

# Agrotóxicos: um vilão para o DNA?\*



**Thays Millena Alves Pedroso, Alice Tâmara de Carvalho Lopes, Akemi Vieira Hosokawa, Sabrina Sara Moreira Duarte, Mariana Cristina Teixeira de Moura, Jheneffer Sonara Aguiar Ramos, Daniela de Melo e Silva**

Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Mutagênese, Campus Samambaia, Goiânia-GO

Autor para correspondência - silvadanielamelo@gmail.com; danielamelosilva@ufg.br

**Palavras-chave:** pesticidas, danos genéticos, genotoxicidade, mutagenicidade, agricultores, câncer

\* Este artigo foi desenvolvido na disciplina de Ensino em Genética, do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, da Universidade Federal de Goiás.



Nos últimos anos, o Brasil está entre os maiores consumidores de agrotóxicos do mundo. Sabe-se que estes produtos são usados em lavouras e se fazem necessários para a produção agrícola em larga escala. No entanto, quando utilizados de modo indiscriminado e sem o devido treinamento, podem impactar a saúde ambiental e humana. Para o meio ambiente, os descartes errôneos de tais produtos, assim como a liberação para cursos de água, acabam atingindo espécies não alvo, levando a ameaças para a sobrevivência de muitas delas. Para os humanos, a exposição prolongada, especialmente em agricultores que lidam ocupacionalmente com os agrotóxicos, pode acarretar, a médio e longo prazos, doenças genéticas, como diversos tipos de cânceres. Dessa forma, o uso de agrotóxicos é um fator constituinte na ocorrência de agravos à saúde.

## O que são agrotóxicos?

Os agrotóxicos são, de acordo com o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), produtos químicos, físicos ou biológicos utilizados nos setores de produção agrícola, pastagens, entre outros, com o objetivo de alterar a composição química tanto da flora quanto da fauna a fim de preservá-las. Apesar de aumentarem a produtividade e serem necessários no combate a pragas, o uso desses produtos está associado a problemas ambientais e de saúde, segundo pesquisas feitas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os agrotóxicos recebem algumas denominações tais como: defensivos agrícolas, agroquímicos e pesticidas.

Nesse contexto, vale destacar que o composto orgânico DDT (dicloro difenil tricloroetano), primeiro agrotóxico moderno, foi sintetizado pelo químico austríaco Othmar Zeidler, em 1874, sendo que as propriedades inseticidas, contra vários tipos de artrópodes, só foram descobertas em 1939, pelo químico suíço Paul Hermann Müller, que, por essa descoberta, recebeu o Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1948. O DDT foi útil para combater doenças transmitidas por insetos durante a guerra, tais como a malária, tifo e febre amarela. Porém, o uso do DDT não se restringia apenas a eliminar insetos, sendo aplicado também por agricultores no controle de pragas nas lavouras, com consequências ambientais graves pelo fato de se infiltrar no solo, contaminando lençóis freáticos e mananciais. Por este motivo, o uso do DDT foi proibido nos anos 70, em virtude de seu efeito cumulativo no organismo. Desde então, a descoberta e o uso de novos produtos químicos têm sido crescentes, em especial no Brasil, a partir da Revolução Verde, quando os incentivos governamentais surgiram a fim de aumentar a produção agrícola do país, um dos maiores produtores de alimentos do mundo.

Muito se tem discutido, recentemente, acerca da liberação de novos agrotóxicos no mercado brasileiro, tendo em vista o aumento excessivo de registro desses produtos. O MAPA divulgou que 2019 teve a maior quantidade de liberações, sendo a mais alta da série histórica iniciada em 2005, um total de 467 agrotóxicos disponíveis para consumo. Vale ressaltar que, cerca de 44% dos princípios ativos liberados no Brasil são proibidos na Europa, e alguns estão relacionados ao aparecimento de deficiência intelectual em crianças.

