^{1,2}	Sim	Sim	Sim
Indução CYP2B ⁴	Sim	Sim	Não
Estresse oxidativo	Sim ⁵	Menor que em camundongo ⁵	Não ³
Aumento da síntese de DNA ^{6,7}	Sim	Não	Não
Promoção de foco eosinófilo ^{3,7}	Sim	Não	Desconhecido

Fonte: 1 = KRETSCHMER; BALDWIN, 2005; 2 = ZHANG et al., 2004; 3 = COUMOL; DIRY; BAROUKI, 2002; 4 = STEVENSON et al., 1999; 5 = BACHOWSKI et al., 1998; 6 = KOJALA et al., 1996a; 7 = KOJALA et al., 1996b.

Stevenson et al. (1999) sugerem que o aldrin e dieldrin, pela similaridade no modo de ação carcinogênica com o fenobarbital, sejam classificados pelo novo método da USEPA como “não-prováveis carcinógenos humano”.

A ATSDR e o RIVM adotam a mesma classificação da IARC para o aldrin e dieldrin, ou seja, Grupo 3: não-classificável como carcinógeno humano devido à evidência limitada de carcinogenicidade animal e evidências inadequadas de carcinogenicidade humana.

Segundo a IARC (2006), esta categoria (Grupo 3) é utilizada para agentes tóxicos que apresentam evidência inadequada para o homem (estudos disponíveis não apresentam consistência, poder estatístico e qualidade suficientes para estabelecer ou excluir a relação causal entre exposição e efeito) e evidência limitada em animais de experimentação (os dados sugerem efeito carcinogênico porém, [i] a evidência de carcinogenicidade é restrita a um único experimento; [ii] há questões pendentes quanto ao desenho, condução ou interpretação dos estudos; [iii] o agente eleva a incidência somente de tumores benignos ou lesões de potencial neoplásico incerto; [iv] a evidência de carcinogenicidade está restrita a estudos que demonstram somente a atividade promotora em um pequeno número de tecidos ou órgãos). Também são excepcionalmente incluídos nesta categoria os agentes para os quais as evidências de carcinogenicidade são inadequadas em seres humanos mas suficientes em animais de experimentação, quando há evidências fortes de que os mecanismos de carcinogenicidade nos animais não são efetivos na espécie humana.

A classificação no Grupo 3 implica a necessidade de outros estudos para concluir-se adequadamente sobre a carcinogenicidade dos referidos agentes. A seguir são descritas as conclusões para a classificação quanto à carcinogenicidade dos compostos (IARC, 2008).

Aldrin:

a) *Evidência inadequada de carcinogenicidade (estudos epidemiológicos)*: duas coortes de trabalhadores envolvidos na produção de aldrin, dieldrin e endrin. Mortalidade por câncer não se mostrou aumentada, ainda que houvesse um aumento aparente na mortalidade por câncer de esôfago, reto e fígado baseado em um pequeno número de casos.

b) *Evidência limitada de carcinogenicidade (estudos com animais)*: neoplasia hepática observada somente em camundongos. Estudos com ratos: três apresentaram resultados negativos, um foi inadequado e outro apresentou

incidência aumentada de tumores de tireóide, mas não se pode estabelecer a associação evidente com a exposição.

c) *Outros dados relevantes*: não-mutagênico para bactérias, *Drosophila* e camundongos. Estudos *in vitro* sobre dano no DNA de humanos e de roedores não foram conclusivos.

Dieldrin:

a) *Evidência inadequada de carcinogenicidade (estudos epidemiológicos)*: duas coortes de trabalhadores envolvidos na produção de aldrin, dieldrin e endrin. Mortalidade por câncer não se mostrou aumentada, ainda que houvesse um aumento aparente na mortalidade por câncer de esôfago, reto e fígado baseado em um pequeno número de casos. Foram relatadas concentrações tissulares elevadas de dieldrin em estudo com 50 pacientes com câncer em comparação com 42 controles. Um único estudo demonstrou concentração sanguínea elevada em pacientes com câncer em relação ao grupo controle.

b) *Evidência limitada de carcinogenicidade (estudos com animais)*: dieldrin administrado por via oral a camundongos, ratos, trutas, hamsters, cães e macacos. Foi observada neoplasia hepática somente em camundongos. Não foi observado efeito carcinogênico nas diferentes linhagens de ratos, trutas e hamsters expostas ao agente. Estudos com cães e macacos foram inadequados para avaliação desse efeito.

c) *Outros dados relevantes*: não-mutagênico para bactérias, *Drosophila* e camundongos. Não foram encontradas aberrações cromossômicas em linfócitos de trabalhadores expostos ao dieldrin.

2.2.1 Estudos realizados para avaliar a mutagenicidade e os efeitos na reprodução e desenvolvimento

Os estudos realizados para evidenciar a genotoxicidade do aldrin e dieldrin apresentam resultados conflitantes, como ilustrado na Tabela 15.

Na Tabela 16, estão apresentados os resultados dos diferentes estudos que avaliaram a mutagenicidade/genotoxicidade destes inseticidas. Quanto à exposição *in vivo*, não há, até o momento, dados inequívocos que indiquem que tanto o

Tabela 15 – Estudos realizados para avaliar a genotoxicidade do aldrin e dieldrin e respectivos resultados

Tipo de estudo	Resultado		
	Positivo	Duvidoso	Negativo
Mutação gênica em bactérias	1		21
Mutação conversão gênica em fungo	1		
Mutação gênica em células de mamífero <i>in vitro</i>	1		
Mutação gênica – ensaio em bactérias mediado por mamífero (Host Mediated Assay)			1
Mutação gênica <i>in vivo</i> – insetos			2
Dano cromossômico/aneuploidia <i>in vitro</i>	3		2
Dano cromossômico/aneuploidia <i>in vivo</i>	4	3 (?+)	6
Troca de cromátides irmãs <i>in vitro</i>	1		
Troca de cromátides irmãs <i>in vivo</i>		1 (?+)	1
Dano de DNA em plasmídeo bacteriano			2
Dano de DNA em célula de mamífero <i>in vitro</i>	3	2 (?-)	4
Transformação celular <i>in vitro</i>			1

Fonte: USEPA, 2003.

Nota: (?-) = provavelmente negativo; (?+) = positivo questionável

aldrin quanto o dieldrin interagem diretamente com o DNA causando mutações em células germinativas ou somáticas de mamíferos.

Os estudos que avaliaram os efeitos desses inseticidas na reprodução e desenvolvimento encontram-se resumidos na Tabela 17.

Há preponderância de ensaios negativos, porém alguns dos ensaios *in vitro* não utilizaram a ativação metabólica exógena. Baseado nesses dados, segundo a USEPA (2002), é difícil refutar com confiabilidade a possibilidade de que aldrin e dieldrin possam interagir com cromossomos ou induzir dano ao DNA. Parece, no entanto, do que se sabe sobre o MOA de carcinogenicidade destes inseticidas, que o mecanismo não-genotóxico esteja envolvido.

TABELA 16 – Estudos para a avaliação da mutagenicidade/genotoxicidade do aldrin e dieldrin

Toxicante/ via introdução	Tipo de estudo	Dose mg/kg.d	Efeitos observados	Referência
Aldrin	Aberração cromossômica em linfócitos humanos <i>in vitro</i> e em células de medula óssea de camundongos e ratos <i>in vivo</i>	Doses clastogênicas 19, 125 e 38,25 µg/mL (<i>in vitro</i>) Doses mínimas <i>in vivo</i> 9,56 µg/g peso	Positivo <i>In vitro</i> – doses estão próximas do limite de sobrevivência celular <i>In vivo</i> – resposta clastogênica somente em níveis citotóxicos	Georgian, 1975
	Teste do micronúcleo em camundongose	13 mg/kg	Negativo	Rani; Reddi; Reddy, 1980
	Troca de cromátides irmãs e aberrações cromossômicas em floricultores		> incidência em floricultores sintomáticos do que nos assintomáticos – nexo causal não-estabelecido	Dulout et al., 1985
	Troca de cromátides irmãs em linfócitos de trabalhadores australianos		Negativo	Edwards; Priestly, 1994
	Síntese de DNA não-programada em hepatócitos de ratos	0 a 1000 nmol/L por 5 a 20 h	Negativo	Probst et al., 1981
	Síntese de DNA não-programada em linfócito humano	0 a 100 µg/mL	Negativo	Rocchi et al., 1980
	Síntese de DNA não-programada em humano	0,4 µg/mL	Positivo	Ahmed; Hart; Lewis, 1977a
	Quebra da fita de DNA em fígado de rato	110 µg/mL	Positivo	Sina et al., 1983

(Continua)

TABELA 16 – Estudos para a avaliação da mutagenicidade/genotoxicidade do aldrin e dieldrin (Continuação)

Toxicante/ via introdução	Tipo de estudo	Dose mg/kg.d	Efeitos observados	Referência
Dieldrin	Mutação gênica em <i>Salmonella typhimurium</i>		Negativo Com ou sem ativação	Mc Cann et al., 1975; Anderson; Styles, 1978; Bidwell et al., 1975; Glatt; Oesch; Jung., 1983; Harworth et al.; 1983; Marshall; Dorough; Swin, 1976; Moriya et al., 1983; Nishimura; Nishimura; Oshima; 1982, Probst et al., 1981; Shirasu et al., 1976; Wade; Moyer; Hine, 1979
	Mutação gênica em <i>Salmonella typhimurium</i>		Positivo Com ou sem ativação	Majumdar; Mattaram; Viglianti, 1977
	Mutação gênica em <i>E. coli</i>		Negativo	Ashwood-Smith; Trevino; Ring, 1972, Probst et al., 1981
	Testes Gal R2z e resistência a estreptomicina		Negativo	Fahrig, 1974
	<i>Host-mediated assay</i>		Negativo	Dean et al., 1975
	Mutação e indução de aneuploidia em <i>Aspergillus nidulans</i>		Negativo	Crebelli et al., 1986
	Conversão gênica em <i>Saccharomyces cerevisiae</i>		Negativo	Fahrig, 1974
	Mutação gênica em <i>S. marcesans</i>		Negativo	Fahrig, 1974

