



HEXACLOROCICLOHEXANO (HCH) E A SAÚDE HUMANA:

**Síntese do Estágio atual do Conhecimento e
Identificação das Principais Questões Controversas**

**Hexaclorociclohexano (HCH) e a Saúde Humana:
Síntese do Estágio Atual do Conhecimento e Identificação das
Principais Questões Controversas**

Relatório técnico solicitado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde/
Secretaria de Políticas de Saúde/Ministério da Saúde em março de 2001

Elaboração:

René Mendes – Médico especialista em Saúde Pública e em Medicina do Trabalho; Mestre, Doutor e Livre-Docente em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo; Professor Titular de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte – MG); Associado Sênior do Departamento de Ciências da Saúde Ambiental, Escola de Saúde Pública, Johns Hopkins (Baltimore, Md, EUA).

SUMÁRIO

I.	INTRODUÇÃO.....	1
II.	DESCRIÇÃO SUCINTA DO HEXACLOROCICLOHEXANO (HCH) E PRINCIPAIS USOS.....	3
III.	FONTES DE EXPOSIÇÃO, VIAS DE PENETRAÇÃO NO ORGANISMO HUMANO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DA EXPOSIÇÃO.....	5
IV.	EFEITOS SOBRE A SAÚDE HUMANA EM EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS DECORRENTES DA SÍNTSE, FORMULAÇÃO OU APLICAÇÃO DO HCH.....	15
V.	EFEITOS SOBRE A SAÚDE HUMANA EM EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS (NÃO-OCUPACIONAIS).....	17
VI.	IDENTIFICAÇÃO DE ALGUMAS QUESTÕES CONTROVERSAS E DE LACUNAS DO CONHECIMENTO...	21
VII.	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	23
VIII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

I. INTRODUÇÃO

O presente documento tem por propósito fornecer ao Ministério da Saúde subsídios técnicos e científicos atualizados, para as discussões em torno do hexaclorociclohexano (HCH) como poluente químico, de potencial tóxico para a saúde humana e para o meio ambiente, tendo em vista o “caso de Cidade dos Meninos”, em Duque de Caxias – RJ.

O documento parte da caracterização do HCH; discute os principais usos do HCH no passado e, eventualmente, no presente; descreve como pode se dar a exposição do ser humano a esta substância química, desde sua síntese, formulação e aplicação em distintas atividades humanas; analisa criticamente as informações disponíveis sobre os efeitos do HCH sobre a saúde humana, organizando esta análise em três tipos de exposição: ocupacional, por uso terapêutico e, a mais importante para as finalidades deste documento, a exposição ambiental – *latosensu* – decorrente, principalmente, da ingestão dessa substância química, como poluente de águas e alimentos de origem animal e de origem vegetal. Discutem-se, a seguir, algumas questões controversas, *vis-à-vis* a identificação de lacunas do conhecimento, diretamente relacionadas com o interesse dessa questão para a Saúde Pública, contextualizadas às condições brasileiras. Formulam-se, por último, algumas conclusões e recomendações, estas mais dirigidas ao Ministério da Saúde de nosso país, de quem partiu a iniciativa de solicitar o presente documento.

Sua elaboração deu-se em duas etapas seqüenciais: em primeiro lugar, foram analisados e condensados alguns documentos de revisão ou atualização sobre o HCH, já disponíveis e largamente conhecidos no mundo inteiro, em especial, os produzidos pelo “Programa Internacional de Segurança das Substâncias Químicas” (IPCS), das Nações Unidas, nomeadamente o *Environmental Health Criteria 124*, sobre **lindane**, publicado em 1991 (World Health Organization, 1991d) e sua respectiva versão condensada na forma do *Health and Safety Guide 54* (World Health Organization, 1991b); o *Environmental Health Criteria 123*, sobre **alfa- and beta-hexachlorocyclohexanes**, publicado em 1991 (World Health Organization, 1991c) e sua respectiva versão condensada na forma do *Health and Safety Guide 53* (World Health Organization, 1991a)

Também nessa primeira fase, foram analisados os documentos sobre **hexachlorocyclohexane** produzidos pela “Agência para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças” (ATSDR), dos Centros para Controle de Doenças (CDC) do governo dos Estados Unidos, nomeadamente em suas revisões de 1989 e 1995. (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995).

Da mesma forma, foi consultado o documento de atualização sobre **lindane**, produzido pelo “Centro Internacional de Informação em Saúde e Segurança Ocupacional” (CIS), da Organização Internacional do Trabalho (OIT), tanto em texto de outubro de 1994, como sua síntese disponibilizada pela internet, atualizado em fevereiro de 2000. (International Occupational Safety And Health Information Centre, 1994; 2000).

Outrossim, as informações colhidas do IPCS, da ATSDR e do CIS (OIT) foram cotejadas com a informação produzida pela Agência de Proteção Ambiental (EPA), dos Estados Unidos, em seu *Unified Air Toxics Website* (UATW) relativo a **1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano (allstereo isomers) (lindano)**, atualizado até março de 2001.

A segunda etapa de pesquisa bibliográfica utilizou as bases de dados mais conhecidas na área médica e de saúde, especificamente o *Medline*, para o período de 1994 a 2000, e o *Lilacs* (Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde, organizada pela BIREME – Centro Latino-

Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), desde sua existência até março de 2001. O ano de 1994 foi fixado em função das datas das revisões disponíveis, em especial a elaborada pela ATSDR, de 1995.

A atualização para este período mais recente levou a revisar cerca de 650 documentos citados e resumidos pelo MEDLINE (1994-2000), e cerca de 90 documentos citados e resumidos pelo LILACS (1980-2000), desta última base publicados na América Latina e, principalmente, no Brasil. Em ambas as bases, foram investigados os termos “HCH”, “BHC”, “lindano” ou “lindane” e “hexaclorociclohexano” ou “hexachlorocyclohexane”.

O presente documento constitui, portanto, uma síntese consolidada do conhecimento científico de interesse direto para a Saúde Pública, atualizada até o final de 2000, havendo sido encerradas as consultas em 17 de março de 2001.

II. DESCRIÇÃO SUCINTA DO HEXACLOROCICLOHEXANO (HCH) E PRINCIPAIS USOS

O hexaclorociclohexano (HCH) é uma substância química produzida industrialmente, de fórmula química $C_6H_6Cl_6$, até há pouco também conhecida com o nome de BHC (hexacloreto de benzeno) e outros nomes. De acordo com as regras da IUPAC, a designação “hexacloreto de benzeno” é incorreta. Apesar disso, a denominação BHC é ainda largamente utilizada, principalmente no âmbito da agricultura, adotado, inclusive, pela Organização de Agricultura e Alimentação (FAO), das Nações Unidas, enquanto a Organização Mundial da Saúde (OMS), também das Nações Unidas, utiliza a denominação HCH (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

O HCH existe em oito formas químicas chamadas *isômeros*. Uma das formas, que é o isômero gama (?), também conhecido como *lindano*, é uma substância cristalina branca, que pode evaporar no ar como um vapor incolor, sem odor ou com um leve odor próprio (acredita-se que o odor se deva a impurezas, principalmente o heptaclorociclohexano).

No seu grau técnico, o HCH constituía-se, no passado, de uma mistura de isômeros e outras impurezas, com destaque para os isômeros ? (65-70%), ? (7-10%), ? (14-15%) e outros (5%), considerados como subprodutos ou “impurezas” do *lindano* ou isômero gama (?). Atualmente, em função das exigências de qualidade, o *lindano* deve ter não menos de 99% de ??-HCH (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

Descoberto em 1825, o HCH foi utilizado na 1.^a Guerra Mundial como gás tóxico para fins bélicos (entre muitos outros gases de guerra). As propriedades inseticidas foram descobertas em 1942, e a partir de 1949, o HCH passou a ser largamente produzido e utilizado com finalidades econômicas, na agricultura, como inseticida de largo espectro em culturas de frutas e vegetais; em silos, tendo sido também utilizado para fins não-agrícolas, quer como droga para tratamentos tópicos contra ectoparasitos do ser humano e de animais (na forma líquida, em loções, cremes, xampu, pós, etc.), quer em campanhas de Saúde Pública, no combate ao vetor da malária e, entre nós, também dos triatomídeos vetores da doença de Chagas (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Van Ert & Sullivan Jr., 1992).

O *lindano* tem sido produzido e comercializado em várias formas de apresentação e formulações. A mais importante tem sido na forma de pós molháveis (até 90% de HCH); concentrações emulsificáveis (até 20% de HCH); soluções em água ou em solventes orgânicos (até 50% de HCH); grânulos (3-4% de HCH); iscas; aerossóis e formulações especiais para uso tópico, em medicina humana e veterinária. Outrossim, muito se utilizou na forma de preparações para fumigação em ambientes fechados, em concentrações de HCH praticamente puras (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

Na maioria dos países, o HCH deixou de ser produzido a partir do final da década de 70, tendo deixado de ser utilizado nesses países a partir de 1983 a 1985 (Van Ert & Sullivan Jr., 1992; Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995).

No Brasil, os praguicidas organoclorados de alta persistência foram proibidos para uso agrícola, em 1985, permanecendo seu uso para fins de combate a vetores transmissores de doenças infecciosas (Brasil, 1985).

III. FONTES DE EXPOSIÇÃO, VIAS DE PENETRAÇÃO NO ORGANISMO HUMANO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DA EXPOSIÇÃO

Embora não seja mais industrialmente produzido para uso na agricultura, o HCH, nos seus diferentes isômeros, pode eventualmente ser encontrado no meio ambiente, devido à conhecida persistência dos clorados. No solo e na água, o HCH é normalmente biodegradado por algas, fungos e bactérias, em outras moléculas cloradas, eventualmente menos tóxicas. Condições anaeróbicas favorecem a *biodegradação ou metabolização do lindano* (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995).