Como os agrotóxicos são produtos capazes de causar prejuízos ao meio ambiente e aos seres humanos, no Brasil, para fins de registro e reavaliação pela ANVISA, eles são classificados quanto ao grau de toxicidade, sendo o grau 1 – extremamente tóxico; o 2 – altamente tóxico; o 3 – moderadamente tóxico; o 4 – pouco tóxico, o 5 – improvável causar dano agudo e, finalmente, o status não classificado. Além da ANVISA, o IBAMA é responsável pela análise de risco ao meio ambiente e o MAPA avalia a eficácia do produto. Os agrotóxicos também são classificados quanto à natureza da praga que combatem, como, por exemplo, herbicidas (combatem ervas daninhas); inseticidas (combatem insetos); fungicidas (combatem fungos); bactericidas (combatem bactérias); acaricidas (combatem ácaros); nematocidas (combatem vermes nematoides) e rodenticidas (combatem roedores), ou quanto ao grupo químico, como exemplo, os organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides e benzilureia que são os mais conhecidos.

Um dos principais problemas com relação ao uso dos agrotóxicos são os prejuízos que podem causar aos ecossistemas, uma vez que eles persistem em diferentes ambientes, no solo, ar, água, além de serem resistentes aos processos de degradação natural, o que potencializa a bioacumulação em seres humanos e demais seres vivos por meio da cadeia trófica. Dessa forma, os agrotóxicos oferecem risco à saúde humana e ambiental por conta da fácil dispersão e alta toxicidade interferindo na sobrevivência de várias espécies.

## Agrotóxicos e saúde

Pode-se afirmar que os riscos e danos à saúde, tanto da população urbana, quanto da população rural, são decorrentes da exposição direta aos agrotóxicos, uma vez que há uma alta atividade biológica desses compostos e, em alguns casos, longa persistência no meio ambiente. As consequências disso são condicionadas de acordo com a estrutura química, o mecanismo de ação, a intensidade da exposição, o uso inadequado de tais produtos e à frequente ausência dos equipamentos de proteção individual (EPIs).

**Carcinogênico** - substância química ou agente físico com capacidade de provocar ou estimular o surgimento de um câncer.

**Linfoma de Hodgkin** - tipo de câncer que tem origem no sistema linfático, composto por linfonodos e outros tecidos.

**Genotóxico** - capacidade de induzir ou causar dano ao DNA que pode ser reparado pelo sistema de reparo celular.

**Mutagênico** - substância química ou agente físico ou biológico com capacidade de induzir lesões no DNA que, se não forem reparadas, podem causar mutações.

Levando em consideração esses aspectos, trabalhadores de produção, formuladores, pulverizadores, misturadores, carregadores e agricultores constituem um grupo de alto risco quanto à exposição a agrotóxicos, pois além do contato via alimentos e água contaminados, também são expostos por contato direto durante o manuseio desses produtos rotineiramente no trabalho. A exposição ocupacional de trabalhadores rurais e seus familiares é bastante comum, uma vez que o uso de EPIs não ocorre de maneira satisfatória para garantir a segurança dos mesmos, e hábitos de boa conduta para com a segurança não são comuns, tanto durante o manuseio, quanto na lavagem de roupas e equipamentos. Por isso, pode ocorrer absorção dessas substâncias por meio de contato com a pele, com a mucosa, pela respiração e ingestão.

Sendo assim, o trato respiratório e o trato gastrointestinal e os tecidos como o cutâneo, constituem as principais vias de exposição e absorção de agrotóxicos. A inexistência de processos biológicos capazes de degradar as moléculas que compõem os agrotóxicos e removerem os átomos de cloro desses agentes, faz com que sua metabolização pelo organismo seja extremamente lenta. Além disso, eles apresentam propriedades que permitem a acumulação no tecido adiposo, permanecendo estáveis até que sejam excretados.