(Continua)

TABELA 16 – Estudos para a avaliação da mutagenicidade/genotoxicidade do aldrin e dieldrin (Continuação)

Toxicante/ via introdução	Tipo de estudo	Dose mg/kg.d	Efeitos observados	Referência
Dieldrin	<i>In vitro</i> indução de quebra de DNA de plasmídeo em <i>E. coli</i> / Ensaio de eluição alcalina em células animais		Negativo	Swenberg; Petcold; Harbach, 1976; Swenberg; Petcold; Harbach, 1981
	Troca de cromátides irmãs em hepatócitos de rato		Negativo	Probst et al., 1981
	Troca de cromátides irmãs em linfócitos humanos		Negativo	Rocchi et al., 1980
	Indução da transformação celular em embriões de hamster		Negativo	Mikalsen; Sanner, 1993
	Mutação em células de hamster V79		Positivo Falta de controle positivo	Ahmed; Lewis; Hart, 1977b
	Troca de cromátides irmãs em células humanas transformadas		Positivo	Ahmed; Hart; Lewis, 1977a
	<i>Mouse dominant lethal assay</i>	12,5 mg/kg	Níveis de implantação reduzidos	Dean, 1975
	<i>Mouse dominant lethal assay</i>	25 e 50 mg/kg	Sem diferença entre o grupo controle e o exposto	Dean, 1975
	Aberrações cromossômicas em linfoblastoide humano e célula embrionária pulmonar humana WI-38 após exposição <i>in vitro</i>	12,5 µg/mL (a)	Positivo Efeito citogênico acompanhado por citotoxicidade*	Trepanier et al., 1977; Majumdar; Hopelman; Schnitman, 1976

(Continua)

TABELA 16 – Estudos para a avaliação da mutagenicidade/genotoxicidade do aldrin e dieldrin (Continuação)

Toxicante/ via introdução	Tipo de estudo	Dose mg/kg.d	Efeitos observados	Referência
Dieldrin	Aberrações cromossômicas em linfócitos humanos após exposição <i>in vivo</i>	Concentrações indeterminadas	Negativo	Dean, 1975
	Troca de cromátides irmãs em células CHO		Positivo com e sem ativação Não evidenciada aberração cromossômica	Galloway et al., 1987
	Aneuploidia poliploidização nuclear em fígado de rato	0,6 mg/kg.d	Positivo	Van Ravenzwaay; Knunz, 1988
	Aberração em cromátide e cromossomo em linfócitos de trabalhadores expostos a dieldrin		Nenhuma diferença significativa entre controle e expostos	Dean, 1975
	Teste de micronúcleo em medula óssea	60 e 90 mg/kg (sub-letal e letal) intra-peritoneal	Positivo Dose-dependente	Cicchetti; Bari; Argentina, 1999

Fonte: ATSDR (2002); USEPA (2002; 2003).
(a) = dose utilizada = dose inibitória (DI50) para as células em fase log, não foi utilizado controle positivo, nenhuma dose-resposta observada.
Nota: * Segundo Ashwood-Smith (1981), o estudo apresenta resultado duvidoso (falta de linearidade em baixas doses).

TABELA 17 – Avaliação da toxicidade de aldrin e dieldrin na reprodução e desenvolvimento

Toxicante/via de introdução	Espécie	Grupo/n° por sexo	Dose (mg/kg.d)	Duração	Efeitos observados	Referência
Aldrin/oral	Cães beagle	I-4 Fêmeas (F) II- 4 Machos (M) + 3 Fêmeas	I = 0,15 II = 0,3	5 dias/semana por 14 meses	<ul style="list-style-type: none"> atraso no ciclo estrogênico por 7 a 12 meses 2 das 4 F do grupo I não entraram no cio durante 8 meses após a exposição. Não observado nas F do grupo II viabilidade dos filhotes decresceu (grupos I e II) durante a lactação sobrevivência até o desmame: 84% (controle), 75% (grupo I), 44% (grupo II), devido a efeito pré-natal ou toxicidade associada ao dieldrin via leite materno desenvolvimento mamário e produção de leite comprometidos alguns machos apresentaram < apetite sexual 	Deichmann et al., 1971

(Continua)

TABELA 17 – Avaliação da toxicidade de aldrin e dieldrin na reprodução e desenvolvimento (Continuação)

Toxicante/via de introdução	Espécie	Grupo/nº por sexo	Dose (mg/kg.d)	Duração	Efeitos observados	Referência
Dieldrin/oral	Ratas prenhas Long Evans	18 a 20/dose	0 e 0,2	a partir do 15º dia de gestação até 21º dia após o parto	<ul style="list-style-type: none"> • grupos controle e exposto não diferiram quanto à fecundidade, nº de natimortos, mortalidade perinatal, peso total da ninhada e malformação. 	Coulston; Abraham; Mankes, 1980
Dieldrin	Rato OSU-Wistar	20/sexo/grupo	0; 0,004; 0,008; 0,016; 0,032; 0,063; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2	do 28º dia após o nascimento até o acasalamento (146º dia)	<ul style="list-style-type: none"> • mortalidade das mães em doses 1 e 2 mg/kg.d • fertilidade e tamanho da ninhada reduzidos nos diversos grupos sem relação dose-resposta evidente • no desmame, nenhum filhote sobreviveu nos grupos de 1 e 2 mg/kg.d • nº de sobreviventes reduzido em doses abaixo de 0,125 mg/kg.d (filhotes morreram por convulsão ou inanição) 	Harr et al., 1970

(Continua)

TABELA 17 – Avaliação da toxicidade de aldrin e dieldrin na reprodução e desenvolvimento (Continuação)

Toxicante/via de introdução	Espécie	Grupo/n° por sexo	Dose (mg/kg.d)	Duração	Efeitos observados	Referência
Dieldrin					<ul style="list-style-type: none"> • lesões hepáticas em $\geq 0,016$ mg/kg.d Limitações do estudo: sem análise estatística e dieta semi-sintética 	
	Ratas prenhas CD (I) Camundongos prenhas CD-1 (II)	I= 9 a 25/grupo II= 6 a 16/grupo	0; 1,5; 3; 6	Em óleo de amendoim, entubação gástrica do 7° ao 16° dia de gestação	<ul style="list-style-type: none"> • não teratogênica • toxicidade fetal (< n° de ossificações caudais) em 6 mg/kg.d – grupo II • aumento do n° de costelas em 3 e 6 mg/kg.d – Grupo II • Grupo I – sem diferença entre controle e expostos (mortalidade, anomalias e peso) 	Chernoff et al., 1975
	Camundongo CFW Swiss	100/sexo	0,75	30 dias antes do acasalamento e depois por 90 dias	<ul style="list-style-type: none"> • não observado efeitos na fertilidade, fecundidade, duração da gestação, tamanho da primeira ninhada 	Good; Ware, 1969

(Continua)

TABELA 17 – Avaliação da toxicidade de aldrin e dieldrin na reprodução e desenvolvimento (Continuação)

Toxicante/via de introdução	Espécie	Grupo/nº por sexo	Dose (mg/kg.d)	Duração	Efeitos observados	Referência
Dieldrin	Camundongo Swiss-Vancouver unipara e machos	18 a 19/grupo	0; 0,375; 0,75; 1,5; 2,25; 3 e 3,75	F = 4 semanas antes do segundo acasalamento até 28º dias após o parto M = durante as 2 semanas de acasalamento	<ul style="list-style-type: none"> • mortalidade pré-parto em doses de 3 e 3,75 mg/kg.d (89 e 56%) • diminuição na fertilidade em doses de 1,5 e 2,25 mg/kg.d • cio e período de gestação não afetados • tamanho da ninhada < 3,75 mg/kg.d • mortalidade pré-desmame > 31% no controle, 47, 80 e 100% em doses 0,375, 0,75 e > 1,5 mg/kg.d • hiperatividade materna em doses > 1,5 mg/kg.d contribuindo para mortalidade do filhote • nenhuma anomalia grosseira observada 	Virgo; Bellward, 1975

(Continua)

TABELA 17 – Avaliação da toxicidade de aldrin e dieldrin na reprodução e desenvolvimento (Continuação)