A meia-vida para degradação ambiental do *lindano*, em condições naturais, com umidade e submerso, varia de poucos dias até cerca de três anos, dependendo de vários fatores, tais como tipo do solo, clima, profundidade da aplicação ou do depósito, entre outros (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

As plantas absorvem e deslocam em seu interior quantidades limitadas de *lindano* e de *gama-pentaclorociclohexenos* (?-PCCH) formados pela *biodegradação*, especialmente em solos com elevado conteúdo de matéria orgânica. Os resíduos depositam-se especialmente nas raízes das plantas, e pequena quantidade de resíduos pode deslocar-se aos ramos, às folhas e aos frutos. Os microorganismos, os invertebrados, os peixes, as aves e o ser humano promovem uma *bioconcentração* rápida, porém quando se interrompe a exposição, ocorre, em condições normais, a *biotransformação e eliminação* em tempo relativamente curto. Em organismos aquáticos, a absorção a partir da água é mais importante que a absorção dos alimentos (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

FONTES DE EXPOSIÇÃO HUMANA

O ser humano pode se expor ao HCH, nas suas formas gama (?), alfa (?), beta (?) e delta(?), em primeiro lugar pela *inalação* do ar interno aos ambientes de trabalho, onde o HCH é produzido industrialmente, caracterizando a “exposição ocupacional”, que sempre é a mais importante do ponto de vista quantitativo. A exposição ocupacional dá-se, fundamentalmente, na produção, formulação e aplicação do HCH. No Brasil, um exemplo bem típico é a aplicação do BHC em moradias no combate ao vetor da doença de Chagas. Nos ambientes de trabalho, a penetração se faz, preferencialmente, pela *via respiratória* (Carvalho, 1985; Carvalho, Berbert & Rocha, 1988a; 1988b; Franklin & Peixoto, 1988; Gonçalves, 1991; Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995).

Outras formas de exposição podem ocorrer pela *inalação* do ar atmosférico próximo de plantas industriais ou locais de trabalho onde o HCH é manipulado, assim como pela *inalação* de vapores volatizados, espalhados pelo vento, próximos a plantações ou áreas agrícolas onde ele tenha sido aplicado, com finalidades inseticidas (Carvalho, Berbert & Rocha, 1988b; World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Paumgartten e cols., 1998). O mesmo pode ocorrer com moradores de casas rociadas, para fins de combate ao vetor da doença de Chagas (Lara, Barretto & Inomata, 1987).

Uma outra forma de exposição pode ocorrer pela *ingestão* de vegetais, carne, leite ou água contendo resíduos de HCH. Ainda, uma das formas de exposição está associada a áreas de solo em que o HCH tenha sido lançado, que tenha havido vazamentos, ou que tenha havido depósitos de resíduos industriais, incorretamente lançados em áreas que, mais tarde contaminam o solo, o lençol freático ou outras águas de superfície (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Santos Filho e cols., 1993; Oliveira, 1994; Oliveira, Brilhante, Moreira & Miranda, 1995; Silva, Barretto, Lemes & Kussumi, 1997).

Cabe lembrar que, em condições “naturais”, isto é, em áreas ou regiões onde não ocorreram situações especiais de poluição ambiental accidental por HCH, ele pode ser encontrado no ar atmosférico, em águas de superfície, no solo, em mariscos e peixes, e em alimentos de origem animal ou vegetal (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Santos Filho e cols., 1993).

Considera-se que, atualmente, a forma mais comum e freqüente de entrada de HCH no organismo das pessoas não ocupacionalmente expostas é pela *via digestiva*, isto é, pela *ingestão* de resíduos dessa substância química clorada, presentes em alimentos ou em água contaminados (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Van Ert & Sullivan Jr., 1992; Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que “*nos países industrializados, mais de 90% da entrada de HCH no organismo humano faz-se pela ingestão de alimentos*” (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

Com efeito, no mundo inteiro, concentrações de HCH têm sido detectadas e medidas em cereais, frutas, vegetais e óleos vegetais, em uma ampla faixa de valores que vão desde níveis não detectáveis até concentrações de 0,5 mg/kg de produto. No leite, gordura, carne e ovos, as concentrações vão desde níveis não detectáveis até concentrações de 1,0 mg/kg de produto (concentração medida em base de gordura). Eventualmente, concentrações mais elevadas têm sido encontradas em pesquisas feitas em alimentos (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

No Brasil, já há muitos anos, vários estudos vêm sendo feitos para investigar a presença e o teor de resíduos clorados – com especificação ao HCH – em distintos alimentos, principalmente de origem animal. Destacam-se dentre esses estudos os realizados com *leite pasteurizado “tipo B”*, consumido na cidade de São Paulo (Lara, Barretto & Inomata, 1985); no *leite de vaca* em área poluída (Mello, 1999); em *conservas de carne bovina* (Nishikawa, Fay, Carvalho & Aranha, 1982); *gordura bovina* (Carvalho, Nishikawa, Aranha & Fay, 1984; Nishikawa, 1985); e *gordura de frangos* (Barretto, Inomata & Lemes, 1992). A Tabela 1 resume alguns destes achados.

TABELA 1 – PRESENÇA DE HCH EM ALIMENTOS, NO BRASIL, SEGUNDO ESTUDOS SELECIONADOS

AUTOR (ANO)	TIPO DE ALIMENTO E ORIGEM	PRESENÇA DE HCH
Lara, Barreto & Inomata, 1985	Leite pasteurizado "Tipo B", cidade de São Paulo.	"Amostras de três marcas de leite pasteurizado tipo B, comercializadas na cidade de São Paulo, foram analisadas (...), a fim de avaliar os níveis de resíduos de pesticidas organoclorados (...). Esses valores variaram de 0,02 mg/kg a 0,70 mg/kg e de 0,00 mg/kg a 0,22 mg/kg para HCH total e somatória de DDT, respectivamente."
Carvalho, Nishikawa, Aranha & Fay, 1984	Gordura bovina: 2959 unidades amostrais de gordura provenientes de carcaças de bovinos procedentes de frigoríficos sob Inspeção Federal.	"Resíduos de praguicidas, sem contudo ultrapassar os limites de tolerância, foram identificados em cerca de 95% das amostras analisadas. DDT e metabólitos (95,4%), BHC (beta e gama) (92,5%), dieldrin (69,6%), heptacloro e metabólitos (57,9%), HCB (52,8%) e lindano (42,3%) foram os resíduos de praguicidas mais freqüentes..."
Nishikawa, 1985	Gordura bovina: 2653 amostras de carcaças de bovinos oriundas de frigoríficos sob Inspeção Federal.	"Em 100% das amostras, foram detectados resíduos de praguicidas, sem contudo ultrapassar os limites previstos e, em 49 unidades amostrais, apresentaram-se acima dos limites de tolerância. Resíduos de DDT, BHC e dieldrin foram os contaminantes mais freqüentes e os menos mirex, HCB, aldrin e clordane. Níveis máximos de resíduos de praguicidas foram encontrados respectivamente em mirex (2,43 ppm), BHC (1,44 ppm) e dieldrin (1,00 ppm)."
Nishikawa, Fay, Carvalho & Aranha, 1982	Conservas de carne bovina provenientes de frigoríficos do Estado de São Paulo.	"...foram analisadas 218 unidades amostrais. Destas, 211 (96,8%) apresentaram-se com resíduos de praguicidas, tendo sido os limites máximos de resíduos (80% dos níveis de tolerância) violados em 9 (4,3%) amostras com BHC e em 1 (1,4%) com mirex. BHC (96,8%), DDT e metabólitos (91,3%) endrin (91,3%) e dieldrin (70,6%) foram os compostos mais freqüentes nas amostras pesquisadas."
Barreto, Inomata & Lemes, 1992	Gordura de frango, obtidas de frigoríficos localizados nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Santa Catarina e Paraná	"Cento e treze amostras de gordura de frango obtidas em frigoríficos (...) foram analisadas no período de 1988 a 1991, quanto aos níveis de resíduos de pesticidas organoclorados. Foram detectados HCH total em 46,9%, HCB em 3,5%, dieldrin em 43,3% e DDT total em 26,5% e as medianas diminufram ou permaneceram constantes no período citado."
Mello, 1999	Leite de vaca, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias - RJ	"A principal rota de exposição humana a pesticidas organoclorados é através dos alimentos, sendo o leite a fonte mais importante de contaminação. O leite acumula resíduos de organoclorados na sua fração gordurosa e é considerado como um indicador adequado para subsidiar uma avaliação da exposição a estes compostos. (...) As amostras de leite de vaca apresentaram contaminações significantes de B-HCH, que é o isômero do HCH mais estável e com maior acúmulo em organismos vivos."

De um modo geral, nos países industrializados, tem-se observado uma tendência de declínio na ingestão diária de HCH pelo ser humano, quando se comparam as décadas de 70, 80 e 90 (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

Pode, também, ocorrer a *absorção pela pele*, quando da aplicação de loções, cremes e líquidos contendo HCH, para combate da escabiose (sarna) e de outras ectoparasitoses, como a pediculose (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995).

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DA EXPOSIÇÃO HUMANA

A avaliação biológica da exposição humana ao HCH, assim como às substâncias cloradas em geral, pode ser feita pela determinação dessas substâncias químicas em distintos meios biológicos. O *sangue* (determinação no soro) constitui o meio biológico de mais fácil obtenção, constituindo-se, portanto, o teor sangüíneo de HCH num marcador biológico muito utilizado, ainda que não o mais apropriado em termos da cinética e metabolismo dos clorados no organismo. O *tecido adiposo* (gordura) constitui-se, do ponto de vista de Toxicologia Analítica, no meio biológico mais apropriado para detectar teores de substâncias cloradas, determinação esta que esbarra em óbvias questões práticas e éticas para sua obtenção. De um modo geral, os estudos desse marcador biológico vêm sendo realizados ou a partir de fragmentos de gordura obtidos em cirurgias, ou obtidos em autópsias. Não se admite, em condições normais, a realização de biópsia exclusivamente para a obtenção de material para esse tipo de análise. Outros tecidos humanos podem ser analisados com essa finalidade, destacando-se o *tecido hepático* (fígado), tanto pela bioconcentração de clorados nesse tecido, como por se constituir o fígado um dos órgãos-alvo mais importantes no espectro de efeitos adversos sobre a saúde humana. Por último, o *leite materno* tem sido utilizado como meio biológico para a determinação de resíduos clorados em geral – incluindo o HCH – tanto pela facilidade de sua obtenção, pelo teor de gordura em sua composição (e, portanto, concentração de clorados), como pela possibilidade de se tornar veículo precoce de fornecimento dessas moléculas tóxicas ao ser humano recém-nascido.

Assim, em relação ao *sangue*, inúmeros estudos populacionais realizados no mundo inteiro demonstraram a presença de HCH em pessoas não-ocupacionalmente expostas (“população geral”), em concentrações da ordem de 0,1 a 0,2 ?g/l (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995).

