

EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E CÂNCER: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, GENÉTICOS E MOLECULARES

Exposition to chemical substances and câncer: epidemiological, genetic and molecular aspects

Sabrina da Silva Santos¹, Ilce Ferreira da Silva², Rosalina Jorge Koifman³, Ana Hatagima⁴, Sergio Koifman⁵

RESUMO

Este trabalho realizou uma revisão sistemática da literatura no período 1999-2007, analisando a associação entre a exposição a substâncias químicas e o desenvolvimento de câncer. A contribuição da exposição a pesticidas nesta associação é abordada como estudo de caso na literatura internacional, e no Brasil em particular. O papel da exposição a substâncias químicas no processo de carcinogênese é revisto a partir dos conhecimentos contemporâneos sobre as interações genético-ambientais e a contribuição dos polimorfismos genéticos envolvidos na metabolização de substâncias xenobióticas. Estas relações são abordadas tanto na perspectiva da Biologia Molecular como da Epidemiologia, através de exemplos de associações observadas na população geral resultantes de exposições ocupacionais e ambientais.

PALAVRAS-CHAVE

Substâncias químicas, pesticida, câncer, ambiente, susceptibilidade, polimorfismos genéticos

ABSTRACT

A systematic literature review between 1999-2007 on the association between chemical exposure and cancer was carried out, and it was highlighted the case study of worldwide and Brazilian experiences of pesticides exposure. Current knowledge on the carcinogenesis process and the role of single genetic polymorphisms were addressed, both from a molecular and an epidemiological approach. Some examples of such association were discussed on the occupational and the environmental (affecting the general population) perspectives.

KEY WORDS

Chemicals, pesticide, cancer, environment, susceptibility, genetic polymorphism

¹ Mestre em Biologia Parasitária. Bolsista do Instituto Nacional do Câncer e FIOCRUZ.

² Doutora em Saúde Pública. Enfermeira do Instituto Nacional do Câncer.

³ Doutora em Saúde Pública. Pesquisadora Titular da Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ.

⁴ Doutora em Ciências Biológicas. Pesquisadora Visitante do Laboratório de Genética Humana da FIOCRUZ.

⁵ Pós-Doutor pela McGill University, MCGILL, Canadá. Pesquisador Titular da Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ - E-mail: koifman@ensp.fiocruz.br

1. INTRODUÇÃO

O câncer agrega um conjunto de doenças que resultam de uma série de alterações no DNA em uma única célula ou clone da mesma levando a perda da função normal, crescimento aberrante ou descontrolado e, com frequência, a metástases. Vários genes, frequentemente mutados ou perdidos, têm sido identificados e entre eles estão alguns proto-oncogenes e genes supressores de tumor, cujas funções incluem a indução da proliferação celular em situações específicas e a interrupção da proliferação em células danificadas, respectivamente. Além destas, outras mutações também podem ocorrer, em genes envolvidos no reparo de DNA, no controle do ciclo celular, na angiogênese e produção da telomerase (Brennan, 2002). O padrão de perdas ou mutações é complexo, mas na maioria dos tumores esse evento ocorre em pelo menos um proto-oncogene e um ou mais genes supressores de tumor na célula em questão, resultando em uma proliferação celular descontrolada (Vogelstein & Kinzler, 1998).

Os carcinógenos químicos são compostos eletrofilicos que atacam o núcleo de carga negativa do DNA, podendo causar mutações que, por sua vez, aparentemente iniciam uma cadeia de eventos que leva ao câncer. Para que uma célula cancerosa se produza, é necessária uma longa série de eventos capazes de agredir continuamente o DNA celular. Assim, acredita-se que uma célula de câncer de cólon se formaria a partir de pelo menos oito diferentes mutações em uma única célula, enquanto na leucemia cerca de sete mutações distintas seriam necessárias (Alberts *et al.*, 2000). O processo da carcinogênese era descrito, até pouco tempo, como uma progressão ordenada da célula através de três estágios específicos: a iniciação pela exposição a agentes genotóxicos; a promoção tumoral causada pelos agentes que estimulam a célula a se proliferar e se expandir de forma clonal, produzindo um tumor benigno e a progressão, na qual o acúmulo de danos genéticos adicionais na população em expansão de células iniciadas do tumor benigno o torna maligno (Franks & Teich, 1987). Este modelo simplificado tem sido alterado pelas novas descobertas de que o câncer resulta de uma sucessão de eventos genéticos e epigenéticos, cuja ordem pode variar (Weinstein *et al.*, 1995; Perera, 1996). O modelo atualizado pressupõe que o câncer resulta do acúmulo de alterações na estrutura ou expressão de certos genes vitais por mecanismos variados como, mutação pontual induzida pelos aductos de DNA, amplificação gênica, translocação, perda cromossômica, recombinação somática, conversão gênica ou metilação do DNA (Perera, 1996; Feinberg & Tycko, 2004). No centro deste modelo estariam os oncogenes e os genes supressores de tumor que codificam proteínas importantes para a regulação e controle do ciclo celular. Mutações nestes genes podem resultar na ausência da proteína, produtos protéicos alterados ou quantidades anormais da proteína normal desregulando o crescimento e a

diferenciação celular. Além disso, o processo da carcinogênese também pode ser influenciado por muitos outros fatores de suscetibilidade como os genes de alto e baixo risco, etnia, idade, sexo, condições de saúde e nutrição, entre outros (Perera, 1996).

Desta forma, pode-se dizer que o câncer é causado por fatores externos e internos, estando ambos inter-relacionados. Os fatores externos se referem às exposições ambientais enquanto os internos são, na maioria das vezes, geneticamente determinados e estão relacionados à capacidade individual de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais.

A repetibilidade das observações referentes à interação genótipo/ambiente vem sendo documentada de forma tão marcante no desenvolvimento do câncer em diversos tecidos, que acabaram por transformar o modelo acima descrito num paradigma da carcinogênese, acarretando a necessidade, a luz do conhecimento científico atual, de abordá-la na análise de qualquer agente cancerígeno potencial, como é o caso dos pesticidas.

Neste sentido, a exposição a agentes químicos é também uma das condições potencialmente associadas ao desenvolvimento do câncer, por sua possível atuação como iniciadores (substâncias capazes de alterar o DNA de uma célula, que futuramente poderá originar o tumor) e/ou promotores tumorais (substâncias que estimulam a célula alterada a se dividir).

Este trabalho buscou realizar uma revisão dos principais aspectos relacionados à associação entre exposição a substâncias químicas e câncer, enfatizando a análise da exposição a pesticidas. Neste contexto foram realizadas três revisões sistemáticas, com os seguintes temas: exposição a substâncias químicas e câncer; interação dos polimorfismos genéticos com substâncias químicas e câncer; e pesticidas e câncer no Brasil. Para tanto, foram utilizadas bases eletrônicas de dados, bem como buscas manuais nas referências dos artigos relacionados aos temas. Nesta busca, as seguintes palavras-chave foram empregadas: câncer, agentes químicos, estudos epidemiológicos, polimorfismos genéticos, Brasil e termos relacionados. Os idiomas utilizados foram português, espanhol e inglês, sendo incluídos estudos realizados em seres humanos, publicados em revistas indexadas em bases eletrônicas, ou disponíveis para cópia ou impressão. O período de publicação foi 2000 a 2007 para a revisão de exposição química e câncer, 1999 a 2007 para a revisão de interação dos polimorfismos com substâncias químicas e câncer, e 1995 a 2007 para a revisão de pesticidas e câncer no Brasil. Após a primeira busca, foram levantados 64 estudos da revisão sobre exposição química e câncer, 34 estudos sobre interação dos polimorfismos com substâncias químicas e câncer, e 12 estudos sobre pesticidas e câncer no Brasil. Destes, 7 (6,4 %) foram excluídos por não

explicitarem a distribuição observada dos resultados (através de intervalos de confiança ou medidas de dispersão), 28 (25,4 %) por não avaliarem a exposição dos indivíduos a pesticidas e/ou a uma substância química específica, e 2 (1,8 %) por não incluírem câncer como desfecho de análise. Portanto, foram incluídos no presente trabalho cerca de 38 artigos sobre exposição química e câncer (Tabela 1), 29 artigos analisando a interação dos polimorfismos com substâncias químicas no processo de carcinogênese (Tabela 2), e 6 artigos sobre pesticidas e câncer no Brasil (Tabela 3).

Tabela 1

Revisão de estudos caso-controle e coorte que investigaram a associação entre exposição a substâncias químicas e o desenvolvimento câncer, 2000-2007.

Referência	Associação	Delineamento	Resultados	IC 95%
Spinelli <i>et al.</i> , 2007	Concentração plasmática de PCBs e linfoma não-Hodgkin	Caso-controle	OR = 2,14	1,38-3,30
Ray <i>et al.</i> , 2007	Exposição à poeira de algodão por mais de 20 anos e câncer de mama	Caso-coorte	HR = 0,84	0,72-0,98
Krishnadasan <i>et al.</i> , 2007	Tricloroetileno (TCE) e câncer de próstata	Caso-controle	OR = 2,1	1,2-3,9
Vineis <i>et al.</i> , 2007	Tolueno e linfoma não-Hodgkin	Caso-controle	OR = 1,8	1,1-2,8
Cheng <i>et al.</i> , 2007	Butadieno e leucemia	Coorte	RR = 1,43	0,48-4,24
Purdue <i>et al.</i> , 2007	Pesticidas organoclorados e câncer	Coorte	RR = 1,1	0,8-1,4
Boice <i>et al.</i> , 2006	Hidrazinas e mortalidade por câncer	Coorte retrospectiva	SMR = 1,09	0,75-1,52
Boice <i>et al.</i> , 2006	Tricloroetileno (TCE) e mortalidade por câncer	Coorte retrospectiva	SMR = 1,00	0,83-1,19
Miligi <i>et al.</i> , 2006	Benzeno, tolueno e xileno e linfoma não-Hodgkin	Caso-controle	OR = 2,1	1,1-4,3
Miligi <i>et al.</i> , 2006	Solventes e doença de Hodgkin	Caso-controle	OR = 2,7	1,2-6,5
Li <i>et al.</i> , 2006 a	Poeira de algodão e câncer de pâncreas	Caso-controle aninhado em uma coorte	HR = 0,6	0,3-0,9
Choi <i>et al.</i> , 2006	Exposição materna a resíduos tóxicos (TRI) e câncer de cérebro infantil	Caso-controle	OR = 1,66	1,11-2,48
Chang <i>et al.</i> , 2006 a	Metais e câncer do trato biliar	Caso-controle aninhado em uma coorte	HR = 2,50	1,09-5,72
Rubin <i>et al.</i> , 2006	Concentração plasmática de DDE e câncer de mama	Caso-controle	OR = 1,43	0,46-4,47

Continua.

Tabela 1 (Cont.)

Wernli <i>et al.</i> , 2006	Sílica e câncer de esôfago	Caso-controle aninhado em uma coorte	HR = 15,8	3,5-70,6
Chang <i>et al.</i> , 2006 b	Poeira de algodão e câncer de fígado	Caso-coorte	HR = 0,64	0,44-0,92
Chen <i>et al.</i> , 2006	Exposição materna a inseticidas e tumor de células germinativas na infância	Caso-controle	OR = 1,1	0,9-1,4
Chen <i>et al.</i> , 2006	Exposição materna a tintura de cabelo durante a amamentação e tumor de células germinativas na infância	Caso-controle	OR = 1,5	1,0-2,2
Hardell <i>et al.</i> , 2006	Concentração sanguínea de PCBs nas mães e câncer de testículo no adulto jovem	Caso-controle	OR = 3,8	1,4-10
Li <i>et al.</i> , 2006 b	Poeira de algodão e carcinoma nasofaríngeo	Caso-controle aninhado em uma coorte	HR = 3,6	1,8-7,2
Mills <i>et al.</i> , 2005	Pesticidas e câncer linfoma hematopoiético	Caso-controle aninhado em uma coorte	OR = 1,67	1,12-2,48
Fritschi <i>et al.</i> , 2005	Solventes e linfoma não-Hodgkin	Caso-controle	OR = 1,29	1,01-1,64
Fritschi <i>et al.</i> , 2005	PCBs e linfoma não-Hodgkin	Caso-controle	OR = 1,10	0,49-2,44
Agalliu <i>et al.</i> , 2005	Exposição a fluidos de metalúrgica na puberdade e câncer de próstata	Caso-controle aninhado em uma coorte	RR = 2,38	1,31-4,33
Pan <i>et al.</i> , 2005	Solda e câncer de cérebro	Caso-controle	OR = 1,26	0,98-1,45
Sonoda <i>et al.</i> , 2005	Solventes orgânicos ou petróleo e mieloma múltiplo	Caso-controle	OR = 8,05	1,01-64,45
Ambroise <i>et al.</i> , 2005	Formaldeído, óxido de etileno, e pesticidas e morte por câncer	Coorte retrospectiva	SMRs = 2,24	1,39-3,43
Reynolds <i>et al.</i> , 2005	Exposição materna ao pesticida metam sódio e leucemia infantil	Caso-controle	OR = 2,05	1,01-4,17
Ugnat <i>et al.</i> , 2004	Benzidina e câncer de bexiga	Caso-controle	OR = 2,20	1,00-4,87
Rauscher <i>et al.</i> , 2004	Tintura de cabelo e leucemia no adulto	Caso-controle	OR = 1,3	0,99-1,8
Elci <i>et al.</i> , 2003	Diesel e câncer de laringe	Caso-controle	OR = 1,5	1,3-1,9
Beard <i>et al.</i> , 2003	DDT e mortalidade por câncer de pâncreas	Coorte	SMRs = 5,27	1,09-15,40
Mills e Yang, 2003	Pesticida Lindane e câncer de próstata	Caso-controle	OR = 2,37	1,22-4,61
Rêgo <i>et al.</i> , 2002	Solventes orgânicos e linfoma não-Hodgkin	Caso-controle	OR = 1,67	0,97-2,87
Hu <i>et al.</i> , 2002	Benzeno e carcinoma renal em homens	Caso-controle	OR = 1,8	1,3-2,6

Continua.

Tabela 1 (Cont.)