Toxicante/via de introdução	Espécie	Grupo/nº por sexo	Dose (mg/kg.d)	Duração	Efeitos observados	Referência
Dieldrin oral	Camundongo Swiss-Vancouver	Não relatado	0; 0,75; 1,5; 2,25	F = 4 semanas antes do acasalamento	<ul style="list-style-type: none"> • produção de leite, níveis de progesterona e cuidados com a ninhada não afetados • amamentação reduzida nas duas doses mais elevadas 	Virgo; Bellward, 1977
	Ratos Carworth	Não relatado	0; 0,125; 0,625; 1,25	2 gerações	<ul style="list-style-type: none"> • 2 gerações produzidas sem redução no nº de filhotes por ninhada ou peso • < viabilidade durante a lactação em doses 0,625 e 1,25 mg/kg.d • gravidez diminuindo nas gerações 	Treon; Boyd; Berryman; 1954
Aldrin/dieldrin	Camundongo Swiss branco	4M p/ 14 F/ grupo	aldrin: 0; 0,45; 0,75; 1, 5 e 3,75 dieldrin: 0; 0,45; 1, 5 e 3,75	2 ninhadas/ geração por 6 gerações	<ul style="list-style-type: none"> • grupo > dose descontinuado mortalidade excessiva da ninhada (3,75 aldrin e 1,5 dieldrin) • filhotes < sucção em doses > 1,5 mg/kg.d • nenhum efeito na fertilidade, viabilidade ou gestação em doses 0,45 mg/kg.d 	Keplinger; Deichmann; Sala, 1970

(Continua)

TABELA 17 – Avaliação da toxicidade de aldrin e dieldrin na reprodução e desenvolvimento (Continuação)

Toxicante/via de introdução	Espécie	Grupo/n° por sexo	Dose (mg/kg.d)	Duração	Efeitos observados	Referência
Aldrin/ dieldrin	Camundongo	I = 10/grupo II= 41 a	½ DL ₅₀ oral I = 25 mg/kg.d	Dose única I= 9° dia	I – aldrin malformações (palato, olhos) 33%; dieldrin 17%	Ottolenghi; Haseman; Suggs, 1974
	Hamsters Syrian Golden (II)	43/grupo	aldrin e 50 mg/kg.d dieldrin II= 50 mg/kg.d aldrin e 30 mg/kg.d dieldrin	de gestação II= 7°, 8° ou 9° dia de gestação	II – redução da sobrevivência fetal e peso + malformações palato e olhos (aldrin e dieldrin)	
	Cães mongrel	2/grupo, 1 para cada sexo	0; 0,2; 0,6; 2,0 aldrin ou dieldrin	1 ano em bolas de carne	<ul style="list-style-type: none"> nenhum efeito na fertilidade > filhotes (aldrin) e doses médias e mais elevadas de dieldrin não sobreviveram após 3 dias do parto e apresentaram degeneração hepática e alterações renais Limitações do estudo: desenho e número	Kitselman, 1953

Fonte: ATSDR (2002); USEPA (2002, 2003).

2.2.2 População suscetível

Crianças são geralmente consideradas um grupo de maior risco do que adultos aos efeitos tóxicos decorrentes da exposição a substâncias químicas devido ao desenvolvimento incompleto dos diferentes órgãos e sistemas como o sistema nervoso, digestivo, reprodutivo, imune e processos cinéticos (absorção e biotransformação).

Há relatos de convulsão e morte após 5 minutos e 12 horas, respectivamente, da ingestão de cerca de 120 mg de aldrin por uma menina de 3 anos de idade. Duas crianças de 2 e 4 anos de idade também apresentaram convulsões após ingerir quantidades desconhecidas de uma solução 5% de dieldrin contendo solventes e emulsificantes em sua composição. Os sintomas surgiram 15 minutos após a exposição; a mais nova faleceu e a mais velha apresentou disfunção hepática antes da completa recuperação (USEPA, 2002).

Fora esses relatos de exposição aguda a aldrin/dieldrin, não há estudos relatando os efeitos crônicos desses inseticidas em populações suscetíveis, como crianças. Considerando o mecanismo de neurotoxicidade desses DRINS (bloqueio da atividade do neurotransmissor inibitório GABA), pode-se inferir que um sistema nervoso imaturo seja menos sensível aos referidos efeitos do que o de um adulto (ATSDR, 2002).

Essas considerações conflitam com a toxicidade que esses compostos apresentam sobre o desenvolvimento de animais (malformações e anomalias de esqueleto). Ainda que o dieldrin tenha sido detectado na placenta humana, líquido amniótico e sangue fetal, além de ser excretado pelo leite materno, nenhum estudo que evidenciasse os efeitos desse inseticida sobre o desenvolvimento de crianças foi realizado (ATSDR, 2002).

Quanto à toxicocinética, não foi encontrado nenhum estudo que relatasse as diferenças nas taxas de absorção e biotransformação. Espera-se, no entanto, que a velocidade de biotransformação seja menor em crianças. Os sistemas enzimáticos, mais lentos nessa faixa etária, podem favorecer a observação do efeito tóxico em função da menor velocidade de excreção (ATSDR, 2002). Segundo Calabrese (1978 apud ATSDR, 2002), as crianças podem apresentar menor resistência a infecções do que os adultos após a exposição a aldrin e dieldrin, em decorrência do desequilíbrio promovido por estes inseticidas no sistema imunológico mais imaturo nesta faixa etária.

2.2.3 Imunotoxicidade

Casos isolados de anemia imuno-hemolítica foram relatados em indivíduos expostos ao dieldrin pelas vias inalatória, dérmica e oral. Não obstante, os estudos epidemiológicos não evidenciaram esses efeitos nos trabalhadores expostos a essas substâncias (DE JONG, 1991). Portanto, esses efeitos podem ser de natureza idiossincrática.

Estudos realizados com animais, via oral e intraperitoneal, indicaram que tanto o aldrin como o dieldrin podem ser agentes imunossupressores, pelo menos nas exposições agudas e subagudas (ATSDR, 2002; USEPA, 2002).

2.2.4 Desregulação hormonal

Wade et al. (1997 apud USEPA, 2002) avaliaram os níveis hormonais séricos e uterinos de fêmeas jovens de ratos Sprague-Dawley expostas ao dieldrin do 18° ao 21° dia após o nascimento, não observando qualquer alteração nos níveis de tiroxina, hormônio folículo estimulante, hormônio luteinizante, prolactina e hormônio do crescimento.

Estudos *in vitro* sugerem que tanto o aldrin como o dieldrin comportam-se como desreguladores endócrinos tanto em machos como em fêmeas, como relatado no item 1.5.

Outros estudos foram realizados para investigar se a exposição concomitante a vários desreguladores endócrinos poderia apresentar efeito sinérgico. O dieldrin em mistura com toxafeno apresentou um efeito aditivo em receptores estrogênicos em um sistema que utiliza leveduras, no estudo realizado por quatro laboratórios. A exposição simultânea a essas substâncias inibiu a ligação do 17 β -estradiol entre 20 a 40% em jacarés e no homem, sugerindo que os receptores estrogênicos podem apresentar mais de um sítio de ligação (JORGENSEN, 2001).

Vários pesquisadores (CARREÑO et al., 2007; VANDELAC, 1999) concordam que substâncias que apresentam a habilidade de desregular ou modificar o sistema endócrino são ameaças potenciais à saúde humana, à vida selvagem e aos animais aquáticos. No entanto, avaliar o risco decorrente dessa exposição é, à luz dos conhecimentos atuais, muito complexa e cheia de incertezas.

3 VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE PARA A SAÚDE HUMANA A SEREM ADOTADOS PELA CETESB

Não foram derivados valores para risco carcinogênico, pois não há evidências de que o aldrin e dieldrin sejam carcinogênicos para o homem. Isto se deve ao fato de que esses compostos apresentam o modo de ação carcinogênico espécie-específico para camundongos e dados inconclusivos para mutagenicidade. A CETESB, assim, adotará a mesma classificação da IARC para o aldrin e dieldrin, ou seja, Grupo 3, não-classificáveis como carcinógenos humanos.

Os valores de toxicidade oral (DRf oral) para aldrin e dieldrin foram derivados com base nos efeitos hepatotóxicos em animais de laboratório. Esses valores, a serem adotados pela CETESB, são: 0,00003 mg/kg.d para o aldrin e 0,00005 mg/kg.d para o dieldrin.

Partindo-se da suposição de que existe boa absorção após exposição oral e inalatória e que a inalação de DRINS em solos contaminados é possível, conforme o RIVM (2001), a CETESB considera relevante estimar o valor de referência de toxicidade para as vias inalatória e dérmica para os 2 inseticidas, uma vez que a extrapolação da DRf oral em cenários cuja via de exposição é a respiratória ou a dérmica poderia aumentar a incerteza na estimativa do risco. Deste modo, as concentrações de referência inalatórias (CRf inalatória) para aldrin e dieldrin foram estimadas de acordo com Dourson e Felter (1997) e IGHRC (2005), considerando-se a fração absorvida por via oral equivalente à pulmonar (50%).

Utilizando-se peso corpóreo de 70 kg e taxa de ventilação pulmonar de 22 m³/d para adultos e, 15 kg e 9 m³/d para crianças, as CRf inalatórias estimadas para o aldrin são 0,0001 mg/m³.d para adultos e 0,00005 mg/m³.d para crianças. Para o dieldrin, as CRf inalatórias são 0,00016 mg/m³.d para adultos e 0,00008 mg/m³.d para crianças.

Os valores da DRf dérmica foram estimados de acordo com USEPA (2004), partindo-se da DRf oral e considerando-se a fração absorvida por via oral equivalente a 50%. Esses valores são 0,000015 mg/kg.d e 0,000025 mg/kg.d, respectivamente para aldrin e dieldrin.

II – ENDRIN



1 INTRODUÇÃO

O endrin é um inseticida de amplo espectro utilizado, particularmente, nas culturas de algodão, arroz e cana-de-açúcar. Também foi utilizado como rodenticida no controle de camundongos (ATSDR, 1996; WHO, 1992).

1.1 Propriedades físico-químicas

O endrin é o endo, endo estereoisômero do dieldrin, cujo nome químico é 1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8 a-octahidro-1,4-endo,endo-5,8-dimetanonaftaleno. Suas principais propriedades físico-químicas encontram-se listadas no Quadro 2.