Nos Estados Unidos, por exemplo, foram encontrados níveis detectáveis de -HCH em 13,9% de 6.252 amostras de sangue coletadas da população geral, na faixa etária de 17 a 74 anos (média de 1,7 ?g/l, variando de 1,0 a 28,0 ?g/l). A prevalência de encontro de HCH no sangue variou segundo a idade, de 3,2 a 26,8%, com tendência a ser mais elevada com o aumento da idade (Murphy & Harvey, 1985).

No Brasil, já há muitos anos, vários estudos vêm sendo feitos para investigar a presença e o teor de resíduos clorados no *sangue* (soro) de distintos grupos populacionais, estudos esses que, em sua maioria, incluem a pesquisa de HCH. Destacam-se, entre estes estudos, os realizados na população geral da cidade de São Paulo (Fernícola & Azevedo, 1982; Minelli & Ribeiro, 1996); em adultos não ocupacionalmente expostos, Belo Horizonte – MG (Oliveira, Soares & Silva, 1987); em crianças de 1 a 10 anos, em Cubatão – SP (Santos Filho e cols., 1993); em trabalhadores de empresas de aplicação de inseticidas no interior de domicílios e escritórios (Lara, Barretto & Varela-Garcia, 1981); em trabalhadores do cultivo de cacau, no sul da Bahia (Carvalho, 1987; 1991; Carvalho, Berbert & Rocha, 1989); em trabalhadores de Saúde Pública, aplicadores de inseticidas para o combate de vetores (Almeida, 1972; Carvalho, 1987; Carvalho, Berbert & Rocha, 1988b; Franklin & Peixoto, 1988; Carvalho, 1991; Gonçalves, 1991; Minelli & Ribeiro, 1996); em moradores de casas rociadas (Lara, Barretto & Inomata, 1987); em agricultores no Estado do Rio de Janeiro (Paumgartten e cols., 1998), e em moradores da Cidade dos Meninos, Duque de Caxias – RJ (Oliveira, Brilhante, Moreira & Miranda, 1995), entre outros. A Tabela 2 resume alguns desses achados.

TABELA 2 – PRESENÇA DE HCH EM SORO HUMANO, NO BRASIL, SEGUNDO ESTUDOS SELECIONADOS

AUTOR (ANO)	POPULAÇÃO ESTUDADA	SÍNTSE DO PRINCIPAIS ACHADOS
Fernicola & Azevedo, 1982	Quarenta e duas pessoas da população geral de São Paulo, não expostas ocupacionalmente.	Valor médio encontrado para teor de β -HCH no sangue (soro): 7,3 $\mu\text{g/l}$ (segundo informado na Tabela 5 do trabalho de Paumgartten e cols., 1998).
Oliveira, Soares & Silva, 1987	"Trinta amostras de sangue foram coletadas de indivíduos da Faculdade de Farmácia da UFMG e analisadas para determinação dos níveis residuais séricos de inseticidas organoclorados. Todas, provenientes de indivíduos sem qualquer exposição ocupacional a estes compostos."	"Todas as amostras analisadas evidenciaram a presença do pp'-DDE, principal metabólito do DDT, diclorodifeniltricloroetano, encontrado no sangue, numa concentração que variou de 0,32 a 6,95 mg/dl e β -HCH (isômero β do hexaclorociclohexano) em 33% das mesmas, numa concentração que variou de 0,21 a 0,85 mg/dl , sendo que, em apenas 10%, evidenciou-se a presença do α -HCH (isômero α do hexaclorociclohexano) numa concentração de 0,07 a 0,09 mg/dl ."
Santos Filho e cols., 1993	"estudo em seis bairros do Município de Cubatão, SP, situados às margens dos principais rios do município, com uma amostragem de 251 crianças de 1 a 10 anos de idade."	"Foram verificadas as concentrações sanguíneas de praguicidas organoclorados em 242 crianças, sendo que 73 crianças (30%) apresentaram concentrações de pp'-DDE ($\bar{x} = 0,85 \pm 2,13 \mu\text{g/l}$), e em 47 crianças (19 %) foi encontrado HCH total ($\bar{x} = 0,28 \pm 0,79 \mu\text{g/l}$)."
Carvalho, Berbert & Rocha, 1988b	"...soro de trabalhadores com diferentes períodos de exposição ocupacional ao DDT em Campanhas de Saúde Pública", no Estado da Bahia.	"Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) nos níveis séricos de pp'-DDE e pp'-DDT entre os grupos expostos e o grupo de controle. O pp'-DDD e o pp'-DDT foram encontrados em todos os grupos expostos e não foram detectados no grupo controle. Não se verificaram, entretanto, diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) nos níveis sanguíneos dos isômeros do hexaclorociclohexano (HCH) entre tais grupos, denotando uma exposição ambiental ao HCH."
Carvalho, Berbert & Rocha, 1989.	"...foram selecionados aleatoriamente 51 aplicadores de BHC a 1,5% na lavoura cacauícola no Sul da Bahia, divididos em sete grupos, e realizadas determinações bioquímicas, hematológicas e séricas dos inseticidas organoclorados antes e após o polvilhamento de dois, três e quatro dias após períodos de afastamento da exposição ocupacional de 1, 2 e 6 meses, respectivamente."	"Os resultados revelaram que os indivíduos do grupo-controle, sem história de exposição direta a praguicidas, apresentaram pp'-DDE, um ou mais dos isômeros alfa, gama ou beta do HCH; três possuíram pp'-DDT e, em apenas dois deles, foi encontrado o heptacloro epóxido. Nos trabalhadores expostos ao BHC, foi observada uma estreita relação entre a intensidade da exposição e os níveis séricos dos isômeros do HCH que revelaram a seguinte ordem de acumulação: beta > alfa > gama > delta."
Carvalho, 1991	"127 pessoas da área, todas do sexo masculino, entre 15 e 52 anos de idade, separadas em oito grupos, a saber: três grupos constituídos de pessoas cuja ocupação as expunha ao BHC a 1,5 percentagem, ou seja, hexaclorociclo-hexano (HCH) técnico; dois grupos formados por indivíduos que tinham contato ocasional com os produtos ou trabalhavam em áreas próximas aquelas onde os mesmos eram empregados; dois grupos formados por aplicadores de DDT e o último, o grupo-controle, foi formado por 50 indivíduos que não tinham antecedentes de exposição ocupacional a inseticidas." (Sul da Bahia)	Médias dos teores de β -HCH encontrados nos distintos subgrupos*: 6 trabalhadores agrícolas: 20,2 $\mu\text{g/dl}$; 7 trabalhadores agrícolas: 86,7 $\mu\text{g/dl}$; 6 trabalhadores agrícolas: 84,0 $\mu\text{g/dl}$; 10 trabalhadores agrícolas: 3,7 $\mu\text{g/dl}$; 19 trabalhadores agrícolas: 8,0 $\mu\text{g/dl}$; 15 trabalhadores de controle de vetores: 6,0 $\mu\text{g/dl}$; 14 trabalhadores de controle de vetores: 13,8 $\mu\text{g/dl}$. *Valores obtidos do sumário de Paumgartten e cols., 1998.

Franklin & Peixoto, 1988	"... foram analisados os sangues de 106 guardas da SUCAM – Superintendência de Campanhas de Saúde Pública."	"90,6% individuos apresentaram alfa-HCH; 74,5% gama-HCH; 100% apresentaram beta-HCH e 79,2% delta HCH. De acordo com os parâmetros estabelecidos pelo Ministério do Trabalho, 42,5% dos guardas apresentaram níveis normais de lindano (isômero gama-HCH), 56,6% níveis acima do normal e 0,9% acima do limite de tolerância biológica."
Gonçalves, 1991	"Foram selecionados 29 trabalhadores da SUCEN de São José do Rio Preto – SP e 20 trabalhadores de outros órgãos públicos desse município; homogeneizados por critérios epidemiológicos."	"Os teores de DDT e BHC foram maiores no grupo exposto em relação ao controle."
Lara, Barretto & Inomata, 1987	"... 51 amostras de sangue de moradores numa área onde a doença de Chagas é controlada pela pulverização das casas com hexacloro-ciclohexano (HCH) para eliminar insetos vetores. Foram coletadas 28 amostras de sangue de pessoas cujas casas foram tratadas com HCH (grupo 1) e 23 de moradores em casas não tratadas (grupo 2)."	"Os resultados encontrados mostraram diferença significativa entre os dois grupos. No grupo 1, os níveis de HCH variaram de 1 a 35 mg/dl (ppb), com mediana de 10mg/dl (ppb) e, no grupo 2, variaram de < 1mg/dl a 5mg/dl, com mediana de 1mg/dl. Foram detectados pp'-DDE em 100% das amostras e dieldrin em 43,1% das mesmas."
Oliveira, Brilhante, Moreira & Miranda, 1995.	Cidade dos Meninos, Duque de Caxias – RJ	"Amostras de sangue coletadas em moradores da área mostraram níveis de contaminação humana pelo isômero beta elevados. As maiores concentrações (isômero beta) foram encontradas nas pessoas vivendo dentro de um raio de 100 m em torno dos escombros da fábrica."
Minelli & Ribeiro, 1996	População geral, São Paulo. Aplicadores de inseticidas para controle de vetores, São Paulo.	Valores médios de β -HCH encontrados nos subgrupos*: 16 pessoas da população geral, não expostas ocupacionalmente: 3,4 μ g/l; 26 trabalhadores de controle de vetores: 32,0 μ g/l. *Dados obtidos a partir da Tabela 5 do trabalho de Paumgartten e cols. (1998).
Paumgartten e cols., 1998.	26 agricultores voluntários (24 homens e duas mulheres), do Estado do Rio de Janeiro, entre 17 e 60 anos.	"O pp'-DDE foi detectado em 16 das 26 amostras, mas em apenas três delas os níveis de pp'-DDE excederam 1,4 μ g/l (...). O β -HCH foi encontrado em seis (23,1%) das 26 amostras. Em uma das amostras, o β -HCH não excedeu a 1,4 μ g/l, mas, nas restantes, as concentrações variaram de 1,4 a 5,3 μ g/l. A percentagem de amostras positivas para pp'-DDE aumentou do grupo mais jovem para o mais velho. Uma tendência semelhante foi observada para a contaminação por β -HCH. O dieldrin foi encontrado em apenas uma das amostras. Nenhum outro resíduo de pesticidas organoclorados foi encontrado nas amostras. As concentrações de pesticidas organoclorados encontradas nos agricultores são compatíveis aos níveis sanguíneos relatados para a população não exposta ocupacionalmente no Brasil e em outros países."