Quando há uma elevação dos agrotóxicos na corrente sanguínea e em outros tecidos, tem-

-se então episódios de intoxicação. Com base no tempo de exposição e na rapidez com que os sintomas se desenvolvem, as intoxicações podem ser de dois tipos: agudas e crônicas. A intoxicação aguda pode ocorrer de forma leve, moderada ou grave sendo os principais sintomas: dores de cabeça, tremores, náuseas, câimbras abdominais, diarreias e suores. Já a intoxicação crônica pode aparecer semanas, meses, anos ou até mesmo gerações após o período de uso/contato com tais produtos e pode manifestar-se por inúmeras patologias, que atingem vários órgãos e sistemas, com destaque para os problemas imunológicos, hematológicos, hepáticos, neurológicos, malformações congênitas e tumores que podem levar a óbito.

Um dos maiores Institutos de Pesquisa em Câncer (IARC) do mundo, em 2015, classificou o herbicida Glifosato, os inseticidas Malation, e Diazinona, amplamente empregados na agricultura familiar, como prováveis agentes **carcinogênicos**. Estudos destacam que os agrotóxicos estão associados com aumento da incidência do **linfoma de Hodgkin**, leucemia e câncer de pulmão, podendo ainda causar outras doenças como Parkinson, Alzheimer e malformações congênitas.

## Agrotóxicos e sua interação com o DNA

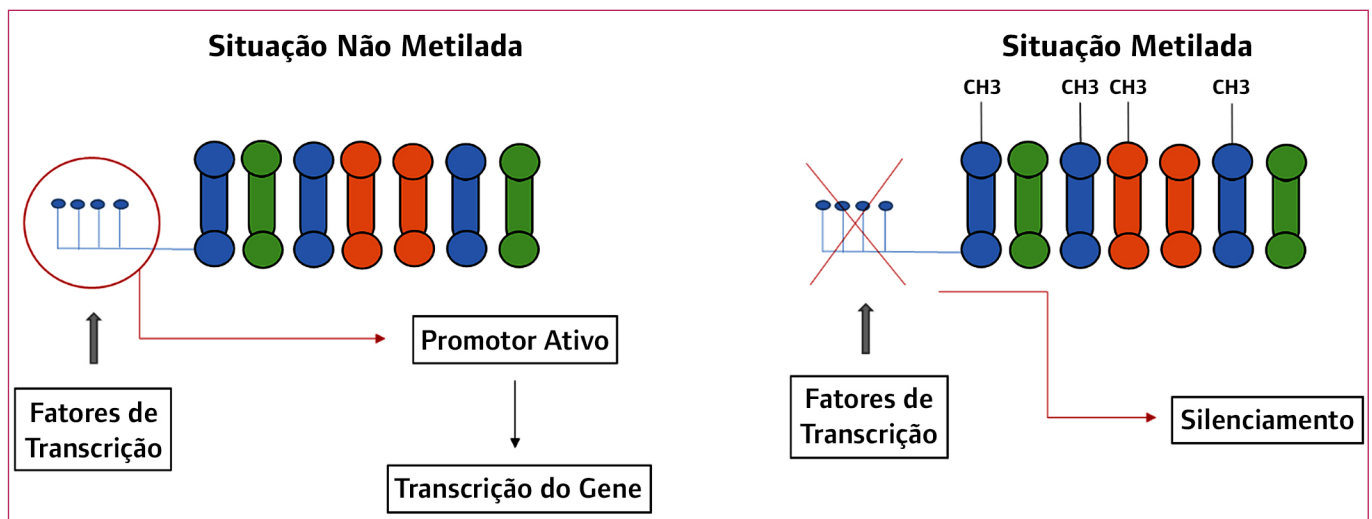
Os agrotóxicos apresentam propriedades químicas que são capazes de causar danos ao DNA e por isso são considerados **genotóxicos e mutagênicos**, tanto para os seres humanos, quanto para outras espécies de animais. Grande parte desses compostos químicos geram lesões no DNA, que afetam a estrutura primária do DNA, tais como substituição ou incorporação errônea de nucleotídeos, danos ao DNA provocados por estresse oxidativo e até mesmo quebras simples e/ou duplas das cadeias de DNA. Caso essas lesões persistam, elas poderão prejudicar a estabilidade do material genético e, para que isso seja evitado, os mecanismos de reparo celular são

acionados na tentativa de reestruturar a molécula de DNA. Entretanto, quando o reparo não acontece ou ocorre de forma ineficiente e a célula não entra em apoptose, as mutações podem ocorrer, sendo fixadas e passadas para as próximas linhagens celulares, desequilibrando outros mecanismos de regulação celular que podem, por sua vez, acarretar o aparecimento de doenças, como o câncer.