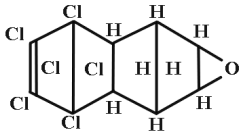
Estruturalmente relacionado ao aldrin e dieldrin, o endrin é o que apresenta maior toxicidade aquática, com valores de CL_{50} , 96 h abaixo de 1 µg/L para peixes, invertebrados aquáticos e fitoplâncton comparados aos valores de 1,1 a 53 µg/L para peixes obtidos para aldrin e dieldrin. Foram relatados fatores de bioconcentração variando de 480 para mariscos a 10 000 para peixes (ATSDR, 1996; WHO, 1992; WFPHA, 2000).

1.2 Ciclo biogeoquímico

Ainda que o endrin apresente baixa volatilidade, pode ser encontrado na atmosfera após a nebulização das culturas, transformando-se, principalmente, em cetoendrin. Este reage fotoquimicamente com radicais livres presentes na atmosfera, apresentando meia-vida de poucos dias neste meio. No meio aquoso, liga-se fortemente às partículas do sedimento, aí se concentrando. No solo, o endrin é muito persistente e imóvel. É hidrofóbico e se adsorve às partículas do meio, apresentando meia-vida de até doze anos. Sua persistência depende da temperatura, incidência de luz e composição do solo (WHO, 1992).

Os mecanismos de remoção do endrin no meio ambiente incluem fotodecomposição e degradação bacteriana. Na presença de luz solar, 12-cetoendrin

Quadro 2 – Principais propriedades físico-químicas e identificações do endrin

Endrin	
Estrutura química	
Nome químico	1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octaidro-1,4-endo-endo-5,8-dimetanonaftaleno
Fórmula química	$C_{12}H_8Cl_6O$
Peso molecular	380,9
Número de registro CAS	72-20-8
Número de registro RTECS	IO1575000
Aspecto	Sólido cristalino branco
Solubilidade: água 25°C/solventes orgânicos	230 $\mu\text{g/L}$ (praticamente insolúvel) Muito solúvel na maioria dos solventes orgânicos
Pressão de vapor 25°C (Pa)	36×10^{-6}
Constante de Henry atm- m^3/mol	$4,0 \times 10^{-7}$
Coefficiente de partição log Kow	5,34
Gravidade específica 20 °C (g/cm^3)	1,7
Fator de conversão	1 ppm = 16 mg/m^3 a 20°C, 1 atm
Fonte: WHO, 2004.	

é o principal produto de decomposição; 50% da isomerização a cetona ocorre em 5 a 9 dias de exposição intensa à luz solar. A degradação microbiana depende da presença de espécies apropriadas e de condições adequadas do solo; ocorre em condições de anaerobiose e o 12-cetoendrin é o principal produto de biodegradação (ATSDR, 1996; WHO, 1992; WFPHA, 2000).

1.3 Toxicodinâmica e espectro de efeitos tóxicos

Em animais, o endrin é rapidamente biotransformado, armazenando-se em menor quantidade no tecido adiposo, diferentemente dos demais compostos de estrutura química similar. Sua biotransformação difere entre as espécies dependendo da via de introdução. Em todas as espécies ocorre oxidação da ponte metilênica do endrin (composto I) com formação, principalmente, do anti-12-hidroxiendrin (composto III), seguida por desidrogenação resultando em 12-cetoendrin (composto VI). Outras vias menos relevantes incluem a hidrólise do epóxido a transdiol (composto V) e hidroxilação da posição C-3 (composto IV) (ATSDR, 1996). A Figura 6 apresenta as vias de biotransformação do endrin.

Os produtos de biotransformação hidroxilados são excretados conjugados ao ácido glicurônico e sulfato. A quantidade desses últimos produtos de biotransformação e sua distribuição entre urina e fezes diferencia a biotransformação do endrin no homem, ratos e coelhos. Estudos com trabalhadores de indústria de praguicida verificaram que o 12-hidroxiendrin como glicuronídeo e o 12-cetoendrin estão presentes nas fezes e na urina (ATSDR, 1996; WHO, 1992; WFPHA, 2000). Nos ratos, os anti- e syn-12-hidroxiendrin e o 12-cetoendrin são mais tóxicos do que o próprio endrin.

O principal sítio de ação do endrin é o sistema nervoso central. A exposição humana a doses tóxicas pode causar, em poucas horas, excitabilidade e convulsões, podendo evoluir a óbito entre 2 e 12 horas após a exposição, caso um tratamento adequado não seja administrado imediatamente (WHO, 1992). Acredita-se que o endrin possa contribuir para a formação inadequada dos ossos, embora não existam dados sobre este efeito no homem (WFPHA, 2000).

Estudos crônicos para avaliar a carcinogenicidade do endrin foram realizados com camundongos, ratos e cães, não sendo evidenciado esse efeito. No entanto, a maioria desses estudos apresentou delineamento inadequado para a verificação do efeito carcinogênico do endrin, o que, mesmo não havendo evidências de carcinogenicidade em indivíduos expostos ocupacionalmente ao inseticida¹¹, determinou o enquadramento do endrin no Grupo D¹² pela USEPA. A IARC classificou o endrin na categoria 3: não-classificável como carcinógeno humano.

¹¹ Foram relatados pequenos incrementos de certos tipos de câncer em trabalhadores de duas indústrias produtoras de endrin (DITRAGLIA et al., 1981). No entanto, esses achados não foram estatisticamente significativos, além da exposição ao endrin ser concomitante a aldrin e dieldrin o que dificultou o nexo causal.

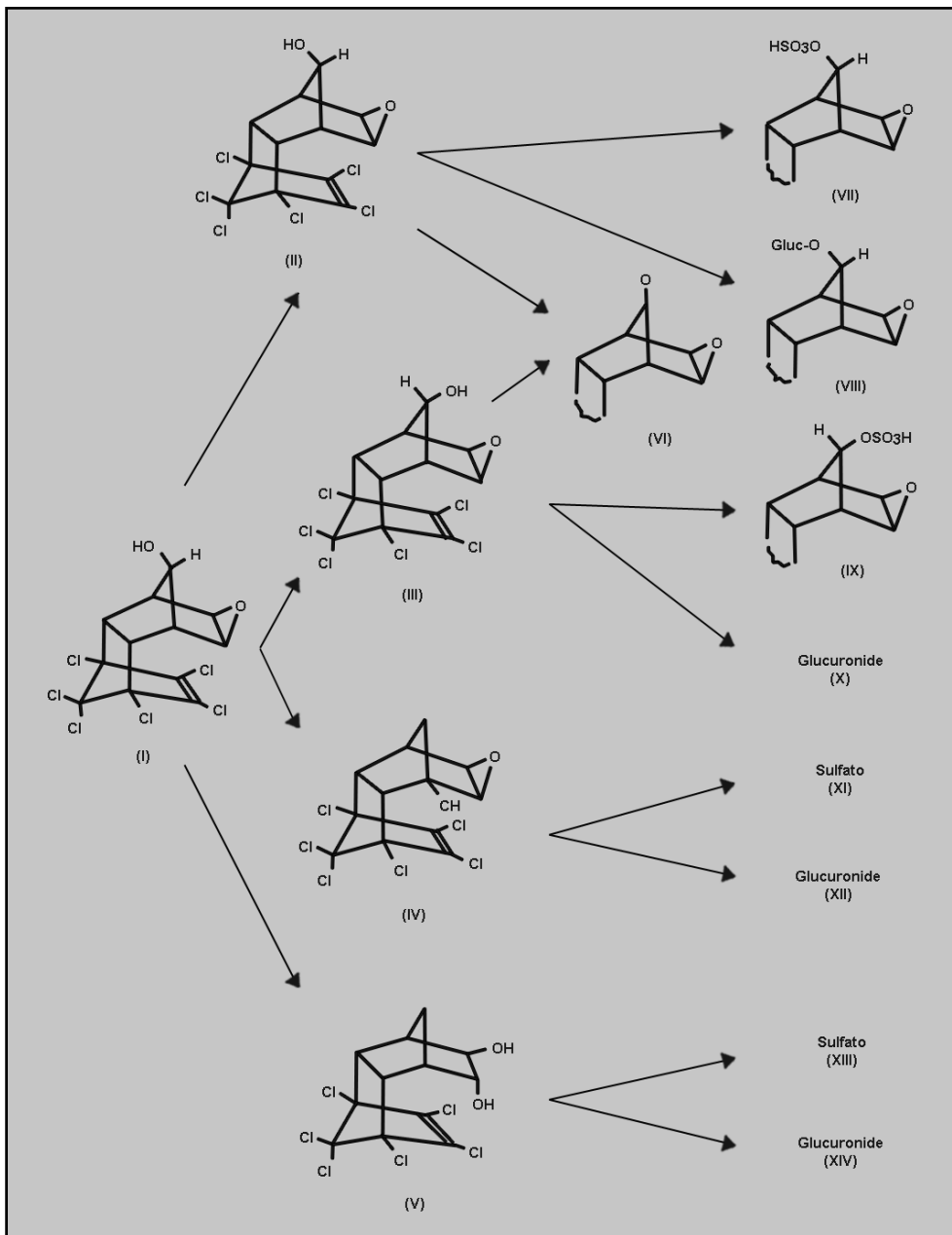


Figura 6 – Vias de biotransformação do endrin.
Fonte: ATSDR, 1996.