Hu <i>et al.</i> , 2002	Pesticidas e carcinoma renal em homens	Caso-controle	OR = 1,8	1,4-2,2
De Roos <i>et al.</i> , 2001	Exposição paterna a diesel e neuroblastoma infantil	Caso-controle	OR = 1,5	0,8-2,6
Mueller <i>et al.</i> , 2001	Exposição materna a nitratos ou nitritos presentes na água e câncer de cérebro infantil	Caso-controle	OR = 1,1	0,7-2,0
Fabbro-Peray <i>et al.</i> , 2001	Benzeno e linfoma não-Hodgkin	Caso-controle	OR = 4,6	1,1-19,2
Albin <i>et al.</i> , 2000	Solventes orgânicos e leucemia mielóide aguda	Caso-controle	OR = 2,3	1,0-5,0
Armstrong <i>et al.</i> , 2000	Poeira de madeira e carcinoma nasofaríngeo	Caso-controle	OR = 2,36	1,33-4,19
Sorahan <i>et al.</i> , 2000	2-mercaptobenzotiazole (MTB) e câncer de bexiga	Coorte	RR = 2,96	1,11-7,86
Mao <i>et al.</i> , 2000	Benzidina e linfoma não-Hodgkin	Caso-controle	OR = 1,9	1,1-3,4

IC 95% — intervalo de confiança de 95% — OR = odds ratio — HR - hazard ratio — RR - risco relativo
SMR - standardized mortality ratio.

Tabela 2

Revisão dos estudos que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos, hábito de fumar e desenvolvimento de câncer.

Referência	Polimorfismo genético	Delineamento	Câncer	Resultado	IC 95%
Reparo de DNA					
Chen <i>et al.</i> , 2007	CCNH 270A, ERCC6 1097V e RAD23B 249V	Caso-controle	bexiga	OR = 29,6	9,3-93,7
Sugimura <i>et al.</i> , 2006	ERCC1 (3'-UTR) AA	Caso-controle	oral (OSCC)	OR = 8,49	1,22-59,31
Ito <i>et al.</i> , 2004	APE1 148Glu/Glu	Caso-controle	pulmão	OR = 3,59	1,28-10,1
Zhou <i>et al.</i> , 2003	XRCC1 399Gln	Caso-controle	pulmão	OR = 0,5	0,3-1,0
Metabolismo de xenobióticos					
Jain <i>et al.</i> , 2007	NAT2 acetilador rápido	Caso-caso	esôfago	OR _i = 1,3	0,62-3,0
Anantharaman <i>et al.</i> , 2007	GSTM1 nulo	Caso-controle	oral (OSCC)	OR = 2,64	1,17-5,95
Anantharaman <i>et al.</i> , 2007	GSTT1 nulo	Caso-controle	oral (OSCC)	OR = 0,13	0,04-0,46
Yang <i>et al.</i> , 2006	CYP2E1 C1/C1	Caso-controle	próstata	OR = 2,55	1,20-5,43

Continua.

Tabela 2 (Cont.)

Referência	Polimorfismo genético	Delineamento	Câncer	Resultado	IC 95%
Yang <i>et al.</i> , 2006	GSTT1 nulo	Caso-controle	próstata	OR = 2,23	1,09-4,57
Sugimura <i>et al.</i> , 2006	CYP2E1 (5'-UTR) RsaI site	Caso-controle	oral (OSCC)	OR = 7,98	1,14-55,68
Cáceres <i>et al.</i> , 2005	GSTM1 nulo	Caso-controle	próstata	OR = 1,25	0,39-4,01
Cáceres <i>et al.</i> , 2005	GSTT1 nulo	Caso-controle	próstata	OR = 0,87	0,47-2,02
Ates <i>et al.</i> , 2005	GSTM1 Nulo	Caso-controle	colorretal	OR = 2,06	1,19-3,57
Ates <i>et al.</i> , 2005	GSTT1 Nulo	Caso-controle	colorretal	OR = 2,44	1,24-4,81
Zheng <i>et al.</i> , 2002	GSTT1 nulo	Caso-controle	mama	OR = 2,3	0,6-8,9
Wang <i>et al.</i> , 2002	GSTM1 nulo	Caso-controle	esôfago	OR = 3,37	1,49-7,69
Gao <i>et al.</i> , 2002	CYP2E1 RsaI site	Caso-controle	estomago	OR = 2,02	0,88-4,66
Zhou <i>et al.</i> , 2002	NAT2 acetilador rápido	Caso-controle	pulmão	OR = 1,22	0,89-1,67
Törüner <i>et al.</i> , 2001	GSTM1 Nulo	Caso-controle	bexiga	OR = 2,81	1,23-6,35
Törüner <i>et al.</i> , 2001	GSTP1 313 AG ou	Caso-controle	bexiga	OR = 2,38	1,12-4,95
Metabolismo de hormônios e metabolismo de xenobióticos					
Fan <i>et al.</i> , 2007	CYP1B1 1294G	Caso-caso	colorretal	ORi = 2,62	1,01-6,72
Cáceres <i>et al.</i> , 2005	CYP1A1 M1	Caso-controle	próstata	OR = 1,82	0,69-4,84
Saintot <i>et al.</i> , 2003	CYP1B1 Val432	Caso-caso	mama	ORi = 2,32	1,00-5,38
Saintot <i>et al.</i> , 2003	SULT 1A1 His213	Caso-caso	mama	ORi = 2,55	1,21-5,36
Wang <i>et al.</i> , 2002	CYP1A1 Val/Val	Caso-controle	esôfago	OR = 4,79	1,62-14,83
Goodman <i>et al.</i> , 2001	CYP1A1 (<i>MspI</i>)	Caso-controle	ovário	OR = 2,6	1,2-6,0
Controle do ciclo celular e metabolismo de xenobióticos					
Quiñones <i>et al.</i> , 2006	p53cd72 Pro e CYP1A1 M1	Caso-controle	próstata	OR = 13,13	2,41-71,36
Quiñones <i>et al.</i> , 2006	p53cd72 Pro e GSTM1 nulo	Caso-controle	próstata	OR = 3,97	1,13-13,95
Enzimas Antioxidantes					
Slanger <i>et al.</i> , 2006	MnSOD 9Ala	Caso-controle	mama	OR = 1,4	0,7-2,9

IC 95% - intervalo de confiança de 95% — OR – odds ratio.

Tabela 3

Revisão dos estudos sobre exposição a pesticidas e câncer no Brasil.

Referência	Estado	Desenho	Câncer	Resultado	IC 95%
Pombo-de-Oliveira <i>et al.</i> , 2006	RJ, SP, MG,DF, PB, PE, BA, R.G. do Sul, SC	Caso -controle, base hospitalar	Leucemias na infância (LLA,LMA)	OR = 2,18	1,53-2,13
Meyer <i>et al.</i> , 2003	RJ (região Serrana)	Ecológico	Esôfago	30-69 anos (1979-1998): MOR = 1,85 50-69 anos (1989-1998): MOR = 2,32	1,36-2,46 1,45-3,50
Mendonça <i>et al.</i> , 1999	RJ	Caso-controle, base hospitalar	Mama	* 2,5-3,9 ng/mL DDE: OR = 1,56 * 4,0-7,6 ng/mL DDE: OR = 1,14	0,77-3,16 0,56-2,30
Koifman <i>et al.</i> , 2002	SP,PR,SC, RG do Sul,BA,PE, ES,MG,MT, MS,GO	Ecológico	Mama, ovário, testículo, próstata	r=0,80 r=0,71 r=0,53 r=0,67	0,06-0,90 -0,14-0,85 -0,39-0,75 -0,20-0,83
Sharpe <i>et al.</i> , 1995	SP, BA e MG	Caso-controle multicêntrico, base hospitalar	Tumor de Willms	Exposição Paterna OR = 3,24 Exposição Materna OR = 128,6	1,2-9,0 6,4-2569,0
Wünsch Filho <i>et al.</i> , 1998	SP	Caso-controle	Pulmão	OR = 1,23	0,83-1,82

IC 95% - intervalo de confiança de 95% — OR - odds ratio — MOR – mortality odds ratio
 r - coeficiente de correlação de Pearson.

2. EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E CÂNCER

A exposição dos indivíduos a agentes químicos é cada vez mais comum a nível mundial devido à disseminação de substâncias como produtos químicos industriais, fármacos, pesticidas, metais pesados e poluentes do ar. Muitas destas substâncias apresentaram efeitos prejudiciais à saúde, incluindo o câncer, mas para um grande percentual das mesmas, os efeitos não são totalmente conhecidos. Neste sentido, diversas iniciativas voltadas para a realização de estudos epidemiológicos vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de se determinar a magnitude da associação entre a exposição a uma substância química específica e o desenvolvimento de câncer.

Os solventes são substâncias químicas utilizadas para dissolver ou suspender materiais, facilitando desta forma sua aplicação. Os solventes orgânicos são aqueles que apresentam átomos de carbono em sua estrutura, sendo absorvidos por inalação e representando um importante problema de exposição ocupacional (Lynge *et al.*, 1997). O benzeno, por exemplo, é um solvente orgânico que tem

aplicação em diversos segmentos industriais. O estudo da coorte “Pliofilm” nos Estados Unidos (1936 a 1975) forneceu dados adicionais para a bem documentada associação entre exposição ocupacional a benzeno e aumento do risco de leucemia. Esta coorte consistiu de 1.212 trabalhadores expostos a grandes volumes de benzeno e mostrou 14 mortes por leucemia (razão de mortalidade padronizada por idade, SMR=3,6; 95% IC 2,0-6,0) das quais 6 eram de leucemia mielóide aguda (SMR=5,0; 95% IC 1,8-11,0) (Paxton *et al.*, 1994).

A adição de cloro (cloração) como uma técnica padrão para o tratamento de água causou uma grande redução na mortalidade por doenças infecciosas em diversos países. Entretanto, a combinação de cloro com os compostos orgânicos da água produz sub-produtos da cloração, em particular o clorofórmio. Morris *et al.* (1992) utilizaram a meta-análise para reunir os resultados de 9 estudos caso-controle e um estudo de coorte que investigaram a associação entre a cloração da água e doenças neoplásicas. A meta-análise fornece um maior poder estatístico e uma maior definição na avaliação de riscos relativos (RR) do que os estudos individuais. Uma meta-análise simples de todos os locais de câncer obteve um risco relativo de 1,15 (95% IC 1,09-1,20) para a exposição aos sub-produtos da cloração. As estimativas do risco para as neoplasias órgão-específico foram 1,21 (95% IC 1,09-1,34) para o câncer de bexiga e 1,38 (95% IC 1,01-1,87) para o câncer retal, sugerindo uma associação positiva entre a exposição a sub-produtos da cloração na água potável e o câncer de bexiga e retal nos seres humanos.

A Tabela 1 apresenta a revisão dos estudos de coorte e caso-controle que investigaram a associação entre a exposição a um composto específico e o desenvolvimento de diversos tipos de câncer publicados entre 2000 e 2007.

2.1 METABOLIZAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E CÂNCER

Após a exposição de um indivíduo a substâncias químicas, a absorção destes compostos depende de suas propriedades físico-químicas, podendo ocorrer através de diversas vias (oral, inalação, cutânea ou injeção) antes de se distribuir por vários tecidos. As substâncias absorvidas oralmente passam pelo fígado, e só depois são distribuídas pelo organismo, enquanto aquelas absorvidas pelo pulmão, são distribuídas pelo organismo antes de atingirem o fígado (Oliveira *et al.*, 2007). Logo, a intensidade e a duração de uma ação tóxica serão ambas influenciadas pela forma de absorção dos compostos pelo organismo.

Várias substâncias exógenas (xenobióticos), tais como os pesticidas organoclorados, são produtos químicos altamente lipofílicos que persistem no ambiente devido a sua estabilidade química. Como substâncias lipofílicas, estes compostos são facilmente absorvidos pelo organismo, mas metabolizados lentamente tendendo a se concentrar nos tecidos gordurosos (Kutz *et al.*, 1991). Durante o processo da biotransformação

essa propriedade lipofílica dos xenobióticos é modificada para hidrofílica, facilitando assim a sua excreção pela urina ou pela bile (Parkinson, 1996). A habilidade de se proteger das exposições aos carcinógenos requer um sistema de biotransformação eficiente para a eliminação destes compostos. Existe um grande número de enzimas que metabolizam xenobióticos, sendo classificadas como enzimas de fase I (CYPs, epóxido hidrolases, flavina monooxigenases, etc.) ou fase II (enzimas de conjugação, incluindo muitas transferases), (Zhang *et al.*, 2006).

Em geral, os xenobióticos são oxidados a intermediários reativos pelas enzimas de fase I, tais como aquelas pertencentes à família dos citocromos P450 (CYPs). Já as enzimas de fase II, glutatona S-transferase (GSTs), N-acetiltransferases (NATs) e sulfotransferases, por exemplo, realizam a conjugação de moléculas hidrofílicas a estes compostos, o que os tornam mais solúveis em água e, inúmeras vezes, inofensivos ao organismo (Miller *et al.*, 2001). Alguns produtos químicos são tóxicos “per se”, mas a maioria, entretanto, requer ativação metabólica antes de interagirem com as macro-moléculas celulares, e sendo por essa razão chamados de procarcinógenos (Raunio *et al.*, 1995). Os metabólitos reativos que não são adequadamente desintoxicados podem se ligar às hélices de DNA através de ligações covalentes, formando os chamados aductos de DNA que, se não corrigidos pelos muitos sistemas de reparo de DNA existentes na célula, podem produzir mutações somáticas associadas ao câncer (Miller *et al.*, 2001).

De todas as substâncias químicas classificadas como carcinogênicas em humanos pela Agência Internacional para a Pesquisa do Câncer (IARC), 90% exercem o seu efeito biológico através da formação de aductos de DNA. Como consequência os aductos de DNA são geralmente considerados como diretamente relacionados à formação de tumores (Arlt *et al.*, 2007).

A formação de aductos de DNA constitui apenas um primeiro passo no processo de carcinogênese. O número de aductos formados por um carcinógeno é variável, e cada substância causa um dano específico ao DNA. Um único aducto pode causar uma mutação pela troca de um nucleotídeo, mudança na fase de leitura ou pequenas deleções ou inserções. Entretanto, a existência de muitos aductos pode causar a quebra da molécula de DNA, gerando a perda de material genético. O reparo dos aductos é realizado por diversas enzimas, podendo ser feito através de excisão de bases, excisão de nucleotídeos, reparo por recombinação ou MMR (“mismatch repair”) (Oliveira *et al.*, 2007).