Outra forma de alteração causada pelos agrotóxicos no material genético é a metilação, uma modificação **epigenética** caracterizada pela ligação de um radical metil (CH<sub>3</sub>) a uma citosina adjacente a uma guanina (principalmente em ilhas CpG, que são sequências ricas em CpG, em geral nas regiões promo-

toras dos genes). A metilação é um processo que pode modificar a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA e, como consequência, atua modificando a acessibilidade da cromatina para a regulação da transcrição gênica. A ausência de metilação em sequências ricas em CpG na região promotora de genes, permite menor compactação da cromatina e a ligação de fatores de transcrição, levando à atuação da RNA polimerase II, o que possibilita a transcrição gênica (Figura 1). Vale ressaltar que tais modificações epigenéticas podem modificar a expressão dos genes e por isso, podem ser deletérias. Estudos mostraram que a exposição a agrotóxicos altera os padrões de metilação, tanto em regiões promotoras, quanto ao nível global.

**Epigenética** - modificações no material genético, como metilações de bases citosinas, que não alteram a sequência de DNA, mas podem afetar a expressão gênica.



**Figura 1.** Efeito da metilação do DNA na transcrição gênica. As estruturas coloridas emparelhadas representam trechos da molécula de DNA. Os promotores, quando não metilados, interagem com fatores de transcrição permitindo a ativação do gene. Devido à substituição do hidrogênio (-H) por um metil (-CH<sub>3</sub>) no carbono 5 no anel da citosina (estrutura representada em azul) pelas enzimas metiltransferases, esses promotores são metilados. De forma que, as proteínas que realizam a transcrição do gene e a RNA polimerase não se associam ao DNA, logo o gene estará silenciado.

**Micronúcleo** - núcleo pequeno localizado ao lado do núcleo original e que é formado a partir de fragmentos cromossômicos.

Alterações cromossômicas, troca de cromátides-irmãs e frequência aumentada de **micronúcleos** já foram detectadas na mucosa oral (Figura 2) e no sangue de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos.

Os produtos de danos ao DNA, mencionados anteriormente, podem ser frutos de contaminação ou intoxicação pelas vias aéreas (mais comuns) ou pelo contato direto com o agrotóxico. Para que os agrotóxicos não causem maiores prejuízos ao organismo, eles precisam ser metabolizados, o que ocorre pela ação de enzimas específicas capazes de atuar sobre **xenobióticos**. Exemplos de tais enzimas são as da superfamília citocromo P450 (CYP) que atuam na via de desintoxicação hepática, e as proteínas do gene *OGG1* (8-Oxoguanine DNA Glycosylase),

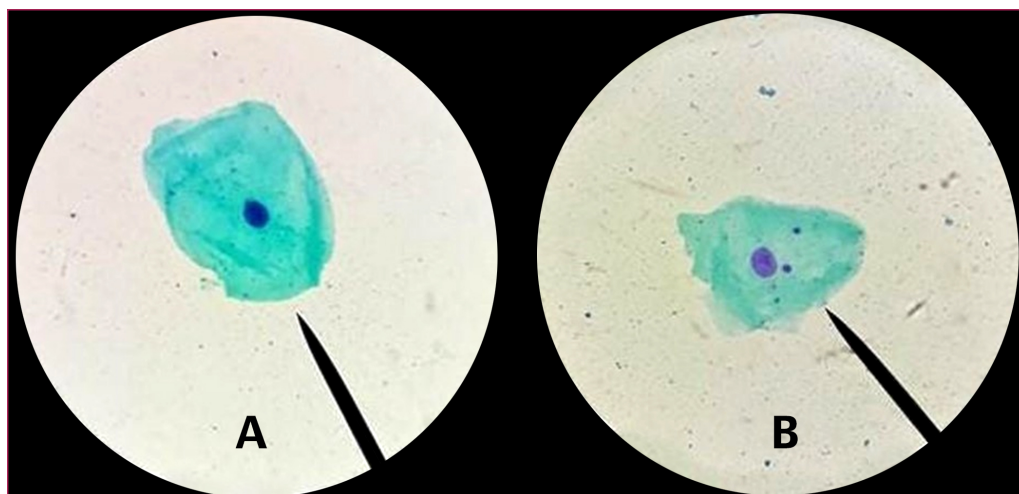
**Xenobióticos** - compostos químicos estranhos ao organismo ou sistema biológico.