Em tecido adiposo, as concentrações de HCH, em populações de vários países, variam de 0,1 a 0,2 mg/kg (medido na base de gordura). De fato, o HCH e outras substâncias químicas cloradas, por sua lipofilidade, depositam-se preferencialmente no tecido adiposo, isto é, na gordura. Portanto, a quantidade de HCH ou de outros clorados neste tecido será função, entre outras variáveis, do tempo de exposição (horas, dias, semanas, meses, anos) e da quantidade ingerida, inalada ou penetrada pela pele. Normalmente há um certo “gradiente” entre o teor ou concentração de HCH (tal como outras moléculas cloradas) no tecido adiposo e no sangue, gradiente que já foi estimado em valores da ordem de 150, 200 e até 300. Em outras palavras: o HCH (como o DDT, HCB, endrin, aldrin e outros clorados) concentra-se mais no tecido adiposo que no sangue, mantendo um equilíbrio dinâmico em proporções próximas a 300:1. Assim, há um certo consenso de que os teores de resíduos clorados no tecido adiposo (obtidos em biópsias intracirúrgicas ou em autópsias) poderiam servir como “bioindicador” ou “indicador biológico” da exposição humana de médio e longo prazos, a essas substâncias químicas (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Van Ert & Sullivan Jr., 1992; Gallelli, Mangini & Gerbino, 1995; Lordo, Dinh & Schwemberger, 1996).

Com efeito, em tecidos obtidos de autópsias realizadas entre 1970 e 1975, nos Estados Unidos, teores de ?-HCH foram detectados em mais de 90% das amostras de tecido adiposo, em concentrações de 300 ppb (ATSDR, 1989). O inquérito populacional de tecido adiposo, nos Estados Unidos (*National Human Adipose Tissue Survey*), realizado em 1982, demonstrou a presença de ?-HCH em 87% das amostras coletadas, variando os teores entre 19 e 570 ng/g de tecido (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995). Apesar da tendência de declínio dos valores das médias de concentração de HCH no tecido adiposo humano, nos EUA, ainda recentemente estimava-se ser possível detectar a presença dessa substância química clorada em cerca de 100% das pessoas da população geral, isto é, não-ocupacionalmente expostas (Van Ert & Sullivan Jr., 1992; Lordo, Dinh & Schwemberger, 1996).

No leite materno, as médias de concentração de HCH têm sido em faixas muito inferiores, geralmente entre 0,001 a 0,1 mg/kg (em base de gordura), notando-se, também, uma tendência de declínio no decorrer dos anos. Há um certo consenso de que o teor de substâncias cloradas na gordura do leite humano, de origem materna, poderia ser um interessante “bioindicador” ou “indicador biológico” da exposição humana a essas substâncias químicas, nelas incluídas o HCH (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d; Furst, Furst & Wilmers, 1994).

Nos Estados Unidos, encontraram-se HCH no leite materno, em cerca de 82% das amostras colhidas, com uma concentração média de 81 ppb, dentro de um amplo espectro de 0 a 480 ppb (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995).

No Brasil, já há muitos anos, vários estudos vêm sendo realizados para investigar a presença e o teor de resíduos clorados no leite materno, a maioria dos quais inclui a pesquisa de HCH. Entre os estudos mais recentemente publicados, destacam-se os realizados em Londrina – PR (Vannuchi, Antunes & Pinotti, 1992); em Samaritá, São Vicente – SP, junto a área poluída por organoclorados (Silva, Barreto, Lemes e Kassumi, 1997); em Cuiabá – MT (Oliveira & Dores, 1998); em Cidade dos Meninos, Duque de Caxias-RJ (Mello, 1999), entre outros. A Tabela 3 resume alguns desses achados.

TABELA 3 – PRESENÇA DE HCH NO LEITE MATERNO, NO BRASIL, SEGUNDO ESTUDOS RECENTES SELECIONADOS

AUTOR (ANO)	LOCALIZAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO	SÍNTESE DOS ACHADOS
Vannuchi, Antunes & Pinotti, 1992	Londrina – PR “...foram coletadas 30 amostras de leite de puérperas que deram a luz no Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, durante o período de agosto a novembro de 1987. A população foi dividida em dois grupos: um grupo de 15 mães primíparas e outro de 15 não-prímiparas. Foram escolhidas mães que residiam no Município de Londrina, há pelo menos um ano.”	“Todas as amostras apresentaram resíduos de pp'-DDT, pp'-DDE e B-HCH, sendo que o pp'-DDE e o B-HCH foram encontrados em 100 % das amostras analisadas, e o pp'-DDT em 43,3 % das amostras. O valor médio encontrado para o DDT total (pp'-DDT+ pp'-DDE) foi de 0,142 mg/kg de leite materno, indicando que as crianças em peata estariam ingerindo em média 2,84 vezes o Limite Máximo de Resíduos (LMR) de DDT permitido pela FAO/OMS e legislação brasileira. Em relação a Ingestão Diária Aceitável (IDA), estas crianças estariam consumindo por quilograma de peso corporal em torno de 4,84 vezes acima da IDA estabelecida pela FAO/OMS.”
Silva, Barreto, Lemes & Kusumi, 1997	São Vicente – SP “Estudo transversal controlado, tendo por objetivo sugerir possíveis indicadores de exposição, foi realizado em mulheres expostas a resíduos químicos organoclorados provenientes de indústria química e depositados em lavoura próxima às áreas habitadas de Samaritá, Município de São Vicente. Coletaram-se e analisaram-se 40 amostras de leite materno e soro sanguíneo, sendo 23 de mulheres de Samaritá e 17 de mulheres não expostas (controle)...”	“As amostras foram analisadas para determinação de resíduos de pesticidas organoclorados, tendo sido utilizados os níveis de hexaclorobenzeno (HCB), o mais importante contaminante do local, para comparar as diferenças entre a população exposta e não-exposta. Hexaclorobenzeno não foi encontrado em nenhuma das amostras de soro sanguíneo, embora tenha sido detectado em 20 amostras de leite humano, 14 em Samaritá e em 6 da população controle. Encontrou-se HCH (alfa, beta, gama) e DDT (pp'-DDE, pp'-DDT, op' e pp'-DDT) em 90% e 100% das amostras de leite, respectivamente, e DDT em 42,5% das de soro sanguíneo(...). O leite materno demonstrou maior sensibilidade para se detectar a presença de organoclorados ambientais, já que mulheres que tiveram níveis elevados dos mesmos no leite, não apresentaram níveis detectáveis no sangue e, quando isso ocorreu, foi em níveis significativamente inferiores, como no caso do DDT.”
Oliveira & Dores, 1998	Cuiabá – MT “...o grupo foi composto por 32 doadoras voluntárias que se encontravam no 3. ^º e 4. ^º dia pós-parto.”	“Observou-se que 100% das amostras estavam contaminadas com pp'-DDE (média = 0,095 µg/ml) e lindano (média = 0,002 µg/ml); 96,9% com pp'-DDT (média = 0,022 µg/ml); 12,5% com heptacloro e 9,4% com aldrin. Em 65,6% das amostras, os níveis de DDT total foram superiores ao Limite de Resíduo Estranho (LRE) recomendado pela OMS para o leite de vaca. Observou-se influência significativa ($p<0,01$) da zona de residência sobre os níveis de DDT total encontrados no leite materno, sugerindo o uso deste produto na área rural de Mato Grosso.”
Mello, 1999	Cidade dos Meninos, Duque de Caxias – RJ	“A contaminação das amostras de leite materno foi altamente significativa para o B-HCH, atingindo valores de ingestão diária estimada de até 20 vezes o valor da Ingestão Diária Aceitável (IDA). O DDT não ultrapassou o valor da IDA. A maior contaminação das amostras de leite materno, em relação às amostras de leite de vaca, pode ser atribuída ao processo de biomagnificação na cadeia trófica.”
Paumgartten e cols., 2000	40 mulheres de área urbana do Rio de Janeiro, na idade de 15 a 38 anos	“Os resultados mostraram uma concentração equivalente a dioxina de 8,1 pg I-TEq/g gordura no leite. Os níveis de outros compostos clorados (micro-gramas por grama de gordura de leite) foram: PCBs (total), 0,15; alfa-HCH, 0,001; beta-HCH, 0,27; gama-HCH, 0,005; HCB, 0,012; DDT (total), 1,7; dieldrin, 0,023; e cis-heptacloropéxido, 0,008. Esses resultados sugerem que a contaminação de base (<i>background contamination</i>) por PCDD/Fs, PCBs e HCB, no Rio de Janeiro, é mais baixa do que a geralmente encontrada em países industrializados.”

Em relação ao *figado*, o gradiente tem sido descrito entre 5,3 a 9,6, já para o cérebro, 4 a 6,5, sempre em relação ao sangue (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

A *biotransformação* (“*metabolização*”) do HCH dá-se, principalmente, no *figado*, mediante quatro reações enzimáticas: desidrogenação a gama-HCH, desidrocloração a gama-PCCH, descloração a gama-TCCH e hidroxilação a hexaclorociclohexanol. Os produtos finais da biotransformação são compostos di-, tri-, tetra-, penta- e hexaclorados (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

A *eliminação* do HCH faz-se pela excreção urinária dos produtos finais da biotransformação, em forma livre ou conjugada com ácido glicurônico, ácido sulfúrico e N-acetilcisteína, excreção que pode durar dias, semanas, meses ou anos, dependendo basicamente dos seguintes fatores: a) quantidade ou teor de HCH depositado no organismo; b) integridade do sistema excretor renal; c) continuação ou não da exposição e penetração no organismo; d) “dinâmica” do tecido adiposo, isto é, ganhos de peso, emagrecimento e mobilização de gorduras e dos resíduos nela armazenados (World Health Organization, 1991d; Jung e cols., 1997).

IV. EFEITOS SOBRE A SAÚDE HUMANA EM EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS DECORRENTES DA SÍNTSESE, FORMULAÇÃO OU APLICAÇÃO DO HCH

Nas situações de exposição direta a vapores de HCH, como em ambientes de trabalho fechados, ou após aplicações de HCH em paredes, plantas, animais, etc., tanto o *lindano* como os isômeros do HCH, alfa, beta e delta, podem causar irritação das vias respiratórias altas (nariz e garganta); irritação pulmonar; alterações cardíacas; alterações sanguíneas (anemia); efeitos sobre a pele (irritação e prurido) e convulsões (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995).