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) são compostos orgânicos muito estudados devido a sua habilidade de se ligar ao DNA formando aductos. Estes compostos são gerados pela combustão incompleta de materiais orgânicos e são encontrados no ambiente devido aos processos naturais ou influenciados pelo homem. O benzopireno é um PAH encontrado na fumaça do cigarro, na fumaça

dos automóveis e em carnes grelhadas sobre carvão (churrasco), e está associado ao câncer de pulmão. A distribuição dos aductos de DNA formados pelo benzopireno corresponde aos locais do gene supressor de tumor *TP53*, e apresentando uma maior frequência de mutações no tecido pulmonar tumoral de fumantes, mas não no de não-fumantes. Além disso, em pacientes com câncer de pulmão, foi observada a ocorrência de efeito dose-resposta entre a exposição ao fumo e a ocorrência de mutações do gene *TP53*. Estes resultados sugerem que os aductos de DNA formados pelo benzopireno estão envolvidos na indução das mutações do gene *TP53* e na causa do câncer pulmonar (Alexandrov *et al.*, 2002).

O acúmulo de danos no DNA, acrescido dos erros espontâneos na sua replicação não corrigidos pelo sistema de reparo, pode levar ao desenvolvimento e/ou a progressão de um câncer. Portanto, a habilidade de desintoxicar xenobióticos e de reparar o DNA é de fundamental importância, podendo ser considerada a primeira linha de defesa do organismo frente às exposições químicas (Raunio *et al.*, 1995; Mitrunen *et al.*, 2001).

Além das mutações também existem eventos epigenéticos que podem estar envolvidos no processo de carcinogênese. O termo epigenético refere-se às mudanças na função dos genes que ocorrem na ausência de mudanças na seqüência do DNA, ou seja, as modificações na cromatina e a metilação (adição de um grupo metila [-CH₃] à molécula de DNA). A metilação é um mecanismo pelo qual as células podem controlar a expressão dos genes. Várias proteínas, incluindo a proteína MeCP2 se ligam a DNA metilado facilitando o remodelamento da cromatina por interagirem com complexos enzimáticos que condensam o DNA, reprimindo assim a transcrição. As mudanças na metilação do DNA são geralmente encontradas nas células cancerosas. A hipo-metilação pode, por exemplo, aumentar a expressão gênica e ter um importante papel na transformação de uma célula normal em uma célula cancerosa (Goodman & Watson, 2002). A noção emergente da natureza dinâmica do epigenoma sugere que ele é potencialmente vulnerável aos efeitos dos xenobióticos durante toda a vida (Szyf, 2007).

2.2 EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E CâNCER: ASPECTOS GENÉTICOS E MOLECULARES

Os estudos epidemiológicos mostram que mais de 80% dos cânceres são atribuídos a fatores ambientais interagindo com características genéticas e adquiridas (Doll & Peto, 1981; Perera, 1996). Com exceção dos cânceres familiares raros, que são primariamente causados pela herança de uma mutação específica na linhagem germinativa (espermatozóides e óvulos), o câncer esporádico pode apresentar mutações somáticas derivadas de exposições genotóxicas endógenas e/ou exógenas. A probabilidade de ocorrência de mutações e a persistência dos clones subsequentes

não dependem apenas do potencial genotóxico dos agentes ambientais, mas também da capacidade individual de metabolizar e excretar substâncias potencialmente tóxicas e pela sua eficiência no reparo dos erros ocorridos no DNA. Por este motivo, diferenças interindividuais em genes envolvidos no metabolismo de xenobióticos, metabolismo de hormônios e reparo do DNA têm atraído grande interesse científico, e têm sido considerados fortes candidatos a fatores de suscetibilidade para o câncer e para outras doenças influenciadas pelo ambiente. Essas diferenças se devem principalmente a existência de polimorfismos nestes genes. Denomina-se polimorfismo genético a ocorrência simultânea em uma mesma população de duas ou mais formas distintas de um gene devido a variações nas seqüências de nucleotídeos, tais como substituições, deleções, inserções, e duplicação de genes, sendo que, por definição, o alelo menos freqüente ocorre na população com uma freqüência de pelo menos 1%. Estas variações podem ou não causar alterações na função da proteína expressa pelo gene em questão, e portanto, no fenótipo (Miller *et al.*, 2001).

Os polimorfismos nos genes codificadores das enzimas do metabolismo de xenobióticos são responsáveis por diferenças interindividuais e interétnicas marcantes e têm sido associados a maior ou menor suscetibilidade ao câncer (Wormhoudt *et al.*, 1999). A maior atividade das enzimas desintoxicadoras protegeria as células dos efeitos genotóxicos enquanto que uma maior atividade de enzimas ativadoras, gerando intermediários reativos, seria prejudicial (Watson *et al.*, 1999).

Os citocromos P450 (CYP) catalisam a inserção de um átomo do oxigênio molecular a um substrato, e esta reação de oxidação da fase I, converte procarcinógenos em compostos eletrofilicos, que podem reagir com o DNA (Taningher *et al.*, 1999). Os citocromos P450 também estão envolvidos no metabolismo de ácidos graxos e esteróides e, apesar de a maior atividade dos CYPs ser encontrada no fígado, muitos tecidos expressam essas enzimas de forma tecido-específica (Autrup, 2000). As isoenzimas P450 são divididas em famílias de acordo com suas relações evolutivas, o que é determinado pela homologia dos genes e pela semelhança da estrutura de aminoácidos da proteína (Wormhoudt *et al.*, 1999). Vários polimorfismos genéticos foram caracterizados para muitas isoenzimas do citocromo P450, que podem resultar em uma variação da resposta interindividual frente à toxicidade dos xenobióticos (Wormhoudt *et al.*, 1999).

Moysich *et al.* (1999) realizaram um estudo caso-controle para investigar a associação entre o polimorfismo do éxon 7 do gene do citocromo P4501A1 (*CYP1A1*) e o câncer de mama em mulheres após a menopausa, levando-se em consideração os níveis de bifênilas policloradas (PCBs) no soro. Entre as mulheres com níveis de PCBs maiores do que a média, foi encontrado um risco maior para o câncer de mama associado com os genótipos ile/val e val/val, comparado com

o homozigoto para isoleucina (OR=2,93; 95% IC 1,17-7,36). Outros trabalhos posteriores encontraram a mesma associação, através de estudo caso-controle aninhado em uma coorte (RR=2,78; 95% IC 0,99-7,82) (Laden *et al.*, 2002) e de um estudo caso-controle (OR=4,3; 95% IC 1,6-12,0) (Zhang *et al.*, 2004)

As glutatona S-transferases (GSTs) e as N-acetiltransferases (NATs) são enzimas de fase II do metabolismo de xenobióticos. As GSTs catalisam a conjugação de glutatona (GSH) a xenobióticos eletrofilicos para facilitar a sua excreção do organismo. Numerosos polimorfismos genéticos foram identificados para estas isoenzimas, incluindo os polimorfismos não-funcionais, resultantes de alelos deletados. Já as NATs catalisam a adição de um grupo acetil do acetil-CoA (acetilação) a aminas aromáticas e aminas heterocíclicas, o que pode resultar na bioativação ou bioinativação destes compostos. Nos seres humanos, existem duas proteínas diferentes, NAT1 e NAT2. O polimorfismo da NAT2 foi o primeiro polimorfismo genético do metabolismo de drogas a ser reconhecido, sendo o polimorfismo de NAT1 descoberto posteriormente (Wormhoudt *et al.*, 1999).

A indução de trocas de cromátides irmãs (SCE), aberrações cromossômicas estruturais (AC) e micronúcleos (MN) foram investigados no sangue periférico de 23 floricultores italianos expostos a pesticidas e 22 controles por Scarpato *et al.* (1996), que também determinaram os fenótipos para os polimorfismos genéticos GSTM1, GSTT1 e NAT2. A única influência significativa dos fenótipos sobre a resposta citogenética foi um aumento nos níveis de SCE nos indivíduos GSTT1 positivos comparados com os GSTT1 nulos ($p=0,02$), mas esta análise se baseou em apenas 4 indivíduos GSTT1 nulos. Trabalhos posteriores (Lucero *et al.*, 2000; Gregio D'Arce & Cólus, 2000) também não observaram nenhuma influência dos genótipos de GSTM1 e GSTT1 sobre variáveis citogenéticas em agricultores expostos a pesticidas em Almeria na Espanha, e no Estado do Paraná, Brasil, respectivamente. Por outro lado, Falck *et al.* (1999) encontraram uma maior frequência de micronúcleos associada aos fenótipos GSTM1 positivo ($p=0,028$) e acetilador rápido para NAT2 ($p=0,043$) em trabalhadores italianos expostos a pesticidas.

Uma possível interação entre os polimorfismos dos genes CYP1A1, CYP2D6, GSTT1 e GSTM1 e a exposição a pesticidas foi estudada por Infante-Rivard *et al.* (1999) em um estudo caso-caso com crianças com leucemia linfoblástica aguda (ALL). Neste estudo, as *odds ratios* de interação foram maiores nas crianças expostas a pesticidas durante a gravidez e que tinham os polimorfismos CYP1A1m1 (OR_{int}=5,55; 95% IC 1,36-22,67) ou CYP1A1m2 (éxon 7 ile/val), (OR_{int}=4,73; 95% IC 1,18-18,53).

Rybicki *et al.* (2006) utilizaram o mesmo desenho de estudo para investigar uma possível interação entre o polimorfismo Ile105Val do gene da GSTP1 e a exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs). Seus resultados

sugerem que homens que possuem a variante Val105 do gene GSTP1 e estão ocupacionalmente expostos a PAHs possuem um maior risco de câncer de próstata, e este risco é maior em homens com menos de 60 anos ($OR_{int}=4,52$; 95% IC 1,96-10,41).

As Sulfotransferases (SULTs) são enzimas da desintoxicação da fase II que estão envolvidas na biotransformação de uma grande variedade de xenobióticos e de esteróides endógenos. Os polimorfismo das SULTs têm conseqüências funcionais na proteína traduzida. Geralmente, estes polimorfismos são raros na população, mas alguns, como os da isoforma 1A1 de SULT (SULT1A1), são comumente encontrados e foram associados ao risco de câncer em vários sítios (Nowell & Falany, 2006). Han *et al.* (2004) investigaram o polimorfismo Arg213His do gene da SULT1A1 em um estudo caso-controlado de câncer de mama e constataram que o alelo His diminui o efeito da exposição a aminas heterocíclicas e a PAHs derivados da dieta com um índice de interação $r < 1$, em um modelo de interação multiplicativa.

Outra enzima importante, a Paroxonase (PON1) cataliza a hidrólise de metabólitos tóxicos, tais como o paroxon derivado da ativação do pesticida paration e potente inibidor da colinesterase. O polimorfismo genético glutamina/arginina (Gln/Arg) na posição 192 da PON1 tem um papel importante na variação da atividade desta enzima no soro humano, podendo explicar as diferenças na sensibilidade às intoxicações crônicas por pesticidas organofosforados. A magnitude da associação entre os genótipos da PON1 e os sintomas de toxicidade crônica ao pesticida foram avaliados por Lee *et al.* (2003) em um estudo transversal com 100 trabalhadores de fazendas da África do Sul. A prevalência de toxicidade crônica foi maior em indivíduos com o genótipo Gln/Gln ou Gln/Arg ($OR=2,9$; 95% IC 1,7-6,9), que estão associados a uma menor atividade de PON1 quando comparado ao genótipo Arg/Arg.

Nas últimas quatro décadas foi observado um acréscimo significativo na incidência de linfoma não-Hodgkin (NHL) como um possível resultado do aumento da exposição ambiental, particularmente pesticidas e solventes. Kerridge *et al.* (2002) analisaram vários polimorfismos do metabolismo e encontraram uma frequência maior do genótipo GSTT1 nulo e PON1 BB no grupo NHL comparativamente aos controles. As *odds ratios* ajustadas mostraram que o genótipo GSTT1 nulo conferia um risco 4 vezes maior de NHL ($OR=4,27$; 95% IC 2,40-7,61; $p < 0,001$) e PON1 BB um risco 2,9 vezes maior ($OR=2,92$; 95% IC 1,49-5,72; $p 0,002$). Além disso, as combinações de GSTT1 nulo com PON1 BB ou GSTM1 nulo conferiam um risco adicional de NHL, mostrando que estes polimorfismos podem ser importantes determinantes do risco de NHL na população total, particularmente entre grupos expostos a carcinógenos associados ao desenvolvimento de NHL.

Outra fonte, potencialmente importante na variabilidade interindividual em relação à suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer esporádico – ou seja, sem antecedentes de agregação familiar da doença, e assim, mais diretamente influenciado pelas exposições ambientais – é a habilidade de reparar o DNA. Há uma variação substancial nesta habilidade entre os indivíduos, sendo menor entre gêmeos idênticos, indicando que esteja sob controle genético (Cloos *et al.*, 1999). Além disso, os genes envolvidos no controle do ciclo celular e na regulação e desenvolvimento do sistema imune também podem ter um papel importante na carcinogênese. A variação funcional destes genes, provavelmente tem um efeito sutil sobre o risco de câncer a nível individual, mas poderia apresentar um impacto razoável em grandes populações, porque polimorfismos relevantes podem ser altamente prevalentes (Perera, 1997; Brennan, 2002).

O reparo por excisão de bases é um dos mecanismos mais importantes de reparo de DNA, estando envolvido no reparo de danos a uma única base, quebras de fita-simples e aductos. O gene XRCC1 (“X-ray cross-complementing 1”) é uma proteína nuclear que faz parte de um complexo de ligação ao DNA. Embora esta proteína não tenha nenhuma atividade enzimática, ela interage com importantes enzimas do reparo por excisão de bases, participando da resposta a exposições exógenas, incluindo a fumaça do cigarro. Conseqüentemente, os polimorfismos que causam substituições de aminoácidos podem dificultar a interação de XRCC1 com determinadas enzimas, alterando o reparo por excisão de bases. Um estudo caso-controle na Carolina do Norte encontrou associação positiva entre câncer de mama e fumo em mulheres com polimorfismos no gene XRCC1 códon 194 Arg/Arg ($p=0,046$), códon 399 Arg/Arg ($p=0,012$), e códon 280 His/His ou His/Arg ($p=0,047$), (Pachkowski *et al.*, 2006). Outros trabalhos também estudaram o polimorfismo do códon 399 (Arg399Gln) do gene XRCC1, mas não encontraram, entretanto, a presença de interação genético-ambiental em pacientes fumantes com câncer de bexiga (Kelsey *et al.*, 2004; Huang *et al.*, 2007).

O fumo é o único agente bem estudado para se avaliar o efeito aditivo da interação genético-ambiental. Uma revisão dos estudos que investigam a associação entre polimorfismos genéticos e o desenvolvimento de algum tipo de câncer em indivíduos fumantes é apresentada na Tabela 2.