**Polimorfismos genéticos** - variações genéticas que podem ocorrer na sequência de DNA.

que atuam no reparo do DNA por excisão de bases. A existência de **polimorfismos** em tais genes gera versões proteicas alternativas com diferentes características, sendo que as versões menos eficientes dessas enzimas po-

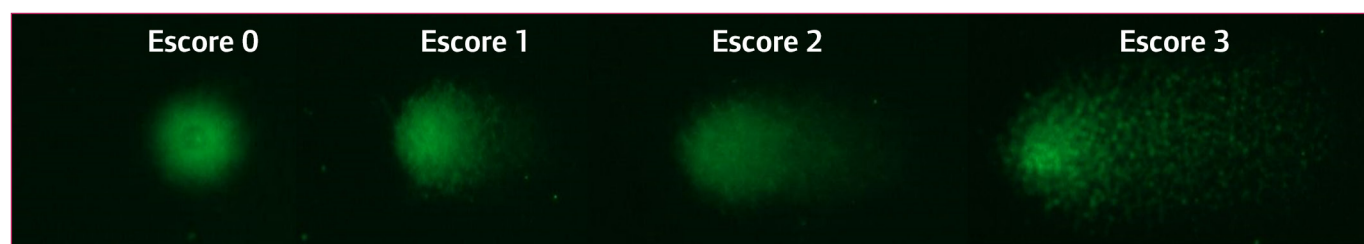
dem acarretar aumento de susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças que estão relacionadas à exposição ocupacional por agrotóxicos.

**Figura 2.** Células da mucosa oral de um agricultor goiano. (A) Célula sem micronúcleo; (B) Célula com micronúcleo.



As técnicas genéticas mais utilizadas para detecção de danos no DNA por exposição a agrotóxicos são o ensaio cometa e o teste do micronúcleo. O ensaio cometa, ou também conhecido como eletroforese em gel de célula única, tem por finalidade quantificar lesões

no DNA. Quando o DNA é submetido a uma corrente elétrica, os fragmentos menores se deslocam mais rapidamente em direção ao polo positivo formando um arraste de DNA no núcleo, que fica semelhante à cauda de um cometa (Figura 3).



**Figura 3.** A análise do ensaio cometa pode ser realizada pelos escores da classificação visual. Nessa imagem, os escores estão em ordem crescente de dano ao DNA, os quais se baseiam na fragmentação e migração dessa molécula. O escore 0 demonstra um nucleóide íntegro e, à medida que aumenta a cauda do cometa, há um escore associado, conforme demonstrado na figura.

O ensaio cometa é capaz de detectar quebras de fita simples e duplas nas moléculas de DNA e é utilizado na genética toxicológica, ecotoxicológica, no monitoramento ambiental e na avaliação do estresse oxidativo. Um outro exemplo é o teste do micronúcleo, utilizado para avaliação da mutagenicidade de um composto, sendo capaz de detectar **danos no material genético** e nos cromossomos. Os micronúcleos são formados a partir de fragmentos do DNA que não foram reparados e, para não causar maiores danos a célula, durante a divisão celular, esses fragmentos são envolvidos por uma membrana celular, adjacente ao núcleo principal, formando micronúcleos (Figura 2 B).