A observação desses efeitos tem sido feita em trabalhadores que inalam grandes quantidades, na fabricação ou em aplicações, de HCH na agricultura e no rociamento de domicílios, como também em circunstâncias acidentais ou intencionais, seja por inalação ou por ingestão. Nessas circunstâncias, relativamente raras, pode ocorrer a morte. Alguns estudos de toxicidade aguda e de curta duração na espécie humana indicam que uma dose aproximada de 1,0 mg/kg de peso corporal não produz intoxicação. No entanto, com uma dose de 15-17 mg/kg de peso corporal, observam-se sintomas de intoxicação grave (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995; World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d).

Sobre os efeitos da exposição ocupacional ao *lindano*, o documento do Programa Internacional de Segurança das Substâncias Químicas (IPCS) conclui suas 208 páginas da revisão feita em 1991, nos seguintes termos:

“apesar do uso generalizado [do HCH], durante mais de 40 anos, há notificação de apenas poucos casos de intoxicação de natureza ocupacional. Nos trabalhadores expostos durante longos períodos, na fabricação ou na aplicação de lindano, o único sintoma observado foi uma maior atividade das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. Não há provas de relação, sugeridas em outras publicações, entre a exposição ao lindano e o aparecimento de anomalias hematológicas” (World Health Organization, 1991d).

Por sua vez, sobre os efeitos da exposição ocupacional ao *alfa- e beta-hexaclociclohexanos* o documento do IPCS, produzido em 1991, conclui suas 170 páginas com um resumo de três linhas, onde se utilizam as seguintes palavras:

“Se se observam as precauções recomendadas para reduzir ao mínimo a exposição das pessoas que trabalham na fabricação do Lindano, o alfa- e beta-HCH não significarão risco para a saúde dos trabalhadores” (World Health Organization, 1991c).

Estudos realizados no Brasil, com grupos ocupacionalmente expostos ao HCH, mostram que nas exposições ocupacionais de médio e longo prazo, em concentrações insuficientes para causar quadros agudos de irritação respiratória, dérmica ou gástrica, podem, de fato, ocorrer alterações da função hepática, avaliadas pela elevação das transaminases (TGP e TGO), pela fosfatase alcalina e pela albumina, com elevações mais acentuadas nos indivíduos com mais elevada exposição, demonstrando assim uma relação dose-resposta importante para esse tipo de dano (Carvalho, Berbert & Rocha, 1989).

Nos trabalhadores com exposição mais elevada, Carvalho, Berbert & Rocha (1989) constataram, também, alterações hematológicas, destacando-se uma leucocitose com neutrofilia e linfocitopenia.

O estudo realizado com trabalhadores da Superintendência de Controle das Endemias (SUCEN), em São Paulo, “cronicamente expostos” ao HCH e DDT, levou o médico Francisco Gonçalves a concluir, em sua Dissertação de Mestrado, que:

“há desinformação dos riscos de exposição ocupacional aos inseticidas e falta de fornecimento e uso de equipamento de proteção no trabalho. Em relação à exposição aos inseticidas, não foi encontrado um quadro clínico específico de intoxicação, o mesmo observado no exame neurológico e eletroencefalográfico. Também não foram observadas diferenças significativas nos exames hematológicos e bioquímicos de sangue. Os teores de DDT e BHC foram maiores no grupo exposto em relação ao controle. O exame citogenético revelou freqüências aumentadas de certos tipos de aberrações cromossômicas estruturais, no grupo exposto em relação ao controle. Concluímos ser necessária a implantação de um Programa de Saúde do Trabalhador, com longo tempo de seguimento clínico e laboratorial, para os trabalhadores expostos ocupacionalmente a inseticidas” (Gonçalves, 1991, grifo introduzido).

Nas exposições ocupacionais (inalatórias), tanto a Agência de Administração da Saúde e Segurança Ocupacional (OSHA), como o Instituto Nacional de Saúde e Segurança Ocupacional (NIOSH), e a Conferência Americana dos Higienistas Industriais Governamentais (ACGIH), dos Estados Unidos, fixaram em 0,5 mg/m³ de ar, respectivamente o Limite de Exposição Permitido (PEL), o Limite de Exposição Recomendado por Razões de Saúde (REL) e o Limite de Tolerância (TLV) do hexaclorociclohexano, sempre para oito horas de exposição diária, 40 horas semanais.

V. EFEITOS SOBRE A SAÚDE HUMANA EM EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS (NÃO-Ocupacionais)

A literatura científica compulsada, quer a acumulada até 1991 e revisada pelo Programa Internacional de Segurança das Substâncias Químicas Tóxicas – IPCS – das Unidas (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d); a acumulada até 1995 e revisada pela Agência Para Substâncias Químicas Tóxicas e Registro de Doenças, dos Estados Unidos, (Agency for Toxic Substances And Disease Registry, 1989; 1995); a acumulada até fevereiro de 2001, e revisada pela Agência de Proteção Ambiental (EPA), dos Estados Unidos (Environmental Protection Agency, 2001), como a pesquisada nas bases de dados *Medline* e *Lilacs*, até março de 2001, traz algumas centenas de trabalhos científicos experimentais, realizados *in vivo* e *in vitro*, alguns escassos informes de casos clínicos de intoxicações agudas, e ainda mais escassos estudos epidemiológicos capazes de construir um relativo consenso sobre os efeitos, de médio e longo prazos, da exposição “ambiental” ao *hexaclorociclohexano*. Quando o faz, aborda exposições acumuladas no correr do tempo, principalmente de “fontes de base” (*background contamination*), geralmente representadas pela ingestão de resíduos clorados em alimentos de origem animal.

No caso particular de interesse deste documento, isto é, de exposições ambientais em fontes fixas, por poluição do solo, água e, eventualmente, alimentos de origem vegetal ou animal oriundos de área poluída – especificamente as condições descritas no “caso Cidade dos Meninos” (Oliveira, 1994; Oliveira, Brilhante, Moreira & Miranda, 1995; Bastos, 1999) – não se encontra similar na literatura científica internacional e nacional.

No Brasil, as condições mais parecidas, embora com outra molécula clorada – o *hexaclorobenzeno* (HCB) – ocorridas na Baixada Santista, ainda não permitiram formar um consenso mais sólido sobre os eventuais efeitos adversos sobre a saúde humana em expostos ambientalmente, isto é, não ocupacionalmente, constituindo-se os trabalhos de Santos Filho e cols. (1993) e de Silva, Barreto, Lemes & Kussumi (1997), nos únicos informes publicados, mas inteiramente voltados à avaliação biológica da exposição, e não à pesquisa de efeitos adversos sobre a saúde. A Tese de Doutorado de Augusto Freitas (1995) constitui exceção, mas aborda tão-somente efeitos da exposição ocupacional em trabalhadores da indústria química responsável pela poluição ambiental, localizada em Cubatão – SP, poluição que se estendeu a outras áreas da Baixada Santista, graças à deposição indevida de resíduos clorados, em múltiplos sites, atualmente próximos a moradias de pessoas.

Com esta breve introdução e visão panorâmica do estado atual do conhecimento em matéria de efeitos adversos sobre a saúde humana, decorrentes da exposição de médio e longo prazos ao HCH (e provavelmente também ao DDT e outros resíduos clorados), tentaremos resumir, a seguir, os principais ângulos em que esta matéria tem sido abordada na literatura científica, e que, portanto, mereceriam ser mais aprofundados e seguidos no espírito do “princípio da precaução” (Augusto & Freitas, 1998) e com estratégias da “vigilância da saúde”, no caso em tela.

Nessa direção, a Tabela 4 tenta resumir o estado atual do conhecimento sobre os principais “desfechos” (*endpoints*) apontados pela literatura científica internacional e brasileira, como decorrentes da exposição ambiental ao HCH e, quase sempre, a outras substâncias químicas cloradas, da família dos “pesticidas”, “praguicidas” ou “agrotóxicos” clorados, e seus resíduos ou produtos de degradação.

TABELA 4 – QUADRO SINÓPTICO DO ESTADO ATUAL DO CONHECIMENTO SOBRE OS PRINCIPAIS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AMBIENTAL AO HEXACLOROCICLOHEXANO (HCH) SOBRE A SAÚDE HUMANA, SEGUNDO A LITERATURA CIENTÍFICA ATUALIZADA ATÉ MARÇO DE 2001.