3. PESTICIDAS E CÂNCER

3.1. EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS NA HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER:

ASPECTOS BIOLÓGICOS

O termo pesticida é usado para denominar uma ampla variedade de produtos químicos utilizados para destruir ervas daninhas (herbicidas), insetos (inseticidas) e

fungos (fungicidas). O contato do ser humano com estes produtos decorre principalmente do seu amplo uso na agricultura, horticultura, reflorestamento e manuseio no processamento secundário dos pesticidas nas indústrias (McDuffie *et al.*, 2001).

Os organoclorados são um grupo de pesticidas, compostos de diversos produtos químicos sintéticos tais como o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), as bifenilas policloradas (PCBs), as dioxinas e outros usados em quantidades menores como o gama-hexaclorociclohexano (lindano) e o hexaclorobenzeno (Calle *et al.*, 2002). Embora o uso de DDT e PCBs tenha sido banido nos Estados Unidos desde 1972, e desde 1985 no Brasil, alguns destes compostos organoclorados persistem no ambiente, acumulam-se no tecido adiposo e persistem por décadas no organismo dos seres vivos, incluindo espécies da vida selvagem. São compostos lipofílicos que degradam lentamente e bioacumulam na cadeia alimentar, podendo ser também encontrados no tecido adiposo, no sangue e leite humano. Os principais resíduos de organoclorados encontrados nos tecidos humanos são o dicloro-difenil-dicloroetileno (DDE) e os principais metabólitos de DDT e PCBs. Os níveis nos tecidos humanos estão positivamente associados com a idade (Kutz *et al.*, 1991), refletindo um fenômeno de natureza acumulativa resultante do tempo de exposição a estas substâncias.

A dieta tem sido considerada um dos possíveis veículos de exposição humana a pesticidas, supondo-se que a ingestão de alimentos, mesmo contendo baixas doses de resíduos de pesticidas, possa causar injúria tecidual, que por si só associa-se ao desenvolvimento de câncer. Além disso, a bioconcentração de organoclorados persistentes na cadeia alimentar acarreta riscos adicionais para os indivíduos que ingerem carne, comparativamente com os vegetarianos (Richter & Chlamtac, 2002). No entanto, a alimentação a base de frutas, legumes e verduras no Brasil também poderia acarretar a ingestão de resíduos de pesticidas empregados de forma extensiva na agricultura (Caldas & Souza, 2000; Araújo *et al.*, 2000).

A determinação desta associação entre a exposição a pesticidas e câncer é particularmente dificultada pelo fato de que ensaios clínicos controlados não são eticamente possíveis de serem conduzidos, levando os pesquisadores a estimarem a magnitude desta associação através de estudos de coorte e caso-controle. No entanto, estudos de coorte usualmente empregam medidas indiretas de exposição, como tipo de ocupação, tempo de serviço e dados do censo agrícola. Por outro lado, algumas co-variáveis importantes como história familiar, tabagismo e grupo étnico nem sempre estão disponíveis. Além disso, o período de seguimento muitas vezes não é longo o bastante para considerar-se o período de latência entre exposição e início da doença. Por sua vez, os estudos caso-controle estão sujeitos ao viés de memória e, quando a taxa de resposta é baixa, utilizam respondentes substitutos enquanto fontes de informação (Bassil *et al.*, 2007). Apesar disso, alguns

pesticidas, como o DDT, são considerados carcinógenos humanos em potencial, além de promotores tumorais, e estão incluídos no grupo B1 (substâncias provavelmente carcinogênicas) da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC, 1997; 1998).

As formulações dos pesticidas são misturas complexas que incluem além do ingrediente(s) ativo(s), vários outros componentes como solventes, agentes umidificantes, emulsificantes e aditivos. Além disso, é comum na agricultura que diferentes formulações sejam simultaneamente utilizadas, com combinações variadas dependendo da época e do tipo de cultura. Isto torna a exposição qualitativamente complexa, obstaculizando o biomonitoramento de compostos específicos para a avaliação da exposição.

Os possíveis efeitos tóxicos de tais exposições complexas ainda são desconhecidos e as informações da toxicidade relacionada apenas aos ingredientes ativos não é suficiente para avaliar o risco dos efeitos adversos dos pesticidas à saúde (Falck *et al.*, 1999). Em relação à genotoxicidade, a determinação das alterações citogenéticas nos indivíduos expostos ocupacionalmente aos pesticidas pode ser utilizada como marcador de efeito biológico precoce fornecendo um quadro geral da exposição genotóxica aos pesticidas (Scarpato *et al.*, 1996).

Neste sentido, tem havido um esforço acadêmico voltado para a compreensão dos mecanismos toxicológicos envolvidos na associação entre este tipo de exposição e o desenvolvimento de câncer, particularmente quanto à plausibilidade biológica desta associação (Acquavella *et al.*, 2003). Diversas técnicas de pesquisa básica na detecção da genotoxicidade como o ensaio cometa ou o de micronúcleos, têm sido empregadas com o objetivo de avaliar alterações que precederiam o desenvolvimento do câncer (Grover *et al.*, 2003; Garaj-Vrhovac & Zeljezic, 2002; Ramirez & Cuenca, 2001).

Pacheco & Hackel (2002) observaram um número médio de células binucleadas com micronúcleo significativamente maior nos trabalhadores agrícolas (14,3/1.000 células) com exposição direta a pesticidas que nos controles (7,1/1.000 células). Outros estudos têm mostrado um significativo aumento nas frequências de aberrações cromossômicas nos indivíduos expostos a pesticidas comparados ao grupo controle (Brega *et al.*, 1998; Antonucci & Syllos Colus, 2000).

O dano ao DNA e o estresse oxidativo têm sido propostos como mecanismos que poderiam relacionar a exposição a pesticidas e a ocorrência de efeitos adversos à saúde observados em estudos epidemiológicos. O estresse oxidativo é um estado de desequilíbrio entre a produção de espécies oxigênio-reativas (ROS) e a capacidade do organismo de desintoxicar esses produtos e seus metabólitos, provenientes das reações intermediárias, ou de reparar os danos que essas reações causam ao DNA.

A célula possui dois mecanismos de defesa contra os danos induzidos pelas ROS: antioxidantes e processos de reparo do DNA. A eficiência desses mecanismos de defesa é influenciada por vários fatores ambientais, resultando em um acúmulo de lesões oxidativas ao DNA (ex. 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina), que podem ser detectados em fluidos biológicos (ex. soro, urina, etc) e tecidos, sendo considerados biomarcadores confiáveis de estresse oxidativo (Sato *et al.*, 2005). Muniz *et al.* (2008) demonstraram que trabalhadores expostos a pesticidas têm níveis aumentados de biomarcadores de estresse oxidativo e danos ao DNA, quando comparados ao grupo de adultos não-agricultores.

Os pesticidas são classificados como carcinógenos completos por serem genotóxicos e modificarem qualitativa e quantitativamente a informação genética celular (Trosko, 2001). Em altas doses, causam toxicidade e proliferação celular, aumentando a replicação do DNA e influenciando a atividade carcinogênica (Cohen, 1998). Entretanto, o surgimento da célula neoplásica e a localização tumoral dependerão principalmente da via de absorção (e metabolização), de alguns fatores ambientais e dos fatores inerentes ao indivíduo.

3.2. DESREGULAÇÃO HORMONAL E TUMORES HORMÔNIO DEPENDENTES

Durante as duas últimas décadas, tem crescido o interesse da comunidade científica no possível efeito patogênico de agentes químicos com propriedades “hormônio-ativas” ou “hormônio-desreguladoras”. Estão incluídos neste grupo, agentes químicos como pesticidas organoclorados, PCBs, dioxinas, e mais recentemente, os éteres difenil polibrominados (PBDEs), (ATSDR, 2002; Pétreas *et al.*, 2003).

Devido à semelhança da estrutura química destas substâncias com a dos hormônios naturais, elas podem interferir na função do sistema endócrino, bloqueando os efeitos dos hormônios no corpo, estimulando ou inibindo a produção ou o transporte de hormônios. Muitos compostos organoclorados como DDE e alguns PCBs são considerados desreguladores endócrinos porque em ensaios experimentais apresentam função estrogênica ou anti-estrogênica fraca (Calle *et al.*, 2002). Isto significa que estas substâncias são capazes de mimetizar a ação de hormônios no organismo, podendo ser um fator de risco para a indução de algumas doenças como o câncer (Soto *et al.*, 1995; Dialyna *et al.*, 2004).

A plausibilidade biológica da associação entre a exposição a pesticidas e alguns tipos de câncer, sobretudo aos de natureza hormônio-dependente (câncer de mama, testículo, ovário, próstata e tireóide) parece relacionada a este mecanismo de desregulação endócrina (Cocco, 2002), sendo relativamente pouco conhecido seu impacto na população brasileira (Meyer *et al.*, 1999). Um estudo epidemiológico realizado em uma fábrica produtora de atrazine e outros herbicidas relacionados à triazine nos Estados Unidos (MacLennan *et al.*, 2002) apontou um excesso,

estatisticamente não significativo, de casos de câncer de próstata em trabalhadores em atividade (5 casos observados versus 1,3 esperados, SIR 394, 95% IC 44-260).

Tanto o DDT como seu metabólito DDE já foram associados a ocorrência de linfomas, leucemia, câncer de pâncreas e de mama em humanos, além de câncer de fígado e no trato respiratório em animais (Jaga & Brosius, 1999). Em relação às neoplasias associadas a pesticidas, entretanto, a de mama é a que mais tem chamado a atenção dos pesquisadores. Uma vez que a exposição ao estrogênio tem sido considerada um dos prováveis fatores de risco relevantes para câncer de mama, acredita-se que a ocorrência de interações do DDT e outros pesticidas organoclorados com os receptores estrogênicos das células, atuando como falsos hormônios possam apresentar o mesmo efeito, sobretudo devido à semelhança entre a estrutura química do DDT com a da molécula de estrogênio (Jaga, 2000).

Os efeitos na mama são correlatos àqueles decorrentes da exposição ao estrogênio. Os trabalhadores agrícolas, expostos com maior frequência e por tempo mais prolongado, podem apresentar riscos mais elevados de neoplasias hormônio-dependentes que aqueles observados na população em geral (Buranatrevedh & Roy, 2001). Um estudo realizado em uma coorte de mulheres vivendo em uma região com uso intensivo de pesticidas na Grécia, revelou riscos estatisticamente maiores de alterações mamográficas precursoras de câncer nas mulheres ocupacionalmente expostas a pesticidas, além de verificar a ocorrência de um maior número de casos de câncer de mama na pré-menopausa (Dolapsakis *et al.*, 2001).

Para a grande maioria dos estudos desta natureza, entretanto, a associação entre a exposição a pesticidas organoclorados e câncer de mama não foi constatada (Calle *et al.*, 2002; Cocco, 2002; Lopez-Carrillo *et al.*, 2002; Gammon *et al.*, 2002; Laden *et al.*, 2001; Ward *et al.*, 2000). No Brasil (Rio de Janeiro) um estudo caso-controle não encontrou associação entre exposição a pesticidas organoclorados e câncer de mama, verificando-se níveis séricos de DDE similares em casos e controles (Mendonça *et al.*, 1999). Alguns autores têm, entretanto, alertado para o fato de que a associação entre câncer de mama e exposição a pesticidas organoclorados é fortemente afetada por variáveis como renda, paridade, antecedentes de aleitamento materno, índice de massa corporal e origem étnica, sustentando a necessidade de caracterização de sub-grupos populacionais segundo a distribuição das mesmas na análise daquela associação (Millikan *et al.*, 2000; Romieu *et al.*, 2000; Snedeker, 2001).

A exposição a alguns pesticidas organoclorados (PCBs e DDE) tem sido também associada a tumores de mama receptores negativos de estrogênio, que em geral apresentam um pior prognóstico na evolução da doença do que os tumores receptores positivos (Hoyer *et al.*, 2001; Woolcott *et al.*, 2001). Esta

observação é relevante considerando-se o debate sobre a natureza do câncer de mama em relação aos tumores receptores hormonais positivos e negativos enquanto entidades nosológicas distintas.

Além do câncer, outras alterações como a modificação na razão de nascimentos (nascimentos de sexo masculino/total de nascimentos), infertilidade, malformações congênitas no trato genital masculino, sobretudo criptorquidia e hipospádia, alterações na qualidade do sêmen (motilidade, concentração, presença de formas anômalas) parecem associadas à exposição aos desreguladores endócrinos. A interpretação destas variações, observadas em diferentes países permanece, contudo, em debate (Safe, 2000). Uma dificuldade dos estudos é o fato desses componentes comumente estarem no ambiente sob a forma de misturas, existindo poucas informações relacionadas ao efeito dessas misturas dentro do complexo sistema biológico (Windham *et al.*, 2005).

A literatura revela ainda que metabólitos de estrógenos naturais podem ser fonte de agentes que causam danos ao DNA. As catecol-estrogênio-3,4-quinonas, quando injetadas em glândulas mamárias de ratos, causam aductos de DNA, não se sabendo, entretanto, se estes aductos podem se formar em concentrações naturais daqueles metabólitos. Os metabólitos do colesterol também podem ser uma fonte de mutação observada em células obtidas através de aspirado mamilar, mas o significado biológico desta observação ainda não é conhecido (Williams & Phillips, 2000).

3.3. NEOPLASIAS ASSOCIADAS À EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS

Os trabalhadores agrícolas constituem um dos grupos ocupacionais mais expostos aos pesticidas em decorrência de sua dispersão no ambiente durante o preparo, do manuseio das sementes impregnadas de pesticidas e colheita de plantações anteriormente tratadas, tendo a pele, principalmente, um contato mais direto com estes agentes químicos. Assim, os tumores de pele como o tumor de Bowen (carcinoma *in situ*), carcinoma basocelular múltiplo e carcinoma de células escamosas constituem os principais riscos para estes trabalhadores, sobretudo aqueles expostos aos pesticidas arsenicais (Spiewak, 2001).

Alguns estudos recentes têm revelado um risco elevado de câncer de pâncreas associado à exposição a pesticidas. Por exemplo, em estudo sobre exposição ocupacional a pesticidas organoclorados nos Estados Unidos, Slebois *et al.* (2000) encontraram resultados sugestivos quanto de uma maior frequência de mutações no proto-oncogene K-ras em indivíduos com maiores níveis de exposição ao DDE, um metabólito indicador da exposição pregressa ao DDT. Em outro estudo, Ji *et al.* (2001) relataram um aumento de 50% e de 60% no risco de câncer de pâncreas em pessoas expostas a níveis moderados de fungicidas e de herbicidas, respectivamente. Na Espanha, Alguacil *et al.* (2000) observaram riscos até três

vezes mais elevados deste tipo de câncer em trabalhadores expostos a outros pesticidas, como os arsenicais.