**Dano clastogênico** - dano que promove a quebra dos cromossomos.

**Dano aneugênico** - danos que induzem a aneuploidia ou segregação cromossômica anormal.

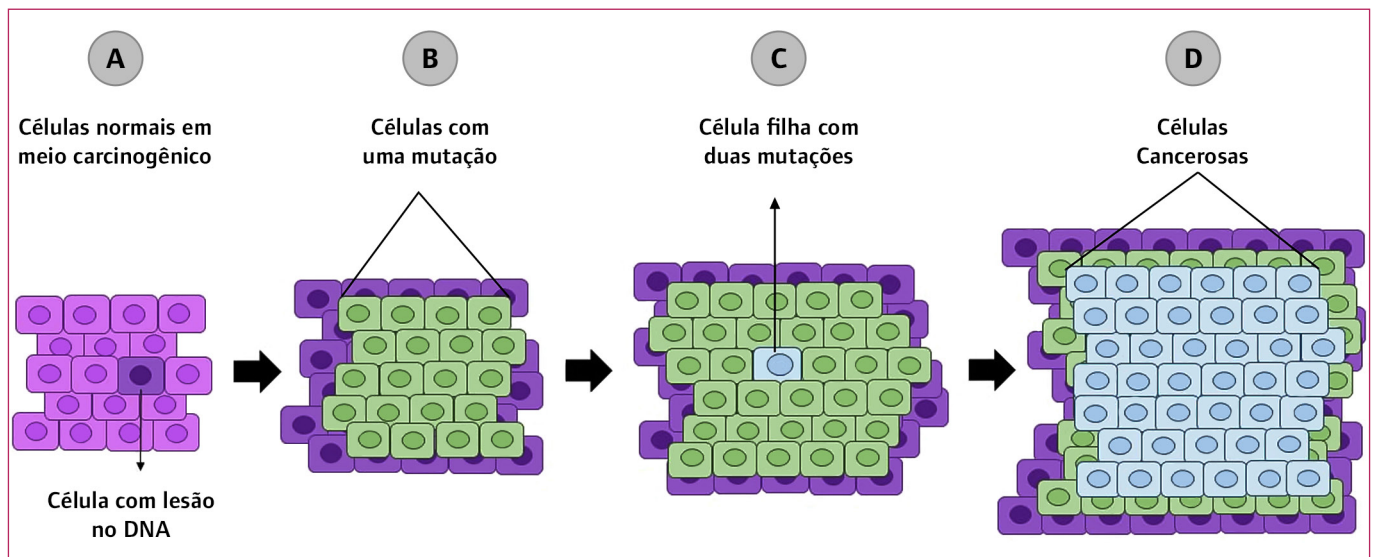
# Câncer, uma provável consequência

O câncer é uma doença caracterizada pela proliferação descontrolada, rápida e anormal de algum tipo de célula. Em geral, resulta do acúmulo de múltiplas mutações em genes envolvidos no controle do ciclo celular, ocasionando multiplicação desordenada de células e modificação do microambiente tumoral. Um aspecto importante do câncer é a capacidade que as células tumorais adquirem de invadir tecidos vizinhos e outros órgãos, num processo chamado de metástase.

O câncer se desenvolve como um processo progressivo e gradual, dependente da com-

binação de diversos fatores. No caso da exposição a agrotóxicos, o desenvolvimento do tumor seria decorrente da exposição contínua a xenobióticos por longo período de tempo, sendo dependente da interação de variáveis endógenas e exógenas ao organismo. Essa exposição provocaria lesões no DNA, levando a eventuais mutações em genes importantes para o desenvolvimento do câncer, como ativação de **proto-oncogenes**, com aumento da taxa de proliferação celular, ou silenciamento de genes supressores tumorais, com perda do controle do ciclo celular. Sendo assim, as alterações decorrentes da exposição a xenobióticos são cumulativas, o que justifica a demora no aparecimento de um tumor, podendo levar décadas para seu desenvolvimento (Figura 4).