TIPO OU LOCALIZAÇÃO DO EFEITO SOBRE A SAÚDE	SÍNTSE DO CONHECIMENTO ATUAL	OBSERVAÇÃO
EFEITOS AGUDOS OU DE CURTO PRAZO	<ul style="list-style-type: none"> • "A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o lindano grau tóxico como "moderadamente perigoso", em uso normal, com base em sua Dose Letal ₅₀ de 88 mg/kg" (World Health Organization, 1991d). • "Algumas pessoas que ingerem grandes quantidades de HCH têm convulsões e podem morrer. Algumas pessoas que foram expostas a grandes quantidades de HCH ou o utilizam freqüentemente, têm alterações sanguíneas e convulsões. Algumas pessoas que respiraram ar contaminado em ambientes de trabalho, durante a produção de pesticidas, tiveram distúrbios sanguíneos, mal-estar, cefaléia e alterações dos níveis de hormônios sexuais" (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1995. Grifos originais). • "Exposição aguda por inalação de lindano no ser humano tem resultado em irritação do nariz e garganta, efeitos sobre o sangue (anemia), e efeitos sobre a pele (prurido e eritema). Os mais importantes efeitos da exposição oral a lindano são sobre o sistema nervoso, manifestados por convulsões. Efeitos cardiológicos, gastrintestinais e musculoesqueléticos também têm sido notificados. Estudos experimentais em animais, com exposição oral, têm mostrado efeitos sobre o fígado, rim, sistema imune e sistema nervoso. Testes em animais, para avaliação dos efeitos da exposição de curto prazo, tais como testes para determinar a DL ₅₀, mostram que o lindano tem alta toxicidade aguda, em exposições orais" (Environmental Health Protection Agency, 2001). 	<ul style="list-style-type: none"> • Condições de exposição inhalatória, com penetração respiratória, em altas concentrações, correspondem a situações de exposição ocupacional, na síntese, formulação ou aplicação de HCH na agricultura ou em combate a vetores de malária ou doença de Chagas. Geralmente não correspondem a exposições "ambientais". • Condições de exposição oral, com penetração digestiva, em altas concentrações, geralmente são acidentais ou intencionais (suicídio), e não correspondem a exposições "ambientais" fora dessas circunstâncias. • Condições de exposição cutânea, com penetração dérmica, em altas concentrações, correspondem ao uso de loções ou shampoos para tratamento de doenças de pele provocadas por ectoparasitas (sarna, pedícnose, etc.), principalmente se houver solução de continuidade de pele e em crianças de baixa idade.
EFEITOS CRÔNICOS OU DE LONGO PRAZO, NÃO-NEOPLÁSICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Em ratos alimentados com dietas com teores de lindano equivalentes a 50 e a 250 mg/kg/dieta, durante 90 dias, foi observado aumento do peso do fígado, dos rins e da tireoide. A 250 mg/kg de dieta, foi observado <i>aumento da atividade das enzimas hepáticas</i>. Em ratos e por via digestiva, os níveis de efeitos não-observados (NOEL) foram estimados em 10 mg de lindano/kg de dieta, em um estudo, e 4 mg de lindano/kg de dieta, em outro estudo. Outros estudos experimentais mais antigos, também realizados em ratos e por administração gástrica de HCH, descreveram <i>aumento do peso do fígado, hipertrofia hepatocelular, degeneração gordurosa e, em alguns casos, necrose hepática</i> (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d). • "No ser humano, a exposição crônica a lindano por inalação tem sido associada com efeitos sobre o fígado, sangue, sistema nervoso, sistema cardiovascular e sistema imune. Em estudos experimentais realizados em animais, têm sido observado em exposições ao lindano, por via oral, efeitos sobre o sangue (redução do número de glóbulos vermelhos e de glóbulos brancos), efeitos sobre o sistema musculoesquelético, sistema imune, sistema nervoso, e sobre o fígado e o rim. A dose de referência para o lindano é de 0,0003 mg/kg/dia, baseada na toxicidade sobre o fígado e rim, em ratos" (Environmental Protection Agency, 2001). 	<ul style="list-style-type: none"> • Estas alterações hepáticas morfológicas e funcionais em trabalhadores expostos ao lindano foram também encontradas nos estudos nacionais antes referidos (Carvalho, 1991; Carvalho, Berbert & Rocinha, 1988a; Carvalho, Berbert & Rocinha, 1989; Gonçalves, 1991).
EFEITOS SOBRE A REPRODUÇÃO	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos experimentais de investigação de embriogenicidade e teratogenicidade, realizados em várias espécies animais (ratos, camundongos, cães, porcos, etc.), administrando lindano por via oral ou parenteral, não conseguiram demonstrar que o HCH tivesse propriedades teratogênicas. Contudo, com a administração de lindano por gavagem, em doses de 10 mg/kg de peso corporal, foram observados efeitos fetotóxicos e/ou efeitos tóxicos maternos. Deste estudo, determinou-se que o NOEL poderia ser 5 mg/kg de peso corporal (World Health Organization, 1991a; 1991b; 1991c; 1991d). • "Estudos realizados em animais mostram redução da capacidade reprodutiva, quando estes animais são alimentados com doses de HCH de moderadas a altas. Não sabemos se o HCH afeta a capacidade reprodutiva do ser humano ou se ele causa defeitos congênitos no ser humano" (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1995). • "Limitada informação é disponível sobre efeitos do HCH sobre a reprodução e sobre o desenvolvimento no ser humano. O único estudo disponível reportou níveis aumentados (não estatisticamente significantes) de hormônio estimulador do folículo (FSH) e redução dos níveis de testosterona em homens ocupacionalmente expostos ao lindano. Não é conhecido se essas alterações hormonais poderiam ou não resultar na diminuição da capacidade reprodutiva. Estudos realizados em animais reportaram efeitos sobre a reprodução, tais como redução do número de espermatozoides, aumento do peso testicular e alteração da espermatogênese, provocados pela exposição oral ao lindano. Não se encontraram trabalhos que reportem, em animais, a produção de efeitos sobre o desenvolvimento, tais como defeitos congênitos, associados à exposição oral ao lindano" (Environmental Protection Agency, 2001). 	<ul style="list-style-type: none"> • Atualização bibliográfica correspondente ao período de 1991 a 2001 mostrou, entre outros aspectos, a publicação de trabalhos que chamam a atenção ao possível efeito do lindano sobre o desenvolvimento fetal, traduzido por <i>baitco peso ao nascer</i>, observado em mães expostas a este praguicida clorado, entre outras substâncias químicas cloradas pesquisadas (Karmaus & Wolf, 1995). Por exemplo, trabalho realizado na Alemanha, por Schärle & Heinzel (1998), investiga a concentração de HCH no leite materno e sujeira, à luz de seus achados, que elevados níveis de HCB e de beta-HCH estariam associados ao baixo peso ao nascer de crianças do sexo feminino.

<p>CÂNCER OU NEOPLASIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Muitos inseticidas clorados orgânicos, persistentes no ambiente e cumulativos no tecido adiposo e no sangue, produzem tumores malignos primários do fígado – hepatomas – em certas linhagens de camundongos e às vezes também em ratos. Até o presente, não há evidências de que esses tumores possam ocorrer no homem. Entretanto, Radomski e cols. (...), em um estudo de 271 necropsias, encontraram teores significativamente altos de inseticidas organoclorados em <i>cães</i> de carcinomas de vários tecidos humanos. No trabalho de Thorpe & Walker (1973), o lindano ou gama-HHC é incluído como inseticida induzor de hepatomas em camundongos. Entretanto, estudos mais recentes, em camundongos e em ratos, efetuados com lindano de pureza muito maior, não fornecem qualquer evidência de indução de tumores por este inseticida" (Almeida, Mello, Pruga & Gaeta, 1980). • "A Agência Internacional Para Pesquisa em Câncer" (IARC) avaliou o hexaclorociclohexano e concluiu que existe suficiente evidência para a carcinogenicidade em animais de experiência, tanto para o HCH grau técnico, quanto para o isômero alfa; para os isômeros beta e gama, tal evidência foi considerada limitada. Considera-se como inadequada qualquer evidência de sua carcinogenicidade no ser humano. Os hexaclorociclohexanos foram, portanto, classificados no grupo 2B, isto é, possivelmente carcinogênicos para o ser humano" (World Health Organization, 1991d). • "O Departamento de Saúde e Serviços Humanos [dos Estados Unidos] determinou que <i>o HCH pode ser razoavelmente antecipado como sendo um carcinógeno</i>. Câncer de fígado tem sido observado em estudos de laboratório com roedores que comem ("ata") alfa-, beta-, gama-HCH, ou HCH grau técnico, por um longo período de tempo" (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1995. Grifo introduzido). • "As investigações epidemiológicas sobre câncer ambiental permanecem, com raras exceções, inconclusivas. (...) Os achados de seis estudos epidemiológicos recentes que analisaram a associação entre compostos organoclorados e câncer de mama foram revistas, considerando os problemas de se medir a exposição ambiental por meio de marcadores biológicos. <i>A evidência epidemiológica com base nesses estudos não indica risco de câncer de mama relacionado a organoclorados</i>" (Mendonça, 1998. Grifo introduzido). • "Não há estudos disponíveis que concernem efeitos carcinogênicos no ser humano ou em animais, causados por inalação de lindano. Em ratos e camundongos, em exposições orais, tem sido demonstrado que o lindano é carcinogênico hepático. A EPA considera o lindano como sendo um possível carcinogênico humano, o que o leva a ser classificado no Grupo B2/C da Classificação da EPA ("possible human carcinogen of low to medium carcinogenic hazard"). O Escritório da EPA de Padrões e Planejamento da Qualidade do Ar (EPAS's Office of Air Quality Planning and Standards) para fins de classificação na Seção 112(g) do Clean Air Act Amendments, fixou a categoria do lindano na categoria 'sem limite de tolerância' (<i>nonthreshold category</i>). (Environmental Protection Agency, 2001). 	<ul style="list-style-type: none"> • As localizações do câncer mais estudadas são do <i>fígado</i> (Desautelius e cols., 1999); <i>mama</i> (Steinmetz e cols., 1996; Gutierrez e cols., 1998; Hoyer e cols., 1998; Mendonça, 1998; Mendonça e cols., 1999; Zheng e cols., 1999; Demers e cols., 2000); e <i>sistema linfático e hematopoiético</i> (linfomas não Hodgkin e leucemia) (Diehl, Zahm, Hanning & Adami, 1997; Blair, Cantor & Zahm, 1998) (Brahams, 1994). Na atualização da literatura científica publicada entre 1991 e 2001, é perceptível esta prenegação, mais direcionada ao <i>câncer de mama</i>. • Vários estudos têm demonstrado a <i>ação estragênica</i> ou <i>semiestragênica</i> dos resíduos de alguns praguicidas organoclorados persistentes, e seu possível papel na gênese de tumores hormonalmente responsivos, tanto da <i>mama</i> quanto do <i>útero</i> (Mendonça, 1998; Mendonça e cols., 1999). • Entre estes trabalhos, destaca-se o de Steinmetz e cols. (1996), os quais sugerem um novo modelo explicativo – que denominam "não-clássico" – para explicar a gênese do tumor da mama que seria provocado pelos efeitos "<i>estrogen-like</i>" do HCH.
<p>OUTROS EFEITOS</p> <p>Joshi e cols. (1996) descreveram, em trabalhadores aplicadores de HCH, redução do colesterol sanguíneo, associada ao tempo de exposição, com diferença da população-controle estatisticamente significante e sem qualquer associação a morbidade.</p>	

VI. IDENTIFICAÇÃO DE ALGUMAS QUESTÕES CONTROVERSAS E DE LACUNAS DO CONHECIMENTO

Da exaustiva revisão bibliográfica realizada e das discussões sempre presentes, tanto em torno do “caso Cidade dos Meninos” em Duque de Caxias – RJ, quanto em torno do “caso Cubatão – SP” (que no seu componente extramuros guarda algumas semelhanças com o primeiro), bem como em muitas outras circunstâncias ocupacionais e/ou ambientais, no Brasil e no Exterior, muitas têm sido as questões ainda insuficientemente respondidas, quer pela sua notória complexidade, quer pela falta de experiência em condições similares e, finalmente, pela real insuficiência de conhecimento científico acumulado. São lacunas do conhecimento que estão para ser preenchidas.