Os tumores hematológicos, sobretudo os linfomas não-Hodgkin (NHL), têm sido uma das principais neoplasias descritas na literatura recente como associadas à exposição ocupacional e não-ocupacional prolongada a pesticidas em diversos países como a Itália (Constantini *et al.*, 2001), Suécia (Thorn *et al.*, 2000; Hardell *et al.*, 2002), Canadá (McDuffie *et al.*, 2001), Alemanha (Meinet *et al.*, 2000), Estados Unidos (Fleming *et al.*, 2003; Ma *et al.*, 2002), entre outros. A análise conjunta da ocorrência destes tumores em trabalhadores agrícolas de quatro estados americanos revelou um excesso de 50% no risco de linfomas não-Hodgkin após exposição prolongada a pesticidas organofosforados, sendo observada uma OR de 2,8 em expostos a diazinon após o controle da exposição a outros pesticidas (Waddell *et al.*, 2001). Em outro estudo com estes trabalhadores, observou-se um aumento de 30 a 50% no risco de linfomas não-Hodgkin em decorrência da exposição a carbamatos, sobretudo em trabalhadores que manusearam diretamente o produto por períodos superiores a 20 anos (Zheng *et al.*, 2001). No Canadá, um estudo multicêntrico de base populacional realizado por McDuffie *et al.* (2001), constatou risco de linfoma não-Hodgkin em trabalhadores do sexo masculino expostos a diversas misturas de pesticidas contendo Aldrin (OR=3,42; 95% IC 1,49-3,29), dicarbamato (OR=1,96; 95% IC 1,40-2,75) ou mecocrop (OR=2,22; 95% IC 1,49-3,29). Riscos elevados têm sido observados tanto para NHL quanto para tricoleucemia (“hairy cell leukemia”, uma forma rara de NHL), para homens expostos a herbicidas, inseticidas, fungicidas, e agentes impregnantes (agente químico usado para auxiliar na aplicação dos pesticidas). Os riscos também foram altos para alguns componentes específicos, como herbicidas glifosato e MCPA (2-metil-4-ácido clorofenoxiacético), observando-se ainda um efeito dose-resposta para outros pesticidas e classes (Hardell *et al.*, 2002).

A exposição a pesticidas durante a infância também tem revelado associação com diversos tumores, como os hematológicos (leucemia, linfoma não-Hodgkin e doença de Hodgkin), câncer de cérebro e outros tecidos moles, apresentando inclusive riscos mais elevados que aqueles observados em adultos, o que sugere maior suscetibilidade aos pesticidas na infância (Mills & Zahm, 2001).

Ma *et al.* (2002) analisaram o papel etiológico potencial da exposição a pesticidas em um estudo caso-controle de leucemias em crianças americanas menores de 15 anos e observaram uma razão de chances da ordem de 2,8 (95% IC 1,4-5,7) de leucemia na infância, sendo esta de 3,6 (95% IC 1,6-8,3) quando a exposição ocorreu até o segundo ano de vida. O estudo sugere que as exposições a pesticidas nos primeiros anos de vida acarretam riscos mais elevados que aquelas em idades mais avançadas. Por outro lado, um estudo da incidência de câncer em

filhos de trabalhadores de serrarias expostos a fungicidas com clorofenol na Colúmbia Britânica, Canadá (Heacock *et al.*, 2000), não revelou riscos mais elevados para leucemia, apenas um discreto aumento estatisticamente não-significativo na incidência de tumores de cérebro (SIR=1,3; 95% IC 0,5-1,8).

Em relação ao neuroblastoma, neoplasia mais incidente no primeiro ano de vida, Daniels *et al.* (2001) observaram um excesso de 60% no risco da doença em função da exposição residencial a pesticidas (OR=1,6; 95% IC 1,0-2,3). O risco foi maior nas crianças após o primeiro ano de vida exposta a pesticidas empregados em jardinagem (OR=2,2; 95% IC 1,3-3,6).

Num recente estudo de revisão realizado por Bassil *et al.* (2007), 12 de 14 estudos caso-controle mostraram uma associação positiva entre a exposição a pesticidas e NHL na infância, sendo 8 deles estatisticamente significativos. Os riscos foram elevados para as crianças que residiam em casas onde os pesticidas eram usados a maioria dos dias (OR=7,3; $p < 0,05$), onde os pesticidas eram usados por profissionais (OR=3,0; $p = 0,002$), quando as crianças haviam tido exposição pós-natal direta (OR=2,4; $p = 0,001$), e onde os pais tinham tido exposição ocupacional (OR=1,74, sem significância estatística).

O sistema gênito-urinário tem sido igualmente descrito como afetado pela exposição a pesticidas, sobretudo com o desenvolvimento de neoplasias de próstata e renal. Na Suécia, foi observado um aumento na incidência de câncer de próstata em trabalhadores rurais expostos a herbicidas e fertilizantes (Sharma-Wagner *et al.*, 2000), sendo suspeita sua associação em soldados americanos expostos ao desfolhante “agente laranja” empregado durante a guerra do Vietnã (Zafar & Terris, 2001). A associação com o câncer renal tem sido encontrada não somente em populações expostas diretamente aos pesticidas, mas também em filhos de pais expostos, e esta relação mostra-se mais consistente quando os indivíduos sofrem exposição prolongada (Bassil *et al.*, 2007).

Outras localizações tumorais descritas em áreas com uso intensivo de pesticidas incluem câncer de pulmão, bexiga, cérebro, cólon, estômago e fígado em homens, e mama, pulmão, útero, estômago e tireóide em mulheres, observando-se correlações muito elevadas em ambos os sexos para os diferentes tipos de pesticidas (Safi, 2002; Bassil *et al.*, 2007).

4. PESTICIDAS E CÂNCER NO BRASIL

O Brasil ocupa o sétimo lugar em consumo de pesticidas no mundo, sendo que os estados de São Paulo, Paraná e Minas Gerais somam 50% do consumo total no país (ANVISA, 2002). A gravidade da utilização de pesticidas em países em desenvolvimento, como o Brasil, aumenta principalmente devido à deficiência no controle eficaz sobre a venda e uso destes produtos, à baixa utilização ou

utilização inadequada dos equipamentos de proteção, à ausência de monitoramento da exposição ocupacional e às falhas no diagnóstico e tratamento dos casos de intoxicação (Pimentel, 1991; Delgado & Paumgarten, 2004).

Diversos estudos realizados no Brasil vêm apontando associações entre a exposição a agentes químicos, incluindo pesticidas, e o desenvolvimento de câncer. O emprego massivo destes no ambiente vem crescendo de forma importante – as vendas de herbicidas no país, por exemplo, aumentaram mais de três vezes ao longo da década de noventa (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2000), – o que tem resultado na observação de níveis elevados de resíduos na população geral, não a eles diretamente exposta em atividades ocupacionais (Paumgarten *et al.*, 1998; Delgado *et al.*, 2002). A questão da exposição a resíduos de pesticidas indevidamente comercializados abrange, entretanto, proporções maiores, como observado por Ciscato *et al.* (2002), ao relatarem prevalência de resíduos de endossulfan em mais de 10% das amostras comercializadas de leite de vaca. Sendo a comercialização deste pesticida restrita a algumas lavouras, os resultados apontados indicam que o mesmo vem provavelmente sendo utilizado em níveis acima do permitido.

Este fato pode ser exemplificado pelo Município de Paty de Alferes, RJ, cuja principal atividade econômica está na produção de hortifrutigranjeiros. Grande parte da população vive em área rural e utilizam intensamente pesticidas (5 dos pesticidas mais utilizados são de classe I, segundo Coutinho *et al.*, 1994). Um estudo realizado neste município por Delgado *et al.* (2004), revelou que 76% dos agricultores realizavam o cálculo da quantidade de pesticida usada em cada aplicação sem orientação adequada e que apenas 15% dos agricultores entrevistados destinavam as embalagens vazias adequadamente, sendo que os demais queimavam (11%), deixavam na própria lavoura (8%), jogavam na mata (6%), enterravam (13%), ou utilizavam mais de uma forma de descarte (47%).

Durante a década de noventa, a importação e venda de pesticidas, sobretudo herbicidas, aumentou de forma contínua no Brasil, o que muito provavelmente se traduzirá em oportunidades diretas ou indiretas de exposição através da contaminação dos alimentos e cursos d'água. Mesmo em comunidades indígenas isoladas, têm sido descritos relatos da ocorrência de câncer potencialmente associados à exposição a pesticidas. Um destes trabalhos relata a ocorrência de uma agregação espaço-temporal de casos de câncer em adultos jovens na Área Indígena Mãe-Maria no Pará. Este estudo levantou a hipótese de que os mesmos poderiam resultar dos níveis séricos elevados de pesticidas organoclorados observados nesta comunidade, conjuntamente com a exposição contínua a campos eletromagnéticos originados de duas linhas de transmissão de alta tensão elétrica, localizadas no interior da área indígena (Koifman *et al.*, 1998).

Em relação aos possíveis efeitos biológicos do processo de desregulação hormonal acarretado pela exposição a pesticidas no país, foram descritas a ocorrência de taxas elevadas de infertilidade e câncer de testículo em municípios com níveis elevados de produção agrícola nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul (Koifman *et al.*, 2002), bem como alterações nas características do espermatozoides de adolescentes saudáveis

Mori *et al.* (2002). Outras conseqüências potencialmente relacionadas à presença do fenômeno de alterações endócrinas poderiam ser exemplificadas, caso comprovadas epidemiologicamente no futuro, através da observação de uma aparente elevação na incidência de câncer de mama esporádico (sem antecedentes familiares para a doença) em mulheres jovens no país, da incidência de doenças da tireóide na população geral e no aumento da infertilidade em casais jovens.

Em estudo realizado na população habitando os arredores de uma antiga fábrica de pesticidas em área contaminada com resíduos de hexaclorociclohexano (HCH), DDT e pentaclorofenol conhecida como Cidade dos Meninos no Município de Duque de Caxias, RJ, uma análise exploratória da distribuição de mortalidade por câncer ao longo das décadas de oitenta e noventa revelou elevação na mortalidade por câncer de pâncreas, fígado, laringe, bexiga e tumores hematológicos em homens, e de câncer de pâncreas e tumores hematológicos em mulheres (Koifman *et al.*, 2002). Não foi observado padrão similar de elevação na distribuição de câncer em grupos populacionais vivendo nas áreas afastadas com mais de 12 km da área foco.

Na região Serrana do Estado do Rio de Janeiro, um dos principais centros agrícolas produtores de hortifrutigranjeiros e flores naquele estado, aonde vem ocorrendo emprego extensivo de pesticidas, um estudo ecológico da mortalidade por câncer em trabalhadores agrícolas do sexo masculino foi realizado durante as décadas de setenta e noventa (Meyer *et al.*, 2003). Após comparar a mortalidade observada com aquela esperada, foram determinadas razões de chances de mortalidade (*mortality odds ratios*) por câncer, indicativas do risco de morte pela doença, mais elevadas para neoplasias de testículo, próstata, estômago, esôfago, fígado e tecidos moles em trabalhadores na faixa etária de 30 a 49 anos, e de estômago, esôfago e laringe na faixa de 50 a 69 anos. Embora se trate de um estudo ecológico no qual, exposições individuais aos fatores de risco para câncer nas diferentes localizações não foram analisadas, estes resultados são sugestivos da influência da exposição ocupacional a pesticidas no processo de carcinogênese, uma vez que os indicadores de risco foram analisados com três diferentes populações de comparação.

Mais recentemente, Stoppelli *et al.* (2005) realizaram um estudo entre trabalhadores rurais do município de Bariri, SP, visando a avaliar a relação entre exposição a pesticidas e câncer. Os autores observaram que 45% dos casos de

câncer nestes trabalhadores estavam relacionados ao epitélio externo (face, pálpebra, corpo, lábios, cabeça e pescoço). Os autores destacam que a exposição à radiação solar contínua durante o trabalho foi provavelmente o maior fator ambiental envolvido no desenvolvimento do câncer. No entanto, a literatura mostra que câncer de pele também pode estar associado à exposição a pesticidas, uma vez que a pele é a maior área de absorção dos pesticidas no corpo humano. Assim, o contato direto e prolongado a este tipo de produto químico pode resultar na promoção de mutações ou seu desencadeamento em algumas células, e por último no desenvolvimento da neoplasia. Os autores também relatam que os tumores malignos do sistema digestivo representaram 36% dos casos, incluindo aqueles da cavidade oral, faringe, esôfago, estômago, cólon, reto, além de glândulas digestivas como o pâncreas. Ainda neste estudo, foi encontrado um risco de câncer 1,6 vezes maior quando comparado a trabalhadores de área urbana de Bariri.

Em um estudo caso-controle para determinar a associação entre a exposição dos pais a pesticidas e o desenvolvimento de tumor de Wilms nos filhos, realizado com casos da doença diagnosticados em São Paulo, Belo Horizonte, Salvador e Jaú, foram observadas estimativas de risco elevadas para a exposição decorrente de trabalho agrícola. Neste estudo observou-se associação entre a exposição paterna e tumor de Wilms nos filhos com idade maior de 2 anos, sendo também mais elevada em meninos do que em meninas (Sharpe *et al.*, 1995).

Em estudo caso-controle multicêntrico explorando os fatores de risco de leucemias na infância com participação de crianças brasileiras, Alexander *et al.* (2001) relatam estimativas elevadas de risco de rearranjos do gene MLL em decorrência de diversas exposições durante a gravidez, incluindo o uso de dipirona (OR=5,84; $p < 0,001$) e inseticida organofosforado de uso doméstico (OR=9,68; $p < 0,003$). Sendo os rearranjos do gene MLL associados ao desenvolvimento da leucemia infantil, os autores interpretam os resultados obtidos como sugestivos de associação entre leucemia e exposição à dipirona e pesticidas organofosforados. Considerando-se a difusão de tais agentes em países como o Brasil, estes resultados necessitam ser rapidamente confirmadas por outros estudos, visando à adoção de medidas de prevenção através da limitação da exposição à dipirona e pesticidas organofosforados. Esses resultados são concordantes com os achados de um recente estudo caso-controle de base hospitalar, realizado por Pombo-de-Oliveira & Koifman (2006) em cidades de 9 estados brasileiros, o qual revelou associação positiva e estatisticamente significativa entre Leucemia Aguda na Infância (LLA/LLM) e exposição materna a dipirona (OR=1,45; 95% IC 1,02-2,06) e uso de pesticidas no domicílio (OR=2,18; 95% IC 1,53-2,13). Estes resultados reforçam a necessidade de um

maior posicionamento das agências competentes em relação à comercialização, utilização e exposição a essas substâncias.