**Proto-oncogenes** - genes que codificam proteínas que ajudam a regular o crescimento e a proliferação celular e se alterados, podem ser oncogenes, ou seja, causar câncer.



**Figura 4.** Processo de carcinogênese. **A.** Célula apresentando lesões no DNA, após ação de um agente carcinogênico (biológico, químico ou físico). **B.** As lesões no DNA não foram reparadas gerando uma mutação, que é transmitida para as células filhas em divisões subsequentes originando um clone de células mutadas. **C.** Outras mutações podem surgir em sequência no mesmo tecido. O acúmulo de muitas mutações gera, ao longo do tempo, células cancerosas.

Adicionalmente, variações em genes envolvidos na ativação e detoxificação de agrotóxicos, como mencionado anteriormente, têm sido considerados fatores de suscetibilidade para o surgimento de câncer, além dos genes tradicionalmente associados ao câncer, como *TP53*, *RB1*, *APC*, *BRCA1* e 2 etc

Fatores como envelhecimento, tabagismo, dieta pouco saudável, sedentarismo, obesidade, uso indevido de álcool, além da exposição a agrotóxicos, também constituem fatores de risco para o desenvolvimento de câncer. Entretanto, são encontradas muitas

dificuldades para associar agrotóxicos, genes candidatos e seus efeitos carcinogênicos propriamente ditos. Tendo em vista a dificuldade em discriminar a natureza da exposição a esses compostos, os baixos índices de notificação em casos de intoxicação, as altas taxas de novos produtos sendo registradas e disponibilizadas para uso, bem como os prejuízos provocados por isso: a diversidade de princípios ativos novos e que pouco se sabe sobre os impactos que podem ser provocados por eles, tanto na saúde humana, quanto para o meio ambiente. Podendo ainda destacar que há, sim, interferência pela forma como esses

produtos são utilizados e o longo período necessário para o surgimento do câncer.

No mais, o câncer é inegavelmente a segunda principal causa de morte no mundo e estima-se que tenha sido responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018. No Brasil foram estimados, para o ano de 2018, 600 mil casos de câncer. Infelizmente, não há uma estatística para a área rural. Sendo assim, essas estimativas, tanto a mundial, quanto a brasileira, representam ferramentas importantes para o desenvolvimento do sistema de vigilância da doença. Para o Brasil, especificamente, o grande desafio é colocar em prática o uso dessas informações e o conhecimento da realidade brasileira, para que as necessidades da população sejam de fato priorizadas e atendidas. Assim, contribuir para o desenvolvimento de novas tecnologias e inovações para a detecção precoce do câncer, melhorar as ferramentas de diagnóstico e difundir conhecimento que

corrobore com a prevenção da exposição desnecessária a agrotóxicos, é algo urgente.

Sem dúvidas, o mais importante, é conscientizar os trabalhadores agrícolas sobre noções de boas práticas e condutas durante a manipulação de agrotóxicos e lavagem das roupas contaminadas, bem como os riscos relacionados aos maus hábitos. É imprescindível atribuir a parcela de culpa do uso inadequado de agrotóxicos às grandes empresas detentoras de patentes e produtoras desses produtos, uma vez que elas são as que mais se beneficiam do consumo em larga escala.

Como consequência, faz-se necessária a elaboração de estratégias para que essas pessoas recebam apoio técnico, e mais que isso: informação e métodos para que o uso de EPIs não seja apenas um incômodo, mas uma ferramenta necessária e fundamental para manutenção da saúde.



## Para saber mais

ABREU, P. H. B. DE; ALONZO, H. G. A. Trabalho rural e riscos à saúde: uma revisão sobre o "uso seguro" de agrotóxicos no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 10, p. 4197–4208, 2014.

Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS). O que é câncer? Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>> Acesso em 16 de abril de 2020.

MAPA – Ministério da Agricultura. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>> Acesso em: 16 de abril de 2020.