Entre as muitas questões controversas e as respectivas lacunas do conhecimento, destacam-se algumas, seja por sua óbvia importância, seja por suas implicações em termos de Saúde Pública, a saber:

- Quais são os “valores de referência” para concentrações de HCH no sangue (soro) em populações brasileiras, urbanas e rurais, que podem servir de base para caracterizar níveis excessivos, de origem ocupacional e/ou “ambiental”?
- Qual é o “perfil epidemiológico” dos níveis de HCH no sangue (soro) da população brasileira, segundo características das pessoas, do lugar e do tempo? Qual a tendência temporal? Qual a distribuição geográfica?
- Qual é o significado clínico, toxicológico ou epidemiológico de concentrações sanguíneas de HCH eventualmente acima de algum “valor de referência” internacional ou nacional?
- Existe relação dose-efeito ou dose-resposta na exposição a pesticidas clorados (exemplo: HCH), observável em estudos no ser humano?
- Em caso positivo, que “efeitos” são esperados (devem ser pesquisados) a médio e longo prazos?
- Qual é o meio biológico mais adequado para corretamente avaliar a “dose absorvida” de HCH e/ou outros organoclorados?
- Quais são as principais fontes de exposição ambiental ao HCH nas condições brasileiras?
- Por que quase 100% das pessoas têm teores de HCH no sangue?
- Quais as substâncias químicas produzidas pela degradação natural de HCH no solo? São elas, nas condições brasileiras, mais tóxicas do que o HCH?
- No “caso Cidade dos Meninos” (como no “caso Cubatão”), qual a real contribuição das fontes de poluição identificadas, *vis-à-vis* a “carga total” (*total burden*) de substâncias químicas cloradas, de múltiplas e invisíveis fontes, geograficamente indeterminadas (ou indetermináveis)?
- No caso da questão anterior, como é sua complexidade modificada, pela introdução da variável “tempo”, num espectro temporal de 10, 20, 30, 40 anos ou mais?
- Qual a “dinâmica populacional”, geográfica e temporal das moléculas cloradas - se pudessem elas ser “marcadas” - considerando-se todas as formas potenciais de

exposição humana, e todas as vias de penetração no organismo (cutânea, digestiva e respiratória) e, ainda, considerando a persistência dos organoclorados nos meios naturais (ex: solo) e a biopersistência dos organoclorados na cadeia biológica?

- **Outras.**

VII. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A análise da literatura científica estrangeira e internacional, como da literatura científica brasileira, atualizadas até o início de 2001, permite formular as seguintes conclusões e recomendações (dirigidas ao Ministério da Saúde):

- As substâncias químicas organocloradas e especificamente o hexaclorociclohexano (HCH), em seus isômeros alfa-, beta-, gama- (lindano) e no seu “grau técnico”, ocupam lugar de destaque nas preocupações do mundo inteiro (como no Brasil), quer pela sua persistência no meio ambiente, quer pela sua biopersistência nos seres vivos, e principalmente, por seu potencial impacto para a saúde das populações.
- Com efeito, parece ter sido demonstrada a presença de resíduos organoclorados – incluindo especificamente o HCH – em meios biológicos (sangue, gordura do leite materno, tecido adiposo, etc.) em praticamente 100% das pessoas, em qualquer parte da Terra.
- De um modo geral, observa-se, principalmente em alguns países europeus e norte-americanos, uma tendência de progressiva redução dos níveis de organoclorados – incluindo especificamente o HCH – no organismo humano, medida pela concentração destes resíduos nos meios biológicos (sangue, gordura do leite materno, tecido adiposo, etc.).
- Essa tendência de progressivo declínio da concentração de resíduos organoclorados no organismo humano, de habitantes daqueles países, parece estar associada às proibições de fabricação e uso agrícola dos praguicidas organoclorados, iniciada nos anos 70, e progressivamente estendida no mundo.
- No Brasil, os trabalhos científicos disponíveis – ainda que numerosos e de boa qualidade – não são suficientes para delinejar de modo adequado uma tendência temporal de médio e longo prazo, dada a falta de sistematização de estudos populacionais amostralmente representativos e historicamente analisados. Os estudos disponíveis geralmente são geograficamente localizados, e abordam, em sua maioria, grupos populacionais específicos, com ênfase em exposições ocupacionais e exposições no entorno de áreas poluídas, ou em condições não-estrapoláveis.
- Por outro lado, no caso do Brasil, embora a proibição do uso agrícola dos praguicidas clorados já tenha cerca de 15 anos, o quadro tem características mais complexas, tendo em vista o uso extensivo que se fez de praguicidas clorados, para o combate de vetores de doenças infecciosas, em especial a malária e a doença de Chagas.
- Sobre os efeitos da exposição ambiental a substâncias químicas organocloradas – nominalmente o HCH – sobre a saúde humana, a literatura científica compulsada mostrou que eles devem ser analisados e interpretados segundo a natureza da exposição (ocupacional, terapêutica, ambiental), a via de penetração no organismo (respiratória, digestiva, dérmica), o tempo de exposição, a dose absorvida, e outras variáveis, tendo sido identificada a ocorrência de confusões conceituais e de freqüentes erros de interpretação.
- Do mesmo modo, observou-se uma grande variabilidade de achados em estudos experimentais realizados em animais, de distintas espécies, idades e condições, e grande diferença entre esses achados e o que ocorre no organismo humano, em condições reais.

- Corrigidas estas distorções, permanecem no centro das preocupações de saúde humana, os efeitos de médio e longo prazo, em especial os eventuais efeitos sobre o desenvolvimento fetal, os efeitos hormonais (organoclorados como disruptores hormonais), e as neoplasias malignas (ver Tabela 4).
- No caso das neoplasias malignas, até o momento os achados positivos resumem-se a espécies animais alimentadas com grandes quantidades de HCH, não existindo evidências idôneas, de natureza epidemiológica, que confirmem a carcinogencidade no ser humano. Contudo, por analogia com o que ocorre com outras substâncias químicas tóxicas, a sinalização experimental não pode ser olvidada ou abandonada, principalmente à luz do Princípio da Precaução e no contexto da Vigilância de Saúde.
- Estas observações aplicam-se especialmente para o câncer de mama, para os linfomas não-Hodgkin e, secundariamente, para o câncer de fígado, entre outras localizações e tipo de tumores malignos.
- Recomenda-se ao Ministério da Saúde uma discussão mais profunda, no curto e médio prazos, sobre questões como:
 - Fortalecimento e desenvolvimento de Centros de Registro de Câncer, integrados aos Sistemas de Vigilância, de Morbidade e de Mortalidade, com destaque para a introdução de informações de interesse ocupacional e ambiental.
 - Desenvolvimento ou fomento de estudos na direção da constituição de bancos de dados sobre resíduos organoclorados em tecido adiposo, obtido por biopsia intracirúrgica e em autópsias.
 - Desenvolvimento ou fomento de estudos na direção da constituição de bancos de dados sobre resíduos organoclorados em gordura de leite materno.
 - Ainda que tenham um espectro nacional abrangente, as recomendações constantes no item anterior deveriam ser prioritariamente implementadas no Estado do Rio de Janeiro, iniciando-se pela região Metropolitana do Rio de Janeiro (“Grande Rio”), tendo em vista o interesse do Ministério da Saúde em ampliar o conhecimento do problema dos organoclorados em Duque de Caxias, em função do “caso Cidade dos Meninos”.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. Hexachlorocyclo-hexane. ATSDR Public Health Statement, December 1989. Disponível em <<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/phs8914.html>>.

_____. Hexachlorocyclo-hexane. ATSDR Public Health Statement, September 1995.

ALMEIDA, W. F. Níveis sangüíneos de DDT em indivíduos profissionalmente expostos e em pessoas sem exposição direta a este inseticida no Brasil. São Paulo, 1972. Tese (Doutorado) – Faculdade de Saúde Pública, USP, São Paulo.

ALMEIDA, W. F.; MELLO, D.; PUGA, F. R. et al. Intoxicações profissionais por pesticidas. In: MENDES, R. (Ed.) Medicina do Trabalho: Doenças Profissionais. São Paulo: Sarvier, 1980. p. 511-69.

AUGUSTO, L. G. S. Exposição ocupacional a organoclorados em indústria química de Cubatão. Campinas, 1995. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Campinas, SP.

AUGUSTO, L. G. S.; FREITAS, C. M. O princípio da precaução no uso de indicadores de riscos químicos ambientais em saúde do trabalhador. Ciências de Saúde Coletiva, v. 3, n. 2, p. 85-95, 1998.

BARRETO, H. H. C.; INOMATA, O. N. K.; LEMES, V. R. R. Níveis de pesticidas organo-clorados em gordura de frango, 1988-1991. Revista do Instituto Adolfo Lutz; v. 52, n. 1/2, p. 97-100, 1992.

BASTOS, L. H. P. Investigação da contaminação do solo por organoclorados, na Cidade dos Meninos, em Duque de Caxias, Rio de Janeiro: avaliação dentro de um novo cenário, após adição de cal. Rio de Janeiro, 1999. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ, Rio de Janeiro.

BLAIR, A.; CANTOR, K. P.; ZAHM, S. H. Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide lindane. American Journal of Industrial Medicine, v. 33, n. 1, p. 82-7, 1998.

BRAHAMS, D. Lindane exposure and aplastic anaemia [news]. Lancet, v. 343, n. 8905, p. 1092, 1994.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Decreto 329, de 2 de setembro de 1985. Diário Oficial da União, 3 de setembro de 1985, Seção I, p. 12941.

CARVALHO, J. P. P.; NISHIKAWA, A. M.; ARANHA, S. et al. Resíduos de praguicidas organoclorados em gordura bovina. Biológico, v. 50, n. 2, p. 39-48, 1984.

CARVALHO, W. A. Estudo da exposição ocupacional e ambiental ao HCH (hexacloro-ciclohexano) e ao DDT (2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano) na região Sul do Estado da Bahia. 1987. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química da UFBa, Salvador.

_____. Fatores de risco relacionados com exposição ocupacional e ambiental a inseticidas organoclorados no Estado da Bahia, Brasil, 1985. Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana, v. 111, p. 512-24, 1991.