Na Tabela 3 é apresentada uma revisão dos estudos sobre exposição a pesticidas e câncer realizados no Brasil.

5. CONCLUSÕES

Conforme apresentado neste trabalho, a associação entre a exposição a pesticidas e o desenvolvimento de câncer em diferentes localizações anatômicas e faixas etárias, sobretudo em populações agrícolas diretamente expostas, vêm sendo documentada na literatura através da realização de estudos epidemiológicos. A repetição na observação de resultados similares através de investigações realizadas com populações em diferentes países, empregando metodologias distintas, sugere a natureza causal de muitas das associações descritas, como no caso dos tumores hematológicos, sobretudo linfomas não-Hodgkin, entre outros. Por outro lado, lacunas importantes no conhecimento científico permanecem, como é o caso da controvérsia existente entre a exposição a pesticidas organoclorados e o desenvolvimento de câncer de mama.

As hipóteses explicativas para o processo da carcinogênese associada à exposição aos pesticidas têm crescido, sobretudo graças ao desenvolvimento de novas técnicas citogenéticas e de biologia molecular nas últimas décadas. Estas técnicas tornaram possível o monitoramento de alterações no DNA (ensaio cometa e ensaio do micronúcleo) e a análise molecular (PCR – reação em cadeia da polimerase) de vários genes envolvidos no metabolismo de xenobióticos, reparo do DNA e no controle do ciclo celular, possibilitando a identificação de diferentes padrões de suscetibilidade frente a exposições aos pesticidas.

No Brasil, onde o uso de pesticidas na agricultura vem se ampliando de forma contínua, a análise sobre os efeitos deste tipo de exposição ambiental começa a documentar um perfil epidemiológico da distribuição de câncer tanto em populações ocupacionalmente expostas a estes agentes químicos, como na população geral indiretamente afetada através da contaminação alimentar e dos recursos hídricos.

Em conjunto, os resultados apontados por estes estudos revelam o panorama de possibilidades de investigação sobre os efeitos dos pesticidas no processo da carcinogênese no Brasil, assim como a necessidade de que esta produção científica seja ampliada e realizada com a parceria de diferentes campos do conhecimento. Desta forma, será possível contribuir para o aprofundamento do conhecimento científico do tema em nossa realidade e adotar medidas para a intervenção sanitária legal visando, entre outros, à prevenção de diversos tipos de câncer associados à exposição ambiental aos pesticidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACQUAVELLA, J.; DOE, J.; TOMENSON, J.; CHESTER, G.; COWELL, J.; BLOEMEN, L. Epidemiologic studies of occupational pesticide exposure and cancer: regulatory risk assessments and biologic plausibility. *Annals of Epidemiology*. v. 13, n. 1, p. 1 - 7, 2003.
- AGALLIU, I.; EISEN, E. A.; KRIEBEL, D.; QUINN, M. M.; WEGMAN, D. H. A biological approach to characterizing exposure to metalworking fluids and risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes and Control*. v. 16, n. 4, p. 323 - 331, 2005.
- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. *Molecular Biology of the Cell*. 3. ed. New York: Garland Publishing. 1994. 1255p.
- ALBIN, M.; BJÖRK, J.; WELINDER, H.; TINNERBERG, H.; MAURITZSON, N.; JOHANSSON, B.; BILLSTRÖM, R.; STRÖMBERG, U.; MIKOCZY, Z.; AHLGREN, T.; NILSSON, P. G.; MITELMAN, F.; HAGMAR, L. Acute myeloid leukemia and clonal chromosome aberrations in relation to past exposure to organic solvents. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*. v. 26, n. 6, p. 482 - 491, 2000.
- ALEXANDER, F. E.; PATHEAL, S. L.; BIONDI, A.; BRANDALISE, S.; CABRERA, M. E.; CHAN, L. C.; CHEN, Z.; CIMINO, G.; CORDOBA, J. C.; GU, L. J.; HUSSEIN, H.; ISHII, E.; KAMEL, A. M.; LABRA, S.; MAGALHAES, I. Q.; MIZUTANI, S.; PETRIDOU, E.; DE OLIVEIRA, M. P.; YUEN, P.; WIEMELS, J. L.; GREAVES, M. F. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with *MILL* gene fusion. *Cancer Research*. v. 61, n. 6, p. 2542 - 2546, 2001.
- ALEXANDROV, K.; CASCORBI, I.; ROJAS, M.; BOUVIER, G.; KRIEK, E.; BARTSCH, H. CYP1A1 and GSTM1 genotypes affect benzo[a]pyrene DNA adducts in smokers' lung: comparison with aromatic/hydrophobic adduct formation. *Carcinogenesis*. v. 23, n. 12, p. 1969 - 1977, 2002.
- ALGUACIL, J.; KAUPPINEN, T.; PORTA, M.; PARTANEN, T.; MALATS, N.; KOGEVINAS, M.; BENAVIDES, F. G.; OBIOLS, J.; BERNAL, F.; RIFA, J.; CARRATO, A. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. *The Annals Occupational Hygiene*. v. 44, n. 5, p. 391 - 403, 2000.
- AMBROISE, D.; MOULIN, J. J.; SQUINAZI, F.; PROTOIS, J. C.; FONTANA, J. M.; WILD, P. Cancer mortality among municipal pest-control workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. v. 78, n. 5, p. 387 - 393, 2005.
- ANANTHARAMAN, D.; CHAUBAL, P. M.; KANNAN, S.; BHISEY, R. A.; MAHIMKAR, M. B. Susceptibility to oral cancer by genetic polymorphisms at CYP1A1, GSTM1

and GSTT1 loci among Indians: tobacco exposure as a risk modulator. *Carcinogenesis*. v. 28, n. 7, p. 1455 - 62, 2007.

ANTONUCCI, G. A.; DE SYLLOS COLUS, I. M. Chromosomal aberrations analysis in a Brazilian population exposed to pesticides. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. v. 20, n. 5, p. 265 - 72, 2000.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos: Relatório anual 04/06/2001-30/06/2002*. Brasília: ANVISA, 2002.

ARAÚJO, A. C.; NOGUEIRA, D. P.; AUGUSTO, L. G. Pesticide impact on health: a study of tomato cultivation. *Revista de Saúde Pública*. São Paulo, v. 34, n. 3, p. 309 - 313, 2000.

ARLT, V. M.; FREI, E.; SCHMEISER, H. H. ECNIS-sponsored workshop on biomarkers of exposure and cancer risk: DNA damage and DNA adduct detection and 6th GUM-32P-postlabelling workshop, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany, 29-30 September 2006. *Mutagenesis*. v. 22, n. 1, p. 83 - 88, 2007.

ARMSTRONG, R. W.; IMREY, P. B.; LYE, M. S.; ARMSTRONG, M. J.; YU, M. C.; SANI, S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *International Journal of Epidemiology*. v. 29, n. 6, p. 991 - 998, 2000.

ATES, N. A.; TAMER, L.; ATES, C.; ERCAN, B.; ELIPEK, T.; OCAL, K.; CAMDEVIREN, H. Glutathione S-transferase M1, T1, P1 genotypes and risk for development of colorectal cancer. *Biochemical Genetics*. v. 43, n. 3-4, p. 149 - 163, 2005.

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry and US Environmental Protection Agency (USEPA). *Public Health implication of Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs)*. 1999. Atlanta: DHHS/PHS and USEPA. Available at: <<http://www.epa.gov/ost/fish/pcb99.html>>.

AUTRUP, H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutation Research*. v. 464, n. 1, p. 65 - 76, 2000.

BASSIL, K. L.; VAKIL, C.; SANBORN, M.; COLE, D. C.; KAUR, J. S.; KERR, K. J. Cancer health effects of pesticides. *Canadian Family Physicians*. v. 53, n. 10, p. 1704 - 1711, 2007.

- BEARD, J.; SLADDEN, T.; MORGAN, G.; BERRY, G.; BROOKS, L.; MCMICHAEL, A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environmental Health Perspectives*. v. 111, n. 5, p. 724 - 730, 2003.
- BOICE JR, J. D.; MARANO, D. E.; COHEN, S. S.; MUMMA, M. T.; BLOT, W. J.; BRILL, A. B.; FRYZEK, J. P.; HENDERSON, B. E.; MCLAUGHLIN, J. K. Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. *Journal of Occupation and Environmental Medicine*. v. 48, n. 10, p. 1070 - 1092, 2006.
- BREGA, S. M.; VASSILIEFF, I.; ALMEIDA, A.; MERCADANTE, A.; BISSACOT, D.; CURY, P. R.; FREIRE-MAIA, D. V. Clinical, cytogenetic and toxicological studies in rural workers exposed to pesticides in Botucatu, Sao Paulo, Brazil. *Cadernos de Saude Pública*. Rio de Janeiro, v. 14 Suppl 3, p. 109 - 115, 1998.
- BRENNAN, P. Gene-environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it?. *Carcinogenesis*. v. 23, n. 3, p. 381 - 387, 2002.
- BURANATREVEDH, S.; ROY, D. Occupational exposure to endocrine-disrupting pesticides for developing hormonal cancers. *The Journal of Environmental Health*. v. 64, n. 3, p. 17 - 29, 2001.
- CÁCERES, D. D.; ITURRIETA, J.; ACEVEDO, C.; HUIDOBRO, C.; VARELA, N.; QUIÑONES, L. Relationship among metabolizing genes, smoking and alcohol used as modifier factors on prostate cancer risk: exploring some gene-gene and gene-environment interactions. *European Journal of Epidemiology*. v. 20, n. 1, p. 79 - 88, 2005.
- CALDAS, E. D.; DE SOUZA, L. C. Assessment of the chronic risk for ingestion of pesticide residues in the Brazilian diet. *Revista de Saúde Pública*. São Paulo, v. 34, n. 5, p. 529 - 537, 2000.
- CALLE, E. E.; FRUMKIN, H.; HENLEY, S. J.; SAVITZ, D. A.; THUN, M. J. Organochlorines and breast cancer risk. *A Cancer Journal of Clinicians*. v. 52, n. 5, p. 301 - 309, 2002.
- CHANG, C. K.; ASTRAKIANAKIS, G.; THOMAS, D. B.; SEIXAS, N. S.; CAMP, J. E.; RAY, R. M.; GAO, D. L.; WERNLI, K. J.; LI, W.; FITZGIBBONS, E. D.; VAUGHAN, T. L.; CHECKOWAY, H. Risks of biliary tract cancer and occupational exposures among Shanghai women textile workers: a case-cohort study. *American Journal of Industrial Medicine*. v. 49, n. 8, p. 690 - 698, 2006a.
- CHANG, C. K.; ASTRAKIANAKIS, G.; THOMAS, D. B.; SEIXAS, N. S.; RAY, R. M.; GAO, D. L.; WERNLI, K. J.; FITZGIBBONS, E. D.; VAUGHAN, T. L.; CHECKOWAY, H. Occupational exposures and risks of liver cancer among Shanghai female textile workers-a case-cohort study. *International Journal of Epidemiology*. v. 35, n. 2, p. 361 - 369, 2006b.

CHEN, M.; KAMAT, A. M.; HUANG, M.; GROSSMAN, H. B.; DINNEY, C. P.; LERNER, S. P.; WU, X.; GU, J. High-order interactions among genetic polymorphisms in nucleotide excision repair pathway genes and smoking in modulating bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. v. 28, n. 10, p. 2160 - 2165, 2007.

CHEN, Z.; ROBISON, L.; GILLER, R.; KRAILO, M.; DAVIS, M.; DAVIES, S.; SHU, X. O. Environmental exposure to residential pesticides, chemicals, dusts, fumes, and metals, and risk of childhood germ cell tumors. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. v. 209, n. 1, p. 31- 40, 2006.

CHENG, H.; SATHIAKUMAR, N.; GRAFF, J.; MATTHEWS, R.; DELZELL, E. 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships. *Chemico-Biological Interactions*. v. 166, n. 1-3, p. 15 - 24, 2007.

CHOI, H. S.; SHIM, Y. K.; KAYE, W. E.; RYAN, P. B. Potential residential exposure to toxics release inventory chemicals during pregnancy and childhood brain cancer. *Environmental Health Perspectives*. v. 114, n. 7, p. 1113 - 1118, 2006.

CISCATO, C. H.; GEBARA, A. B.; SPINOSA, H. S. Pesticide residues in cow milk consumed in São Paulo City (Brazil). *Journal of Environmental Science and Health*. v. 37, n. 4, p. 323 - 330, 2002.

CLOOS, J.; NIEUWENHUIS, E. J.; BOOMSMA, D. I.; KUIK, D. J.; VAN DER STERRE, M. L.; ARWERT, F.; SNOW, G. B.; BRAAKHUIS, B. J. Inherited susceptibility to bleomycin-induced chromatid breaks in cultured peripheral blood lymphocytes. *Journal of the National Cancer Institute*. v. 91, n. 13, p. 1125 - 1130, 1999.

COCCO, P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 379 - 402, 2002.

COHEN, S. M. Cell proliferation and carcinogenesis. *Drug Metabolism Review*. v. 30, n. 2, p. 339 - 357, 1998.

CONSTANTINI, A. S.; MILIGI, L.; FRIEBEL, D.; RAMAZZOTTI, V.; RODELLA, S.; SCARPI, E.; STAGNARO, E.; TUMINO, R.; FONTANA, A.; MASALA, G.; VIGANO, C.; VINDIGNI, C.; CROSIGNANI, P.; BENVENUTI, A.; VINEIS, P. A Multicenter case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. *Epidemiology*. v. 12, n. 1, p. 78 - 87, 2001.

COUTINHO, J. A. G.; FREITAS, E. A. V.; CAVALCANTI, M. A. S.; FERRI, R. V.; LINS, L. G. C.; SANTOS, J. A. Uso de agrotóxicos no município de Paty do Alferes: um estudo de caso. *Cadernos de Geociências*. v. 10, p. 23 - 31, 1994.