O único estudo experimental que apresentou resultados positivos foi o realizado por Reuben (1978 apud ATSDR, 1996). Ratos Osborne-Mendel machos e fêmeas, expostos ao endrin por 104 semanas através da ração nas concentrações de 0, 0,1, 1, 5, 10 ou 25 ppm, apresentaram incidência elevada de sarcomas e carcinomas (machos em 0,1 ppm e fêmeas em 0,1 ou 1 ppm) nos pulmões, linfonodos, tireóide e córtex renal. Além da inexistência de relação dose-resposta, os critérios de classificação quanto ao potencial carcinogênico do composto não foram consistentes com os de outros pesquisadores.

Estudos para avaliar os efeitos do endrin sobre a reprodução de várias espécies não evidenciaram efeitos na maturação, porém revelaram incremento na mortalidade fetal e pós-natal. Não se evidenciou atividade teratogênica (ATSDR, 1996; WHO, 1992; WPHA, 2000).

¹² Grupo D – não-classificável como carcinógeno humano: estudos indicando evidências inadequadas de carcinogenicidade nos seres humanos e nos animais de experimentação ou inexistência de informações sobre o problema.

2 AVALIAÇÃO DOSE-RESPOSTA E ESTIMATIVA DOS VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE

Os valores de referência da toxicidade são resultantes da extrapolação dos dados obtidos na avaliação da toxicidade das substâncias químicas através de bioensaios e/ou estudos epidemiológicos. Podem ser definidos como limites máximos de exposição de uma população humana que provavelmente não resultará em efeitos adversos à saúde, valores que separam o aceitável do não aceitável, e que orientam decisões regulatórias. Esses valores recebem diferentes denominações tais como dose de referência (DRf) e Tolerable Daily Intake (TDI).

2.1 Efeitos não-carcinogênicos

Os índices de toxicidade adotados pelas diferentes agências reguladoras encontram-se na Tabela 18. As agências partiram do NOAEL de 0,025 mg/kg.d para definir seus valores de toxicidade oral. Os fatores de incerteza utilizados foram:

- d) USEPA – 100 (10 pela diferença interespécie, 10 pela diferença intra-espécie) (USEPA, 1993 a);
- e) ATSDR – 100 (10 pela diferença interespécie, 10 pela diferença intra-espécie) (ATSDR, 1996);
- f) RIVM – 125. A composição deste fator de incerteza não é explicada na publicação do JMPR (1977 apud RIVM, 2001). Faz-se referência, no entanto, às *alterações mínimas* observadas em fígado de ratos expostos a essa dose.

Segundo os critérios da USEPA (1997a), a DRf oral estimada para o endrin apresenta confiabilidade mediana e o seu valor é equivalente a 0,0003 mg/kg.d.

A USEPA e a ATSDR consideraram os dados insuficientes para se estimar o risco por via pulmonar. O RIVM (2001) relata que a inalação de DRINS em solos contaminados é concebível e por este motivo, levando em consideração a boa absorção por via oral e pulmonar desses compostos, deriva a CRf inalatória a partir dos dados obtidos para a via oral. A agência holandesa fez a extrapolação multiplicando o valor de risco/toxicidade oral por ela adotado (0,0002 mg/kg.d) pelo peso corpóreo de um adulto (70 kg) e dividindo o resultado pela taxa de

Tabela 18 – Valores de referência de toxicidade oral do endrin considerando efeitos não-carcinogênicos, segundo diferentes agências reguladoras

Parâmetros utilizados	Agência		
	ATSDR	RIVM	USEPA
Denominação do valor de referência de toxicidade	MRL crônico	TDI	DRf
Valor de toxicidade (mg/kg.d)	0,0003	0,0002	0,0003
Ano da publicação	1996	2000	1988
Base experimental (mg/kg.d)	NOAEL 0,025	NOAEL 0,025	NOAEL 0,025
Fator de incerteza	100	125	100
Efeito ou órgão crítico	SNC	fígado, rim	fígado
Espécie	cão	rato	cão
Estudo utilizado	VELSICOL, 1969	Treon; Cleveland; Cappel, 1995; Jolley et al., 1969	VELSICOL, 1969

Fonte: TERA, 2006; RIVM (2001)

Nota: MRL = nível de risco mínimo; TDI= ingestão diária tolerável/aceitável; DRf = dose de referência

ventilação pulmonar ($20 \text{ m}^3/\text{d}$), obtendo o valor provisório de toxicidade inalatória de $0,0007 \text{ mg}/\text{m}^3.\text{d}$ para o endrin. Observando-se a Equação A, a agência holandesa provavelmente considerou a absorção oral equivalente à pulmonar (50%)^{13,14}.

¹³ Segundo a USEPA (2000), quando o fator de absorção gastrointestinal não for encontrado, os seguintes valores devem ser adotados: 80% para substâncias voláteis, 50% para semivoláteis e 20% para substâncias inorgânicas.

¹⁴ Segundo o Risk Assessment Information System (ORNL, 2006), a fração de endrin absorvida por via oral é de 2%. O estudo de Bedford et al. (1975 apud USEPA, 1987b) demonstrou que 50% da dose de endrin marcado, administrada por via oral, foi excretada na urina, sugerindo que ao menos essa quantidade seja absorvida pelo trato gastrointestinal. Os mesmos autores afirmam que ratos excretaram na urina 2% da dose administrada pela mesma via. As informações são, portanto, conflitantes.

Equação A (DOURSON; FELTER, 1997; IGHRC, 2005)

$$\text{CRf inalatória} = \frac{\text{POD oral}}{\text{FI}} \times \frac{\text{peso corpóreo}}{\text{taxa de ventilação}} \times \frac{\text{fração absorvida por via oral}}{\text{fração absorvida por via pulmonar}}$$

onde:

- POD = ponto de partida (NOAEL, LOAEL, DB)
- FI = fator de incerteza

A despeito da insuficiência de dados e considerando a incerteza gerada quanto ao uso do valor de referência de toxicidade oral em cenários cuja via de exposição seja a respiratória, é possível utilizar a Equação A para derivar valores de toxicidade inalatória e usualmente esses valores são considerados provisórios. Desta forma, valores de toxicidade inalatória podem ser estimados a partir de DRf/MRL orais, peso corpóreo e taxa de ventilação pulmonar. Utilizando-se peso corpóreo de 70 kg e taxa de ventilação pulmonar de 22 m³/d para adultos e, 15 kg e 9 m³/d para crianças, as CRf inalatórias estimadas seriam 1 x 10⁻³ mg/m³.d para adultos e 5 x 10⁻⁴ mg/m³.d para crianças.

Nenhuma das agências mencionadas adotou um valor de risco considerando a via dérmica, no entanto com base nos dados existentes é possível estimar o valor de referência de toxicidade dérmica pela Equação B. Utilizando a fração absorvida por via oral como 50% devido à semelhança estrutural entre os demais DRINS estudados e a DRf oral adotada pela USEPA, o valor da DRf dérmica para o endrin seria 1,5 x 10⁻⁴ mg/kg/.d. A ORNL (2006), utilizando também a Equação B, estimou a DRf dérmica em 6 x 10⁻⁶ mg/kg.d porque considerou a fração absorvida por via oral equivalente a apenas 2%.

Equação B (USEPA, 2004)

$$\text{DRf dérmica} = \text{DRf oral} \times \text{fração absorvida por via oral}$$

2.2 Efeitos carcinogênicos

A USEPA (1997a) classifica o endrin no Grupo D (não-classificável como carcinógeno para o homem), com base nos estudos crônicos, via oral, realizados com ambos os sexos de duas linhagens de ratos e três linhagens de camundongos. A inadequação de vários desses bioensaios questiona a força de associação desses achados negativos e impossibilita a classificação do agente no grupo E. Os estudos de coorte retrospectivos, com trabalhadores da indústria de praguicidas, não observaram um incremento na mortalidade dos trabalhadores por qualquer espécie de câncer. Porém o tempo de seguimento limitado, a falta de dados referentes à exposição e os poucos óbitos observados no período conferiram inadequabilidade aos estudos (DITRAGLIA et al., 1981).

A IARC (2008) classificou a substância no grupo 3: não-classificável como carcinógeno humano. Os estudos com camundongos ofereceram dados insuficientes para que uma avaliação do potencial carcinogênico fosse realizada e os dois estudos envolvendo a exposição crônica, via oral, de ratos apresentaram resultados divergentes. Ou seja, um apresentou resultados negativos, ainda que o tempo de aparecimento dos tumores entre o grupo exposto e o controle não fosse mencionado e o outro estudo não apresentou os resultados das avaliações anatomopatológicas dos tumores, o que impediu a sua análise. Segundo essa agência, os estudos epidemiológicos também ofereceram evidências insatisfatórias, não permitindo conclusões sobre o excesso de risco no desenvolvimento de câncer.

3 VALORES DE REFERÊNCIA DE TOXICIDADE PARA A SAÚDE HUMANA A SEREM ADOTADOS PELA CETESB

O valor de toxicidade oral (DRf oral) para o endrin foi derivado com base nos efeitos hepatotóxicos em animais de laboratório. Esse valor, a ser adotado pela CETESB, é 0,0003 mg/kg.d.