CARVALHO, W. A.; BERBERT, P. R.; ROCHA, N. V. P. Alterações bioquímicas e hematológicas em indivíduos ocupacionalmente expostos ao hexaclorociclohexano e ao DDT. Revista da Sociedade Brasileira de Toxicologia, v. 1, n.1/2, p. 60-4, 1988.

_____. Avaliação da exposição ocupacional de aplicadores ao hexaclorociclohexano (HCH) na lavoura cacau-eira do Estado da Bahia, Brasil. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional, v. 17, n. 66, p. 50-64, 1989.

_____. Resíduos de inseticidas organoclorados em sangue de indivíduos ocupacionalmente expostos ao DDT em campanhas de saúde pública no Estado da Bahia-Brasil. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional, v. 16, n. 64, p. 54-60, 1988.

DEMERS, A.; AYOTTE, P.; BRISSON, J. et al. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention, v. 9, n. 2, p. 161-6, 2000.

DESCAMPIAUX, B.; COTELLE, N.; CATTEAU, J. P. et al. Cytotoxicity of lindane and paraquat to human hepatoma cell lines. Bulletin of Contamination Toxicology, v. 62, n. 1, p. 16-24, 1999.

DICH, J.; ZAHM, S. H.; HANBERG, A. et al. Pesticides and cancer. Cancer Causes Control, v. 8, n. 3, p. 420-43, 1997.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – 1, 2, 3, 4, 5, 6-Hexachlorocyclohexane (all stereo isomers) (Lindane). Unified Air Toxics Website (UATW). 2001. Disponível em: <<http://www.epa.gov/ttn/uatw/htlhef/lindane.html>>.

FERNICOLA, N. A.; AZEVEDO, F. A. Serum levels of organochlorine insecticides in humans in São Paulo, Brasil. Veterinary and Human Toxicology, v. 24, p. 91-3, 1982.

FRANKLIN, H. M. O. H.; PEIXOTO, T. M. A .G. Níveis sangüíneos de HCH e DDT em guardas da SUCAM. Revista da Sociedade Brasileira de Toxicologia, v. 1, n.1/2, p. 6-8, 1988.

FURST, FURST & WILMERS, 1994. Human milk as a bioindicator for body burden of PCDDs, PCDFs, organochlorine pesticides, and PCBs. Environmental Health Perspectives, v. 102, p. 187-93, 1994. Suplemento 1.

GALLELLI, G.; MANGINI, S.; GERBINO, C. Organochlorine residues in human adipose and hepatic tissues from autopsy sources in northern Italy. Journal of Toxicology and Environmental Health, v. 46, n. 3, p. 293-300, 1995.

GONÇALVES, F. M. Estudo clínico-epidemiológico em trabalhadores de campanha de saúde pública expostos cronicamente a inseticidas - SUCEN. São José do Rio Preto, SP. Ribeirão Preto, 1991. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

GUTTES, S.; FAILING, K.; NEUMANN, K. et al. Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, v. 35, n. 1, p. 140-7, 1998.

HOYER, A. P.; GRANDJEAN, P.; JORGENSEN, T. et al. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. Lancet, v. 352, n. 9143, p. 1816-20, 1998.

INTERNATIONAL OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH INFORMATION CENTRE – Lindane. October 1994. Disponível em: <<http://www.ilo.org/public/english.../icsc/dtasht/ icsc0053.htm>>.

JOSHI, P. L. et al. A community-based study on the effect of hexachlorocyclo-hexane (HCH) exposure in spraymen and general population. Journal of Community Diseases, v. 28, n. 3, p. 189-98, 1996.

JUNG, D. et al. Elimination of beta-hexachlorocyclohexane in occupationally exposed persons. Journal of Toxicology and Environmental Health, v. 51, n. 1, p. 23-34, 1997.

KARMAUS, W.; WOLF, N. Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP, and lindane. Environmental Health Perspective, v. 103, n. 12, p. 1120-5, 1995.

LARA, W.; BARRETTO, H. H. C.; INOMATA, O. K. Níveis de pesticidas organoclorados em soro sangüíneo de pessoas expostas à Doença de Chagas no Brasil. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v. 47, n. 1/2, p. 19-27, 1987.

_____. Variação dos níveis de resíduos de pesticidas organoclorados em leite pasteurizado tipo B, distribuído na cidade de São Paulo, de 1980 a 1981. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v. 45, n. 1/2, p. 43-52, 1985.

LARA, W.; BARRETTO, H. H. C.; VARELA-GARCIA, M. Níveis de dieldrin em sangue de aplicadores de aldrin na região de São José do Rio Preto, São Paulo. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v. 41, p. 9-14, 1981.

LORDO, R. A.; DINH; SCHWEMBERGER, J. G. Semivolatile organic compounds in adipose tissue: estimated averages for the US population and selected subpopulations. *American Journal of Public Health*, v. 86, n. 9, p. 1253-9, 1996.

MELLO, J. L. *Análise da contaminação do leite de vaca e leite humano por HCH e DDT, Cidade dos Meninos, Duque de Caxias - RJ*. Rio de Janeiro, 1999. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ, Rio de Janeiro.

MENDONÇA, G. A. S. Measuring exposure to organochlorinated pesticides. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 14, p. 177-9, 1998. Suplemento 3.

_____. *Pesticidas e câncer de mama: um estudo caso-controle no Rio de Janeiro*. São Paulo, 1997. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da USP, São Paulo.

MENDONÇA, G. A. S.; ELUF-NETO, J.; ANDRADAS-SERPA, M. J. et al. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *International Journal of Cancer*, v. 83, p. 596-600, 1999.

MINELLI, E. V.; RIBEIRO, M. L. DDT and HCH residues in the blood serum of malaria control sprayers. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 57, p. 691-6, 1996.

MURPHY, R.; HARVEY, C. Residues and metabolites of selected persistent halogenated hydrocarbons in blood specimens from a general population survey. *Environmental Health Perspectives*, v. 60, p. 115-20, 1985.

NISHIKAWA, A. M. *Praguicidas organoclorados em gordura bovina*. São Paulo, 1985. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo.

NISHIKAWA, A. M.; FAY, E. F.; CARVALHO, J. P. P. et al. Níveis de resíduos de praguicidas organoclorados em conservas de carnes bovina. *Biológico*, v. 48, n. 8, p. 189-193, 1982.

OLIVEIRA, J. M. B.; SOARES, I. A. A.; SILVA, Z. L. Determinação dos níveis séricos de inseticidas organoclorados em indivíduos não expostos da Faculdade de Farmácia da UFMG. *Revista de Farmácia e Bioquímica*, v. 8, n. 1/2, p. 79-86, 1987.

OLIVEIRA, M. A. G.; DORES, E. F. G. C. Níveis de praguicidas organoclorados no leite materno de uma população de Cuiabá – Mato Grosso. *Pesticidas*, v. 8, p. 77-90, 1998.

OLIVEIRA, R. M. *Estudo da contaminação do solo e pasto por hexaclorociclohexano (HCH) na Cidade dos Meninos em Duque de Caxias, RJ*. Rio de Janeiro, 1994. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ, Rio de Janeiro.

OLIVEIRA, R. M.; BRILHANTE, O. M.; MOREIRA, J. C. et al. Contaminação por hexaclorociclohexanos em área urbana da região Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 29, n. 3, p. 228-33, 1995.

PAUMGARTEN, F. J. R.; DELGADO, I. F; OLIVEIRA, E. S. et al. Levels of organochlorine pesticides in the blood of agricultural workers from Rio de Janeiro State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 14, p. 33-39, 1998. Suplemento 3.

PAUMGARTEN, F. J.; CRUZ, C. M.; CHAHOUR, I. et al. PCDDs, PCDFs, PCBs, and other organochlorine compounds in human milk from Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*, v. 83, n. 3, p. 293-7, 2000.

RADOMSKI, J. L. et al. Pesticide concentrations in the liver, brain and adipose tissue of terminal hospital patients. *Food and Cosmetics Toxicology*, v. 6, p. 209-20, 1968.

SANTOS FILHO, E. et al. Concentrações sanguíneas de metais pesados e praguicidas organoclorados em crianças de 1 a 10 anos. *Revista de Saúde Pública*, v. 27, n. 1, p. 59-67, 1993.

SCHADE, G.; HEINZOW, B. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in northern Germany: current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997 and factors that influence the levels of contamination. *Science of Total Environment*, v. 215, n. 1/2, p. 31-9, 1998.

SILVA, A. S.; BARRETTO, H. C.; LEMES, V. R. R. et al. Determinação da exposição humana a hexaclorobenzeno, em sítio com resíduos químicos industriais organoclorados na localidade de Samaritá, Município de São Vicente, São Paulo, Brasil. *Pesticidas*, v. 7, p. 123-35, 1997.

STEINMETZ, R. et al. Novel estrogenic action of the pesticide residue beta-hexachloro-cyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Research*, v. 56, n. 23, p. 6503-9, 1996.

THORPE, E.; WALKER, A. I. T. The toxicology of dieldrin. II - Comparative longterm oral toxicity studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone, beta-BHC, and gamma-BCH. *Food and Cosmetics Toxicology*, v. 11, p. 433-42, 1973.

VAN ERT, M.; SULLIVAN Jr., J. B. Organochlorine pesticides. In: SULLIVAN Jr., J. B.; KRIEGER, G. R. (Eds.). *Hazardous Materials Toxicology: Clinical Principles of Environmental Health*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992. p. 1027-53.

VANNUCHI, M. T. O.; ANTUNES, L. A. F.; PINOTTI, M. H. P. Resíduos de pesticidas organoclorados em leite materno no município de Londrina, PR. *Semina*, v. 13, n. 2, p. 52-7, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Alpha - and Beta- Hexachlorocyclohexanes (Alpha - and Beta - HCHs) Health and Safety Guide*. Geneva: IPCS; WHO, 1991. (Health and Safety Guide 53).

_____. *Alpha- and Beta- Hexachlorocyclohexanes*. Geneva: IPCS; WHO, 1991. 123 p. (Environmental Health Criteria 123).

_____. *Lindane (Gamma-HCH) Health and Safety Guide*. Geneva: IPCS; WHO, 1991. (Health and Safety Guide 54).

_____. *Lindane*. Geneva: IPCS; WHO, 1991. 208 p. (Environmental Health Criteria 124).

ZHENG, T. et al. Beta-benzene hexachloride in breast adipose tissue and risk of breast carcinoma. *Cancer*, v. 85, n. 10, p. 2212-8, 1999.