- DANIELS, J. L.; OLSHAN, A. F.; TESCHKE, K.; HERTZ-PICCIOTTO, I.; SAVITZ, D. A.; BLATT, J.; BONDY, M. L.; NEGLIA, J. P.; POLLOCK, B. H.; COHN, S. L.; LOOK, A. T.; SEEGER, R. C.; CASTLEBERRY, R. P. Residential pesticide exposure and neuroblastoma. *Epidemiology*. v. 12, n. 1, p. 20 - 27, 2001.
- DELGADO, I. F.; BARRETTO, H. H.; KUSSUMI, T. A.; ALLELUIA, I. B.; BAGGIO, C. A.; PAUMGARTTEN, F. J. Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of Greater Metropolitan Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 519 - 524, 2002.
- DELGADO, I. F.; PAUMGARTTEN JR, F. Pesticide use and poisoning among farmers from the county of Paty do Alferes, Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 180 - 186, 2004.
- DE ROOS, A. J.; OLSHAN, A. F.; TESCHKE, K.; POOLE, C.; SAVITZ, D. A.; BLATT, J.; BONDY, M. L.; POLLOCK, B. H. Parental occupational exposures to chemicals and incidence of neuroblastoma in offspring. *American Journal of Epidemiology*. v. 154, n. 2, p. 106 - 114, 2001.
- DIALYNA, I.; TZANAKAKIS, G.; DOLAPSAKIS, G.; TSATSAKIS, A. A tetranucleotide repeat polymorphism in the CYP 19 gene and breast cancer susceptibility in Greek population exposed and not exposed to pesticides. *Toxicology Letters*. v. 151, p. 267 - 171, 2004.
- DOLAPSAKIS, G.; VLACHONIKOLIS, I. G.; VARVERIS, C.; TSATSAKIS, A. M. Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete. *European Journal of Cancer*. v. 37, n. 12, p. 1531 - 1536, 2001.
- DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*. v. 66, n. 6, p. 1191 - 1308, 1981.
- ELCI, O. C.; AKPINAR-ELCI, M.; BLAIR, A.; DOSEMECI, M. Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. v. 45, n. 10, p. 1100 - 1106, 2003.
- FABBRO-PERAY, P.; DAURES, J. P.; ROSSI, J. F. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control*. v. 12, n. 3, p. 201 - 212, 2001.
- FALCK, G. C.; HIRVONEN, A.; SCARPATO, R.; SAARIKOSKI, S. T.; MIGLIORE, L.; NORPPA, H. Micronuclei in blood lymphocytes and genetic polymorphism for GSTM1, GSTT1 and NAT2 in pesticide-exposed greenhouse workers. *Mutation Research*. v. 441, n. 2, p. 225 - 37, 1999.

- FAN, C.; JIN, M.; CHEN, K.; ZHANG, Y.; ZHANG, S.; LIU, B. Case-only study of interactions between metabolic enzymes and smoking in colorectal cancer. *BMC Cancer*. v. 7, p. 115 - 115, 2007.
- FEINBERG, A. P.; TYCKO, B. The history of cancer epigenetics. *Nature Reviews Cancer*. v. 4, n. 2, p. 143 - 153, 2004.
- FLEMING, L. E.; GOMEZ-MARIN, O.; ZHENG, D.; MA, F.; LEE, D. National health interview survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *American Journal of Industrial Medicine*. v. 43, n. 2, p. 227 - 233, 2003.
- FRANKS, L. M.; TEICH, N. M. *Introduction to the cellular and molecular biology of cancer*. London: Oxford University Press, 1987. 552p.
- FRITSCHI, L.; BENKE, G.; HUGHES, A. M.; KRICKER, A.; VAJDIC, C. M.; GRULICH, A.; TURNER, J.; MILLIKEN, S.; KALDOR, J.; ARMSTRONG, B. K. Risk of non-Hodgkin lymphoma associated with occupational exposure to solvents, metals, organic dusts and PCBs (Australia). *Cancer Causes Control*. v. 16, n. 5, p. 599 - 607, 2005.
- GAMMON, M. D.; WOLFF, M. S.; NEUGUT, A. I.; ENG, S. M.; TEITELBAUM, S. L.; BRITTON, J. A.; TERRY, M. B.; LEVIN, B.; STELLMAN, S. D.; KABAT, G. C.; HATCH, M.; SENIE, R.; BERKOWITZ, G.; BRADLOW, H. L.; GARBOWSKI, G.; MAFFEO, C.; MONTALVAN, P.; KEMENY, M.; CITRON, M.; SCHNABEL, F.; SCHUSS, A.; HAJDU, S.; VINCEGUERRA, V.; NIGUIDULA, N.; IRELAND, K.; SANTELLA, R. M. Environmental toxins and breast cancer Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 11, n. 8, p. 686 - 697, 2002.
- GAO, C.; TAKEZAKI, T.; WU, J.; LI, Z.; WANG, J.; DING, J.; LIU, Y.; HU, X.; XU, T.; TAJIMA, K. Sugimura HInteraction between cytochrome P-450 2E1 polymorphisms and environmental factors with risk of esophageal and stomach cancers in Chinese. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 11, n. 1, p. 29 - 34, 2002.
- GOODMAN, J. I.; WATSON, R. E. Altered DNA methylation: a secondary mechanism involved in carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. v. 42, p. 501 - 525, 2002.
- GOODMAN, M. T.; MCDUFFIE, K.; KOLONEL, L. N.; TERADA, K.; DONLON, T. A.; WILKENS, L. R.; GUO, C.; LE MARCHAND, L. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholesterogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 10, n. 3, p. 209 - 216, 2001.
- GARAJ-VRHOVAC, V.; ZELJEZIC, D. Assessment of genome damage in a population of Croatian workers employed in pesticide production by chromosomal

- aberration analysis, micronucleus assay and Comet assay. *Journal of Applied Toxicology*. v. 22, n. 4, p. 249 - 255, 2002.
- GREGIO D'ARCE, L. P.; COLUS, I. M. Cytogenetic and molecular biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in Brazil. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*. v. 20, n. 3, p. 161 - 170, 2000.
- GROVER, P.; DANADEVI, K.; MAHBOOB, M.; ROZATI, R.; BANU, B. S.; RAHMAN, M. F. Evaluation of genetic damage in workers employed in pesticide production utilizing the Comet assay. *Mutagenesis*. v. 18, n. 2, p. 201 - 205, 2003.
- HAN, D. F.; ZHOU, X.; HU, M. B.; WANG, C. H.; XIE, W.; TAN, X. D.; ZHENG, F.; LIU, F. Sulfotransferase 1A1 (SULT1A1) polymorphism and breast cancer risk in Chinese women. *Toxicology Letters*. v. 150, n. 2, p. 167 - 177, 2004.
- HARDELL, L.; BAVEL, B.; LINDSTRÖM, G.; ERIKSSON, M.; CARLBERG, M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *International Journal of Andrology*. v. 29, n. 1, p. 228 - 234, 2006.
- HARDELL, L.; ERIKSSON, M.; NORDSTROM, M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma*. v. 43, n. 5, p. 1043 - 1049, 2002.
- HEACOCK, H.; HERTZMAN, C.; DEMERS, P. A.; GALLAGHER, R.; HOGG, R. S.; TESCHKE, K.; HERSHLER, R.; BAJDIK, C. D.; DIMICH-WARD, H.; MARION, A. S.; OSTRY, A.; KELLY, S. Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenolate fungicides. *Environmental Health Perspectives*. v. 108, n. 6, p. 499 - 503, 2000.
- HOYER, A. P.; JORGENSEN, T.; RANK, F.; GRANDJEAN, P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer*. v. 1, n. 1, p. 8 - 8, 2001.
- HU, J.; MAO, Y.; WHITE, K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occupational Medicine*. London, v. 52, n. 3, p. 157 - 164, 2002.
- HUANG, M.; DINNEY, C. P.; LIN, X.; LIN, J.; GROSSMAN, H. B.; WU, X. High-order interactions among genetic variants in DNA base excision repair pathway genes and smoking in bladder cancer susceptibility. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 16, n. 1, p. 84 - 91, 2007.
- INFANTE-RIVARD, C.; LABUDA, D.; KRAJINOVIC, M.; SINNETT, D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology*. v. 10, n. 5, p. 481 - 487, 1999.

ITO, H.; MATSUO, K.; HAMAJIMA, N.; MITSUDOMI, T.; SUGIURA, T.; SAITO, T.; YASUE, T.; LEE, K. M.; KANG, D.; YOO, K. Y.; SATO, S.; UEDA, R.; TAJIMA, K. Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis*. v. 25, n. 8, p. 1395 - 1401, 2004.

JAGA, K.; BROSIUS, D. Pesticide exposure: human cancers on the horizon. *Reviews on Environmental Health*. v. 14, n. 1, p. 39 - 50, 1999.

JAGA, K. What are the implications of the interaction between DDT and estrogen receptors in the body?. *Medical Hypotheses*. v. 54, n. 1, p. 18 - 25, 2000.

JAIN, M.; KUMAR, S.; LAL, P.; TIWARI, A.; GHOSHAL, U. C.; MITTAL, B. Association of genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 2 and susceptibility to esophageal cancer in north Indian population. *Cancer Investigation*. v. 25, n. 5, p. 340 - 346, 2007.

JI, B. T.; SILVERMAN, D. T.; STEWART, P. A.; BLAIR, A.; SWANSON, G. M.; BARIS, D.; GREENBERG, R. S.; HAYES, R. B.; BROWN, L. M.; LILLEMOR, K. D.; SCHOENBERG, J. B.; POTTERN, L. M.; SCHWARTZ, A. G.; HOOVER, R. N. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *American Journal of Industrial Medicine*. v. 40, n. 2, p. 225 - 226, 2001.

KELSEY, K. T.; PARK, S.; NELSON, H. H.; KARAGAS, M. R. A population-based case-control study of the XRCC1 Arg399Gln polymorphism and susceptibility to bladder cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 13, n. 8, p. 1337 - 1341, 2004.

KERRIDGE, I.; LINCZ, L.; SCORGIE, F.; HICKEY, D.; GRANTER, N.; SPENCER A. Association between xenobiotic gene polymorphisms and non-Hodgkin's lymphoma risk. *British Journal Haematology*. v. 118, n. 2, p. 477 - 481, 2002.

KOIFMAN, S.; FERRAZ, I.; VIANA, T. S.; SILVEIRA, C. L.; CARNEIRO, M. T.; KOIFMAN, R. J.; SARCINELLI, P. N.; MATTOS, R. C.; LIMA, J. S.; SILVA, J. J.; MOREIRA, J. C.; FERREIRA, M. F.; FERNANDES, C.; BULCAO, A. C. Cancer cluster among young Indian adults living near power transmission lines in Bom Jesus do Tocantins, Para, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 14, Suppl 3, p. 161 - 172, 1998.

KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J.; MEYER, A. Human reproductive disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 435 - 445, 2002.

KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J. Environment and cancer in Brazil: an overview from a public health perspective. *Mutation Research*. v. 544, n. 2-3, p. 305 - 311, 2003.

KRISHNADASAN, A.; KENNEDY, N.; ZHAO, Y.; MORGENSTERN, H.; RITZ, B. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. *American Journal of Industrial Medicine*. v. 50, n. 5, p. 383 - 390, 2007.

KUTZ, F. W.; WOOD, P. H.; BOTTIMORE, D. P.; Organochlorine pesticides and polychlorinated + biphenyls in human adipose tissue. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. v. 120, p. 1 - 82, 1991.

LABUDA, D.; KRAJINOVIC, M.; RICHER, C.; SKOLL, A.; SINNET, H.; YOTOVA, V.; SINNET, D. Rapid detection of CYP1A1, CYP2D6, and NAT variants by multiplex polymerase chain reaction and allele-specific oligonucleotide assay. *Analytical Biochemistry*. v. 275, n. 1, p. 84 - 92, 1999.

LADEN, F.; COLLMAN, G.; IWAMOTO, K.; ALBERG, A. J.; BERKOWITZ, G. S.; FREUDENHEIM, J. L.; HANKINSON, S. E.; HELZLSOUER, K. J.; HOLFORD, T. R.; HUANG, H. Y.; MOYSICH, K. B.; TESSARI, J. D.; WOLFF, M. S.; ZHENG, T.; HUNTER, D. J. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *Journal of the National Cancer Institute*. v. 93, n. 10, p. 768 - 776, 2001.

LADEN, F.; ISHIBE, N.; HANKINSON, S. E.; WOLFF, M. S.; GERTIG, D. M.; HUNTER, D. J.; KELSEY, K. T. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 11, n. 12, p. 1560 - 1565, 2002.

LEE, B. W.; LONDON, L.; PAULASKIS, J.; MYERS, J.; CHRISTIANI, D. C. Association between human paraoxonase gene polymorphism and chronic symptoms in pesticide-exposed workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. v. 45, n. 2, p. 118 - 122, 2003.

LI, W. B.; RAY, R. M.; GAO, D. L.; FITZGIBBONS, E. D.; SEIXAS, N. S.; CAMP, J. E.; WERNLI, K. J.; ASTRAKIANAKIS, G.; FENG, Z.; THOMAS, D. B.; CHECKOWAY, H. Occupational risk factors for pancreatic cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occupational and Environmental Medicine*. v. 63, n. 12, p. 788 - 793, 2006a.

LI, W. B.; RAY, R. M.; GAO, D. L.; FITZGIBBONS, E. D.; SEIXAS, N. S.; CAMP, J. E.; WERNLI, K. J.; ASTRAKIANAKIS, G.; FENG, Z.; THOMAS, D. B.; CHECKOWAY, H. Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer among female textile

workers in Shanghai, China. *Occupational and Environmental Medicine*. v. 63, n. 1, p. 39 - 44, 2006b.

LOPEZ-CARRILLO, L.; LOPEZ-CERVANTES, M.; TORRES-SANCHEZ, L.; BLAIR, A.; CEBRIAN, M. E.; GARCIA, R. M. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *European Journal of Cancer Prevention*. v. 11, n. 2, p. 129 - 135, 2002.

LUCERO, L.; PASTOR, S.; SUÁREZ, S.; DURBAN, R.; GÓMEZ, C.; PARRÓN, T.; CREUS, A.; MARCOS, R. Cytogenetic biomonitoring of Spanish greenhouse workers exposed to pesticides: micronuclei analysis in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells. *Mutation Research*. v. 464, p. 255 - 262, 2000.

LYNGE, E.; ANTTILA, A.; HEMMINKI, K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control*. v. 8, n. 3, p. 406 - 419, 1997.