Partindo-se da suposição de que existe boa absorção após exposição oral e inalatória e que a inalação de DRINS em solos contaminados é possível, conforme o RIVM (2001), a CETESB considera relevante estimar o valor de risco para as vias inalatória e dérmica para o endrin, uma vez que o uso da DRf oral em cenários cuja via de exposição é a respiratória ou a dérmica poderia aumentar a incerteza na estimativa do risco. Deste modo, as concentrações de referência inalatórias (CRf inalatória) para o endrin foram estimadas de acordo com Dourson e Felter (1997) e IGHRC (2005), considerando-se a fração absorvida por via oral equivalente à pulmonar (50%). Utilizando-se peso corpóreo de 70 kg e taxa de ventilação pulmonar de 22 m³/d para adultos e 15 kg e 9 m³/d para crianças, as CRf inalatórias estimadas para adultos e crianças são 0,001 mg/m³.d e 0,0005 mg/m³.d, respectivamente.

A dose de referência dérmica (DRf dérmica) para o endrin foi estimada de acordo com USEPA (2004), partindo-se da DRf oral e considerando-se a fração absorvida por via oral equivalente à pulmonar. Esse valor é 0,00015 mg/kg.d.

III CONCLUSÕES

O aldrin, o dieldrin e o endrin são inseticidas organoclorados sintéticos que foram extensamente utilizados em várias culturas. A partir da década de 1970 e até final de 1987, o uso ficou restrito ao controle de cupins e depois foi, de modo geral, banido por todos os países devido à persistência desses inseticidas.

No ambiente, o aldrin é rapidamente epoxilado e convertido em dieldrin, que é mais resistente à biotransformação e à degradação abiótica que o aldrin. Devido às suas propriedades físico-químicas, o dieldrin apresenta características de bioacumulação e biomagnificação no ambiente.

Após absorção, o aldrin e o dieldrin são rapidamente distribuídos por todo o organismo, concentrando-se principalmente no tecido adiposo. A conversão do aldrin em dieldrin no organismo, bem como a sua distribuição e subsequente deposição no tecido adiposo ocorrem mais rápido do que a biotransformação e excreção do dieldrin inalterado e de seus produtos de transformação. Já o endrin, diferentemente de seu estereoisômero o dieldrin, é biotransformado rapidamente nos animais e pouco se acumula nos tecidos adiposos, comparativamente a outros compostos de estruturas químicas similares.

A exposição crônica produz, entre outros sinais e sintomas, hiperexcitabilidade, tremores e convulsões. Os efeitos adversos crônicos do aldrin e dieldrin estão relacionados a níveis sangüíneos de dieldrin acima de 105 µg/L, o que corresponde a uma ingestão diária de 0,02 mg de dieldrin/kg de peso corporal por dia.

Estudos epidemiológicos realizados para avaliar a incidência de câncer em trabalhadores expostos em fábricas de aldrin, dieldrin, endrin não mostraram aumento na probabilidade de mortalidade, sendo que a incidência de câncer nesses trabalhadores foi menor que na população geral norte-americana. Alguns estudos com trabalhadores expostos a aldrin/dieldrin apresentaram um pequeno incremento na incidência de câncer hepático e de reto, porém esses resultados mostraram-se inconsistentes ou os efeitos não foram dose-dependentes.

Não há estudos relatando os efeitos crônicos do aldrin/dieldrin em populações suscetíveis, como crianças. Considerando o mecanismo de neurotoxicidade desses DRINS, pode-se inferir que um sistema nervoso imaturo, como o das crianças, seja menos sensível aos efeitos desses inseticidas do que o de um adulto. Essas

considerações conflitam com a toxicidade que esses compostos apresentam sobre o desenvolvimento de animais (malformações e anomalias de esqueleto). Ainda que o dieldrin tenha sido detectado na placenta humana, líquido amniótico e sangue fetal, além de ser excretado pelo leite materno, nenhum estudo que evidenciasse os efeitos desse inseticida no desenvolvimento de crianças foi realizado.

Estudos com animais demonstraram que a exposição crônica a aldrin/dieldrin induz a formação de tumores malignos e benignos de fígado em diferentes linhagens de camundongos. Entretanto, os mesmos resultados não foram observados em ratos ou hamsters indicando que o modo de ação do aldrin/dieldrin, na promoção de hepatocarcinomas em camundongos, depende da espécie estudada.

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) classifica o aldrin, dieldrin e endrin no Grupo 3 – classe das substâncias não-carcinogênicas para seres humanos devido à evidência limitada de carcinogenicidade animal e evidências inadequadas de carcinogenicidade humana. Entretanto, em 1974 a Agência de Proteção Ambiental Norte-americana (USEPA), assumindo que qualquer composto capaz de promover tumores em animais era um carcinógeno potencial para o homem, classificou o aldrin e o dieldrin como carcinógenos com base em estudos com camundongos, os quais evidenciaram tumores hepáticos em cada linhagem testada, porém classificou o endrin no Grupo D – não-classificável como carcinógeno para o homem.

Segundo os critérios atuais da USEPA sobre a avaliação do risco carcinogênico das substâncias, o modo de ação (MOA) da substância determina a opção da análise dose-resposta, e no caso do aldrin e dieldrin, analisando-se o MOA, pode-se concluir que a hepatocarcinogenicidade desses compostos é espécie-específica, isto é, esse efeito apresenta-se apenas em camundongos, não sendo observado no homem. E os estudos epidemiológicos realizados com trabalhadores corroboram essas conclusões.

Com base no conhecimento atual, a CETESB adotará a classificação da IARC para os 3 compostos, ou seja, não-classificáveis como carcinógenos humanos. Assim, a CETESB baseando-se em efeitos críticos não-carcinogênicos, estimou a **dose de referência oral** (DRf oral) para cada um dos 3 inseticidas:

- aldrin: 0,00003 mg/kg.d
- dieldrin: 0,00005 mg/kg.d
- endrin: 0,0003 mg/kg.d

A **dose de referência dérmica** (DRf dérmica), calculada a partir da DRf

oral e da fração gastrointestinal absorvida, foi estimada para cada um dos 3 inseticidas:

- aldrin: 0,000015 mg/kg.d
- dieldrin: 0,000025 mg/kg.d
- endrin: 0,00015 mg/kg.d

A **concentração de referência inalatória** (CRf inalatória) foi estimada a partir da DRf oral corrigida para esta via de exposição e calculada para adultos e crianças considerando peso corpóreo de 70 kg e taxa de ventilação pulmonar de 22 m³/d para adultos e, 15 kg e 9 m³/d para crianças. Os valores estimados para cada um dos inseticidas são:

- Adultos
aldrin: 0,0001 mg/m³.d
dieldrin: 0,00016 mg/m³.d
endrin: 0,001 mg/m³.d
- Crianças
aldrin: 0,00005 mg/m³.d
dieldrin: 0,00008 mg/m³.d
endrin: 0,0005 mg/m³.d



IV REFERÊNCIAS

AHMED, F.E.; HART, R.W.; LEWIS, N.J. Pesticide induced DNA damage and its repair in cultured human cells. **Mutat. Res.**, v. 42, p. 161-174, 1977a.

AHMED, F.E.; LEWIS, N.J.; HART, R.W. Pesticide induced ouabain resistant mutants in Chinese hamster V 79 cells. **Chem. Biol. Interact.**, v. 9, p. 369-374, 1977b.

AMAOTENG-ADJEPONG, Y. et al. Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. **J. Occup. Environ. Med.**, v. 37, n. 4, p. 471-478, 1995.

ANDERSEN, M.E. et al. Lessons learned in applying the U.S. EPA proposed cancer guidelines to specific compounds. **Toxicol. Sciences**, v. 53, n. 2, p. 159-172, 2000.

ANDERSON, D.; STYLES, J.A. An evaluation of six short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. Appendix 2. The bacterial mutation test. **Br. J. Cancer**, v. 37, p. 924-930, 1978.

ASHWOOD-SMITH, M.J. The genetic toxicology of aldrin and dieldrin. **Mutat. Res.**, v. 86, p.137-154, 1981.

ASHWOOD-SMITH, M.J.; TREVINO, J., RING, R. Mutagenicity of dichlorvos. **Nature**, v. 240, p.418-420, 1972.

ATSDR. **Toxicological profile for endrin**. Atlanta, 1996.

ATSDR. **Toxicological profile for aldrin/dieldrin**. Atlanta, 2002.

BACHOWSKI, S. et al. Role of oxidative stress in the selective toxicity of dieldrin in the mouse liver. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 150, p. 301-309, 1998.

BATTERSHILL, J. M.; FIELDER, R.J. Mouse-specific carcinogens: an assessment of hazard and significance for validation of short-term carcinogenicity bioassays in transgenic mice. **Human & Experimental Toxicology**, v. 17, n. 4, p. 193-205, 1998.

BAUER-HOFMAMNN, R. et al. The tumour promoters dieldrin and phenobarbital increase in the frequency of c-Ha-ras wild-type but not of c-Ha-ras mutated focal liver lesions in male C3H/He mice. **Carcinogenesis**, v. 13, n.3, p. 471-481, 1992.

BIDWELL, K. et al. Comprehensive evaluation for mutagenic activity of dieldrin. **Mutat. Res.**, v.31, p. 314, 1975.

BROWN, W.N. et al. The toxicity of dieldrin (HEOD) to domestic fowl. **Pestic. Sci.**, v. 5, p. 567-586, 1974.

CARREÑO, J. et al. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. **Environ. Res.**, v. 103, p. 55-61, 2007.

CHERNOFF, N. et al. Prenatal effects of dieldrin and photodieldrin in mice and rats. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 31, p. 302-308, 1975.

CICCHETTI, R.; BARI, M.; ARGENTIN, G. Induction of micronuclei in bone marrow by two pesticides and their differentiation with CREST staining: an in vivo study in mice. **Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 439, n. 2, p. 239-248, 1999.

COHEN, S.M. et al. Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors. **Toxicol. Sciences**, v. 78, n. 2, p. 181-186, 2004.

COULSTON, F.; ABRAHAM, R.; MANKES, R. **Reproductive study in female rats given dieldrin, alcohol or aspirin orally**. Albany, NY: Albany Medical College of Union University/Institute of Comparative and Human Toxicology, 1980.

COUMOL, X.; DIRY, M.; BAROUKI, R. PXR-dependent induction of human CYP3A4 gene expression by organochlorine pesticides. **Biochem. Pharmacol.**, v. 64, n. 10, p. 1513-1519, 2002.

CREBELLI, R. et al. A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation in *Aspergillus nidulans*. **Mutat. Res.**, v.172, p. 139-149, 1986.

CUMMINGS, J.G. et al. Residues in eggs from low level feedings of five chlorinated hydrocarbon insecticides to hens. **J. Assoc. Off. Agric. Chem.**, v. 49, n. 2, p. 354-364, 1966.

DAVIS, K.J.; FITZHUGH, O.G. Tumorigenic potential of aldrin and dieldrin for mice. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v.4, p. 187-189, 1962.

DAVIS, K.J. Pathology report on mice fed aldrin, dieldrin, heptachlor or heptachlor epoxide for two years. Internal Memorandum to Dr. A. J. Lehman. US.FDA, 1965.

DEAN, K.J. The potential mutagenicity of dieldrin (HOED) in mammals. **Food Cosmet. Toxicol.**, v. 13, n. 3, p. 317-323, 1975.

DEICHMANN, W.B. et al. Subnormal reproduction in beagle dogs induced by DDT and aldrin. **Ind. Med. Surg.**, v. 40, p. 10-20, 1971.

DE JONG, G. Long-term health effects of aldrin and dieldrin: a study of exposure, health effects and mortality of workers engaged in the manufacture and formulation of the insecticides aldrin and dieldrin. **Toxicol. Letters**, v. 56, p. 1- 206, 1991. Suppl.1.

DE JONG, G., SWAEN, G.M.H.; SLANGEN, J.J.M. Mortality of workers exposed to dieldrin and aldrin: a retrospective cohort study. **Occup Environ Med.**, v. 54, p. 702-707, 1997.

DITRAGLIA, D. et al. Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. **Scand. J. Work Environ. Health**, v. 7, p. 140-146, 1981. Suppl. 4.

DOBSON, R.C.; BAUGH, E.R. Dieldrin residue removal from the fat of swine. **Bull. Environ. Contam. Toxicol.**, v. 16, n. 5, p. 567-571, 1976.

DOURSON, M.L.; FELTER, S.P. Route-to-route extrapolation of toxic potency of MTBE. **Risk Analysis**, v. 17, n. 6, p. 717-725, 1997.

DULOUT, F.N. et al. Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. **Mutat. Res.**, v. 143, p. 237-244, 1985.

EDWARDS, J.W.; PRIESTLY, B.G. Effect of occupational exposure to aldrin on urinary D-glucaric acid, plasma dieldrin, and lymphocyte sister chromatid exchange. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**, v. 66, p. 229-234, 1994.

EPSTEIN, S.S. The carcinogenicity of dieldrin. **Sci. Total Environ.**, v. 4, p. 1-52, 1975a.

FAHRIG, R. Comparative mutagenicity with pesticides. **IARC Publ. Sci**, v. 10, p. 161-181, 1974.

FITZHUGH, O.G.; NELSON, A.A. Unpublished data from the US Food and Drug Administration, 1963.

FITZHUGH, O.G.; NELSON, A.A.; QUAIFFE, M.L. Chronic oral toxicity of aldrin and dieldrin in rats and dogs. **Food Cosmet. Toxicol.**, v. 2, p. 551-562, 1964.

GALLOWAY, S.M. et al.. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. Evaluation of 108 chemicals. **Environ. Mol. Mutag.**, v. 10, p. 1-175, 1987.

GANNON, N.; LINK, R.P.; DECKER, G.C. Storage of dieldrin in tissues of steers, hogs, lambs, and poultry fed dieldrin in their diets. **J. Agric. Food Chem.**, v. 7, n. 12, p. 826-828, 1959a.

GANNON, N.; LINK, R.P.; DECKER, G.C. Storage of dieldrin in tissues and its excretion in milk of dairy cows fed dieldrin in their diets. **J. Agric. Food Chem.**, v. 7, n. 12, p. 824-826, 1959b.

GEORGIAN, L. The comparative cytogenetic effects of aldrin and phosphamidon. **Mutat. Res.**, v. 31, p. 103-108, 1975.

GLATT, H.; JUNG, R.; OESCH, F. Bacterial mutagenicity investigation of epoxides: drugs, drug metabolites, steroids and pesticides. **Mutat. Res.**, v. 11, p. 99-118, 1983.

GOOD, E.E.; WARE, G.W. Effects of insecticides on reproduction in the laboratory mouse. IV. Endrin and dieldrin. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 14, p:201-203, 1969.

HARR, J.R. et al. Dieldrin toxicosis: rat reproduction. **Am. J. Vet. Res.**, v. 31, p. 181-189, 1970.

HAWORTH, S. et al. *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. **Environ. Mutag.**, v. 5, p. 3-142, 1983.

HUNTER, C.G.; ROBINSON, J. Aldrin, dieldrin in man. **Food Cosmet. Toxicol.**, v. 6, p. 253-260, 1968.

HUNTER, C.G.; ROBINSON, J.; ROBERTS, M. Pharmacodynamics of dieldrin (HEOD). Ingestion by human subjects for 18 to 24 months, and post-exposure for eight months. **Arch. Environ. Health**, v. 18, p. 13-21, 1969.

IARC. **Overall evaluations of carcinogenicity**: an updating of IARC monographs. Lyon, 2008. 454p. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans, v. 1 to 42, suppl. 7). Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7.pdf>>. Acesso em: 01 fev 2008.

IARC. **Preamble to the IARC monographs**: scientific review and evaluation – evaluation and rationale. Lyon, 2006. Part B, 6. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb6evalrationale0706.php>>. Acesso em: 01 fev 2008.

IGHRC. **Guidelines on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals**. Leicester: MRC Institute of Environment and Health, 2005.

JMPR. **Pesticide residues in food**: report of the FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues in Food, Roma, November 1970. Roma, Italy, 1971 (WHO Technical Report Series 474; FAO Agricultural Studies 87).

JOLLEY, W.P. et al. The effects exerted upon Beagle dogs during a period of two years by the introduction of 1,2,3,4,10,10-hexachloro-6,7-epoxy-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-1,4-endo,endo-5,8- dimethanonaphtalene into their daily diets. Ohio, University of Cincinnati, 1969.

JORGENSON, J.L. Aldrin and dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and fate, bioaccumulation, toxicology, and epidemiology in the United States. **Environ. Health Perspect.**, v.109, p.113–139, 2001. Suppl 1.

KEPLINGER, M.L.; DEICHMANN, W.B.; SALA, F. Effects of combinations of pesticides on reproduction in mice. In: Pesticides Symposia. Miami Beach, Florida: Halos and Associates, 1970, p. 125-138, 1970.

KITSELMAN, C.H. Long-term studies on dogs fed aldrin and dieldrin in sublethal dosages with reference to the hispathological findings and reproduction. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 123, p. 28-30, 1953.

KLAUNIG et al. The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. **Environ. Health Perspect.**, v. 106, p. 289-295, 1998. Suppl. 1.

KOLAJA, K. et al. Subchronic effects of dieldrin and phenobarbital on hepatic DNA synthesis in mice and rats. **Fundam. Appl. Toxicol.**, v. 29, p. 219-228, 1996a.

KOLAJA, K. et al. Selective dieldrin promotion of hepatic focal lesions in mice. **Carcinogenesis**, v. 17, n. 6, p. 1243-1250, 1996b.

KRETSCHMER, X.C.; BALDWIN, W.S. CAR and PXR: xenosensors of endocrine disrupters? **Chemico-Biological Interactions**, v. 155, n. 3, p. 111–128, 2005.

MAJUMDAR, S.K.; HOPELMAN, H.A.; SCHNITMAN, M.J. Dieldrin-induced chromosome damage in mouse bone-marrow and WI-38 human lung cells. **J. Hered.**, v. 67, p. 303-307, 1976.

MAJUMDAR, S.K.; MAHARAM, L.G; VIGLIANTI, G.A. Mutagenicity of dieldrin in the *Salmonella*-microsome test. **J. Hered.**, v. 68, p. 184-185, 1977.

MARSHALL, T.C.; DOROUGH, H.W.; SWIN, H.E. Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. **J. Agric. Food Chem.**, v. 24, p. 560-563, 1976.

MCCANN, J. et al. Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v. 72, p. 5135-5139, 1975.

MEEK, M.E. et al. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. **Crit. Rev. Toxicol.**, v. 33, n. 6, p. 591-653, 2003.

MEIERHENRY, E.F. et al. Dieldrin-induced mallory bodies in hepatic tumors of mice of different strains. **Hepatology**, v. 3, p. 90-95, 1983.

MIKALSEN, S.O.; SANNER, T. Intercellular communication in colonies of Syrian hamster embryo cells and the susceptibility for morphological transformation. **Carcinogenesis**, v. 14, n. 2, p. 251-257, 1993.

MORIYA, M. et al. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. **Mutat. Res.**, v. 116, p.185-216, 1983.

NCI. **Bioassays of aldrin and dieldrin for possible carcinogenicity**. Washington, 1978a (DHEW Publication, n. NIH 78-821; National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, n. 21).

NCI. **Bioassays of aldrin and dieldrin for possible carcinogenicity**. Washington, 1978b (DHEW Publication, n. NIH 78-822; National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, n.22).

NISHIMURA, N.; NISHIMURA, H.; OSHIMA, H. Survey on mutagenicity of pesticides by the *Salmonella*-microsome test. **Aichi Ika Daig Igak Zaa**, v. 10, p. 305-312, 1982.

ORNL. Risk Assessment Information System. **Toxicity values: endrin**. Oak Ridge, 2006. Disponível em: <http://risk.lsd.ornl.gov/cgi-bin/tox/TOX_9801>. Acesso em: 15 jun. 2006.

OTTOLENGHI, A.D.; HASEMAN, J.K.; SUGGS, F. Teratogenic effects of aldrin, dieldrin and endrin in hamster and mice. **Teratology**, v. 9, p. 11-16, 1974.

PROBST, G.S. et al. Chemically induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 chemicals. **Environ. Mutagen.**, v. 3, p. 11-32, 1981.

PURDUE, M.P. et al. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. **Int. J. Cancer**, v. 120, n. 3, p. 642-649, 2006.

RANI, M.V.U.; REDDI, O.S.; REDDY, P.P. Mutagenicity studies involving aldrin, endosulfan, dimethoate, phosphamidon, carbaryl and ceresan. **Bull. Environ. Toxicol.**, v. 25, p. 277-282, 1980.

RIVM. **Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible levels.** Bilthoven: National Institute of Public Health and Environment, 2001 (RIVM Report n. 711701025).

ROCCHI, P. et al. Effect of pesticides on scheduled and unscheduled DNA synthesis of rat thymocytes and human lymphocytes. **Arch. Toxicol.**, v. 45, p. 101-108, 1980.

SHIRASU, Y. et al. Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. **Mutat. Res.**, v. 40, n. 1, p. 19-30, 1976.

SIELKEN, R.L. et al. Cancer dose-response modeling of epidemiological data on worker exposures to aldrin and dieldrin. **Risk Analysis**, v. 19, n. 6, p. 1101-1111, 1999.

SINA, J.F. et al. Evaluation of alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. **Mutat. Res.**, v. 113, p. 357-391, 1983.

STEVENSON, D.E. et al. Monograph: reassessment of human cancer risk of aldrin/dieldrin. **Toxicology Letters**, v. 109, n. 3, p. 123-186, 1999.

SWAEN, G.M.H. et al. Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: an update. **Toxicol. Ind. Health**, v. 18, n. 2, p. 63-70, 2002.

SWENBERG, J.A.; PETZOLD, G.L.; HARBACH, P.R. *In vitro* DNA damage/alkaline elution assay for predicting carcinogenic potential. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 72, p. 732-738, 1976.

SWENBERG, J.A. Utilization of the alkaline elution assay as a short-term test for chemical carcinogens. In: STICH, H.F.; SAN, R.H.C (eds). **Short-term tests for chemical carcinogens**. New York: Springer-Verlag, 1981. p.48-58.

TENNEKES, H.A. et al. Effects of dieldrin, diet, and bedding on enzyme function and tumor incidence in livers of male CF-1 mice. **Cancer Res.**, v. 41, p. 3615-3620, 1981.
TERA. **International toxicity estimates for risk database**. Cincinnati, 2006. Disponível em: <[http:// www.tera.org/iter](http://www.tera.org/iter) >. Acesso em: 15 jun. 2006.

THORPE, E.; WALKER, A.I.T. The toxicology of dieldrin (HEOD). Part II. Comparative longterm oral toxicology studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone, beta-BHC and gamma-BHC. **Food Cosmet. Toxicol.**, v. 11, p. 433-441, 1973.

TREON, J.F.; BOYD, J; BERRYMAN, G. **Final report on the effects on the reproductive capacity of three generations of rats being fed on diets containing aldrin, dieldrin or DDT**. Cincinnati, OH, University of Cincinnati: 1954a.

TREON, J.F.; CLEVELAND, F.P. Toxicity of certain chlorinated hydrocarbon insecticides for laboratory animals, with special reference to aldrin and dieldrin. **Agric. Food Chem.**, v. 3, p. 402-408, 1955.

TREON, J.F.; CLEVELAND, F.P.; CAPPEL, J. Toxicity of endrin for laboratory animals. **J. Agr.Food Chem.**, v. 3, p. 842-848, 1955.

TRÉPANIÉ, G. et al. Cytological effects of insecticides on a human lymphoblastoid cell line. **In Vitro**, v. 13, p. 201, 1977. Annual Meeting Abstract.

UNEP. **Information on POP's chemicals**. Geneva, 2004. Disponível em: <<http://www.chem.unep.ch/pops/newlayout/infpopschem.htm>>. Acesso em: 20 jun. 2006.

USACHPPM. **Wildlife toxicity assessment for aldrin**. Maryland, 2005. 26p. (Environmental Health Risk Assessment Program, 37-EJ1138-01J).

USEPA. **Carcinogenicity assessment of aldrin and dieldrin**. Washington, 1987a.

USEPA. **Health effects assessment for endrin**. Washington, 1987b.

USEPA. **Risk assessment guidance for superfund: human health evaluation manual**, v.1, pt. A. Washington, 1989.

USEPA. Integrated information risk system. **Aldrin (CASRN 309-00-2)**. Washington, 1993a. Disponível em: <<http://www.epa.gov/iris/subst/0130.htm>>. Acesso em: 14 jun. 2006.

USEPA. Integrated information risk system. **Dieldrin (CASRN 60-57-1)**. Washington, 1993b. Disponível em: <<http://www.epa.gov/IRIS/subst/0225.htm>>. Acesso em: 14 jun. 2006.

USEPA. Integrated information risk system. **Endrin (CASRN 72-20-8)**. Washington, 1997a. Disponível em: <<http://www.epa.gov/iris/subst/0363.htm>>. Acesso em: 02 set. 2006.

USEPA. **Exposure factors handbook**. Washington, 1997b. 1193p.

USEPA. **Supplemental guidance to RAGS: region 4 bulletins, human health risk assessment bulletins**. Washington, 2000.

USEPA. **Health effects support document for aldrin/dieldrin**. Washington, 2002. 268p.

USEPA. **Health effects support document for aldrin/dieldrin**. Washington, 2003. 255p.

USEPA. **Risk assessment guidance for superfund: human health evaluation manual - supplemental guidance for dermal risk assessment**. Washington, v. 1, pt. E, 2004.

USEPA. **Guidelines for carcinogen risk assessment**. Washington, 2005.

VANDELAC, L. Will we be taught ethics by our clones? The mutations of the living, from endocrine disruptors to genetics. **Baillieres Best Pract Clin. Obstetrics Gynaecol.**, v. 13, n. 4, p. 571-592, 1999.

VAN RAVENZWAAY, B.; KUNZ, W. Quantitative aspects of accelerated nuclear polyploidization and tumour formation in dieldrin treated CF1 mouse liver. **Br. J. Cancer**, v. 58, p. 52-56, 1988.

VIRGO, B.B.; BELLWARD, G.D. Effects of dietary on reproduction in the Swiss-Vancouver (SWV) mouse. **Environ. Physiol. Biochem.**, v. 5, p. 440-450, 1975.

VIRGO, B.B.; BELLWARD, G.D. Effects of dietary dieldrin on offspring viability, maternal behavior, and milk production in the mouse. **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.**, v. 17, p. 399-409, 1977.

VREMAN, K.; POORTVLIET, L.J.; VAN DEN HOEK, L. Transfer of organochlorine pesticides from fed into the milk and body fat of cows. Long-term experimental with intake at low levels. **Neth. Milk Dairy J.**, v. 34, p. 87-105, 1980.

WADE, M.J.; MOYER, J.W.; HINE, C.H. Mutagenic action of a series of epoxides. **Mutat. Res.**, v. 66, n. 4, p. 367-371, 1979.

WALKER, A.I.T. et al. The toxicology and pharmacodynamics of dieldrin (HEOD): two year oral exposures of rats and dogs. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v.15, p. 345-373, 1969.

WALKER, A.I.T.; THORPE, E.; STEVENSON, D.E. The toxicology of dieldrin (HEOD): I. Long-term oral toxicity – studies in mice. **Food Cosmet. Toxicol.**, v. 11, p. 415-432, 1972.

WFPHA. **Persistent organic pollutants and human health**. Washington, 2000. 45p.

WHO. **Aldrin and dieldrin**. Geneva, 1989. 335p. (Environmental Health Criteria, 91).

WHO. **Endrin**. Geneva, 1992. 241p. (Environmental Health Criteria, 130).

WHO. **Aldrin and dieldrin in drinking-water**: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Geneva, 2003. 14p.

WHO. **Endrin in drinking-water**: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Geneva, 2004. 13p.

WHO. **Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability**: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Geneva, 2005. 100p.

ZHANG, Z. et al. The constitutive androstane receptor and pregnane X receptor function coordinately to prevent bile acid-induced hepatotoxicity. **J. Biol. Chem.**, v. 279, n. 47, p. 49517–49522, Nov 19, 2004.

VALORES DE REFERÊNCIA

Toxicidade para a
Saúde Humana

ALDRIN
DIELDRIN
ENDRIN

CETESB

COMPANHIA DE TECNOLOGIA
DE SANEAMENTO AMBIENTAL

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DO MEIO AMBIENTE