MA, X.; BUFFLER, P. A.; GUNIER, R. B.; DAHL, G.; SMITH, M. T.; REINIER, K.; REYNOLDS, P. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environmental Health Perspectives*. v. 110, n. 9, p. 955 - 960, 2002.

MACLENNAN, P. A.; DELZELL, E.; SATHIAKUMAR, N.; MYERS, S. L.; CHENG, H.; GRIZZLE, W.; CHEN, V. W.; WU, X. C. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. v. 44, n. 11, p. 1048 - 1058, 2002.

MAO, Y.; HU, J.; UGNAT, A. M.; WHITE, K. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure to chemicals in Canada Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Annals of Oncology*. v. 11, Suppl 1, p. 69 - 73, 2000.

MCDUFFIE, H. H.; PAHWA, P.; MCLAUGHLIN, J. R.; SPINELLI, J. J.; FINCHAM, S.; DOSMAN, J. A.; ROBSON, D.; SKINNIDER, L. F.; CHOI, N. W. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 10, n. 11, p. 1155 - 1163, 2001.

MEINET, R.; SCHUZ, J.; KALETSCH, U.; KAATSCH, P.; MICHAELIS, J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *American Journal of Epidemiology*. v. 151, n. 7, p. 639 - 646, 2000.

MENDONÇA, G. A.; ELUF-NETO, J.; ANDRADA-SERPA, M. J.; CARMO, P. A.; BARRETO, H. H.; INOMATA, O. N.; KUSSUMI, T. A. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *International Journal of Cancer*. v. 83, n. 5, p. 596 - 600, 1999.

MEYER, A.; SARCINELLI, P. N.; MOREIRA, J. C. Are some Brazilian population groups subject to endocrine disrupters?. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 845 - 850, 1999.

MEYER, A.; CHRISMAN, J.; MOREIRA, J. C.; KOIFMAN, S. Cancer mortality among agricultural workers in Serrana Region, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*. v. 93, n. 3, p. 264 - 271, 2003.

MILIGI, L.; COSTANTINI, A. S.; BENVENUTI, A.; KRIEBEL, D.; BOLEJACK, V.; TUMINO, R.; RAMAZZOTTI, V.; RODELLA, S.; STAGNARO, E.; CROSIGNANI, P.; AMADORI, D.; MIRABELLI, D.; SOMMANI, L.; BELLETTI, I.; TROSCHER, L.; ROMEO, L.; MICELI, G.; TOZZI, G. A.; MENDICO, I.; VINEIS, P. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology*. v. 17, n. 5, p. 552 - 561, 2006.

MILLER, M. C.; MOHRENWEISER, H. W.; BELL, D. A. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicology Letters*. v. 120, n. 1-3, p. 269 - 280, 2001.

MILLIKAN, R.; DEVOTO, E.; DUELL, E. J.; TSE, C. K.; SAVITZ, D. A.; BEACH, J.; EDMISTON, S.; JACKSON, S.; NEWMAN, B. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 9, n. 11, p. 1233 - 1240, 2000.

MILLS, P. K.; YANG, R. Prostate cancer risk in California farm workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. v. 45, n. 3, p. 249 - 258, 2003.

MILLS, P. K.; YANG, R.; RIORDAN, D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control*. v. 16, n. 7, p. 823 - 830, 2005.

MILLS, P. K.; ZAHM, S. H. Organophosphate pesticide residues in urine of farmworkers and their children in Fresno County, California. *American Journal of Industrial Medicine*. v. 40, n. 5, p. 571 - 577, 2001.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA. *Pecuária e Abastecimento. Meios de Produção. Tabela 1.6: Defensivos Agrícolas. Vendas por categoria. Junho de 2001*. 2000. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/spa/pagespa/ch01/vendfag.xls>>. Acesso em: 20 jan. 2008.

MITRUNEN, K.; JOURENKOVA, N.; KATAJA, V.; ESKELINEN, M.; KOSMA, V. M.; BENHAMOU, S.; VAINIO, H.; UUSITUPA, M.; HIRVONEN, A. Glutathione S-transferase M1, M3, P1, and T1 genetic polymorphisms and susceptibility to breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. v. 10, n. 3, p. 229 - 236, 2001.

- MORI, M. M.; CEDENHO, A. P.; KOIFMAN, S.; SROUGI, M. S'perm characteristics in a sample of healthy adolescents in São Paulo, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 525 - 530, 2002.
- MORRIS, R. D.; AUDET, A. M.; ANGELILLO, I. F.; CHALMERS, T. C.; MOSTELLER, F. Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *American Journal of Public Health*. v. 82, n. 7, p. 955 - 963, 1992.
- MOYSICH, K. B.; SHIELDS, P. G.; FREUDENHEIM, J. L.; SCHISTERMAN, E. F.; VENA, J. E.; KOSTYNIK, P.; GREIZERSTEIN, H.; MARSHALL, J. R.; GRAHAM, S.; AMBROSONE, C. B. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. v. 8, n. 1, p. 41 - 44, 1999.
- MUELLER, B. A.; NEWTON, K.; HOLLY, E. A.; PRESTON-MARTIN, S. Residential water source and the risk of childhood brain tumors. *Environmental Health Perspectives*. v. 109, n. 6, p. 551 - 556, 2001.
- MUNIZ, J.; MCCAULEY, L.; SCHERER, J.; LASAREV, M.; KOSHY, M.; KOW, Y. W.; NAZAR-STEWART, V.; KISBY, G. E. Biomarkers of oxidative stress and DNA damage in agricultural workers: A pilot study. *Toxicology and Applied Pharmacology*. v. 227, n. 1, p. 97 - 107, 2008.
- NOWELL, S.; FALANY, C. N. Pharmacogenetics of human cytosolic sulfotransferases. *Oncogene*. v. 25, n. 11, p. 1673 - 1678, 2006.
- OLIVEIRA, P. A.; COLAÇO, A.; CHAVES, R.; GUEDES-PINTO, H.; DE-LA-CRUZ, P. L. F.; LOPES, C. Chemical carcinogenesis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. v. 79, n. 4, p. 593 - 616, 2007.
- PACHECO, A. D. E. O.; HACKEL, C. Chromosome instability induced by agrochemicals among farm workers in Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 18, n. 6, p. 1675 - 1683, 2002.
- PACHKOWSKI, B. F.; WINKEL, S.; KUBOTA, Y.; SWENBERG, J. A.; MILLIKAN, R. C.; NAKAMURA, J. XRCC1 genotype and breast cancer: functional studies and epidemiologic data show interactions between XRCC1 codon 280 His and smoking. *Cancer Research*. v. 66, n. 5, p. 2860 - 2868, 2006.
- PAN, S. Y.; UGNAT, A. M.; MAO, Y. THE CANADIAN cancer registries epidemiology research group. Occupational risk factors for brain cancer in Canada. *The Journal of Occupational Environmental Medicine*. v. 47, n. 7, p. 704 - 717, 2005.

- PARKINSON, A. Biotransformation of xenobiotics. In: KLAASSEN, C. D. (Ed.). *Casarett & Doull's toxicology. The basic science of poisons*. 5. ed. New York: McGraw-Hill, v. 6, 1996, p. 113 - 186.
- PAUMGARTTEN, F. J.; DELGADO, I. F.; OLIVEIRA, E. S.; ALLELUIA, I. B.; BARRETTO, H. H.; KUSSUMI, T. A. Levels of organochlorine pesticides in the blood serum of agricultural workers from Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 14, Suppl 3, p. 33 - 39, 1998.
- PAXTON, M. B.; CHINCHILLI, V. M.; BRETT, S. M.; RODRICKS, J. V. Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort: I. Mortality update and exposure distribution. *Risk Anal*. v. 14, n. 2, p. 147 - 154, 1994.
- PERERA, F. P. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *Journal of the National Cancer Institute*. v. 88, n. 8, p. 496 - 509, 1996.
- _____. Environment and Cancer: Who Are Susceptible?. *Science*. v. 278, n. 5340, p. 1068 - 1073, 1997.
- PÉTREAS, M.; SHE, J.; BROWN, F. R. High Body Burdens of 2,2',4,4'-tetrabrominateddiphenyl ether (BDE-47) in California women. *Environmental Health Perspectives*. v. 111, p. 1175 - 1179, 2003.
- PIMENTEL, D. Diversification of biological control strategies in agriculture. *Crop Protection*. v. 10, p. 243 - 253, 1991.
- POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; KOIFMAN, S. Brazilian collaborative study group of infant acute leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. v. 15, n. 12, p. 2336 - 2341, 2006.
- PURDUE, M. P.; HOPPIN, J. A.; BLAIR, A.; DOSEMECI, M.; ALAVANJA, M. C. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *International Journal of Cancer*. v. 120, n. 3, p. 642 - 649, 2007.
- QUÍÑONES, L. A.; IRARRÁZABAL, C. E.; ROJAS, C. R.; ORELLANA, C. E.; ACEVEDO, C.; HUDOBRO, C.; VARELA, N. E.; CÁCERES, D. D. Joint effect among p53, CYP1A1, GSTM1 polymorphism combinations and smoking on prostate cancer risk: an exploratory genotype-environment interaction study. *Asian Journal of Andrology*. v. 8, n. 3, p. 349 - 355, 2006.
- RAMIREZ, V.; CUENCA, P. Micronuclei frequency in lymphocytes of individuals occupationally exposed to pesticides. *Revista de Biologia Tropical*. v. 49, n. 1, p. 1 - 8, 2001.

RAUNIO, H.; HUSGAFVEL-PURSLAINEN, K.; ANTTILA, S.; HIETANEN, E.; HIRVONEN, A.; PELKONEN, O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility - a review. *Gene*. v. 159, p. 113 - 121, 1995.

RAUSCHER, G. H.; SHORE, D.; SANDLER, D. P. Hair dye use and risk of adult acute leukemia. *American Journal of Epidemiology*. v. 160, n. 1, p. 19 - 25, 2004.

RAY, R. M.; GAO, D. L.; LI, W.; WERNLI, K. J.; ASTRAKIANAKIS, G.; SEIXAS, N. S.; CAMP, J. E.; FITZGIBBONS, E. D.; FENG, Z.; THOMAS, D. B.; CHECKOWAY, H. Occupational exposures and breast cancer among women textile workers in Shanghai. *Epidemiology*. v. 18, n. 3, p. 383 - 392, 2007.

RÊGO, M. A.; SOUSA, C. S.; KATO, M.; DE CARVALHO, A. B.; LOOMIS, D.; CARVALHO, F. M.; Non-Hodgkin's lymphomas and organic solvents. *Journal of Occupational and Environment Medicine*. v. 44, n. 9, p. 874 - 881, 2002.

REYNOLDS, P.; VON BEHREN, J.; GUNIER, R. B.; GOLDBERG, D. E.; HARNLY, M.; HERTZ, A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiology*. v. 16, n. 1, p. 93 - 100, 2005.

RICHTER, E. D.; CHLAMTAC, N. Ames, pesticides, and cancer revisited. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. v. 8, n. 1, p. 63 - 72, 2002.

ROMIEU, I.; HERNANDEZ-AVILA, M.; LAZCANO-PONCE, E.; WEBER, J. P.; DEWAILLY, E. Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *American Journal of Epidemiology*. v. 152, n. 4, p. 363 - 370, 2000.

RUBIN, C. H.; LANIER, A.; KIESZAK, S.; BROCK, J. W.; KOLLER, K. R.; STROSNIIDER, H.; NEEDHAM, L.; ZAHM, S.; HARPSTER, A. Breast cancer among Alaska native women potentially exposed to environmental organochlorine chemicals. *International Journal of Circumpolar Health*. v. 65, n. 1, p. 18 - 27, 2006.

RYBICKI, B. A.; NESLUND-DUDAS, C.; NOCK, N. L.; SCHULTZ, L. R.; EKLUND, L.; ROSBOLT, J.; BOCK, C. H.; MONAGHAN, K. G. Prostate cancer risk from occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons interacting with the GSTP1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Detection and Prevition*. v. 30, n. 5, p. 412 - 422, 2006.

SAFE, S. H. Endocrine disruptors and human health-is there a problem? An update. *Environmental Health Perspectives*. v. 108, n. 6, p. 487 - 493, 2000.

SAFI, J. M. Association between chronic exposure to pesticides and recorded cases of human malignancy in Gaza Governorates (1990-1999). *The Science of Total Environment*. v. 284, n. 1-3, p. 75 - 84, 2002.

SAINTOT, M.; MALAVEILLE, C.; HAUTEFEUILLE, A.; GERBER, M. Interactions between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1, sulfotransferase 1A1, catechol-o-methyltransferase and tobacco exposure in breast cancer risk. *International Journal of Cancer*. v. 107, n. 4, p. 652 - 657, 2003.

SATO, S.; MIZUNO, Y.; HATTORI, N. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels as a biomarker for progression of Parkinson disease. *Neurology*. v. 64, n. 6, p. 1081 - 1083, 2005.

SCARPATO, R.; MIGLIORE, L.; HIRVONEN, A.; FALCK, G.; NORPPA, H. Cytogenetic monitoring of occupational exposure to pesticides: characterization of GSTM1, GSTT1, and NAT2 genotypes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. v. 27, n. 4, p. 263 - 269, 1996.

SHARMA-WAGNER, S.; CHOKKALINGAM, A. P.; MALKER, H. S.; STONE, B. J.; MCLAUGHLIN, J. K.; HSING, A. W. Occupation and prostate cancer risk in Sweden. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. v. 42, n. 5, p. 517 - 525, 2000.

SHARPE, C. R.; FRANCO, E. L.; DE CAMARGO, B.; LOPES, L. F.; BARRETO, J. H.; JOHNSON, R. R.; MAUAD, M. A. Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *American Journal Epidemiology*. v. 141, n. 3, p. 210 - 217, 1995.

SLANGER, T. E.; CHANG-CLAUDE, J.; WANG-GOHRKE, S. Manganese superoxide dismutase Ala-9Val polymorphism, environmental modifiers, and risk of breast cancer in a German population. *Cancer Causes Control*. v. 17, n. 8, p. 1025 - 1031, 2006.

SLEBOIS, R. J.; HOPPIN, J. A.; TOLBERT, P. E.; HOLLY, E. A.; BROCK, J. W.; ZHANG, R. H.; BRACCI, P. M.; FOLEY, J.; STOCKTON, P.; MCGREGOR, L. M.; FLAKE, G. P.; TAYLOR, J. A. K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopathology, and environmental exposures in a population-based study. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. v. 9, n. 11, p. 1223 - 1232, 2000.

SNEDEKER, S. M. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environmental Health Perspectives*. v. 109, Suppl 1, p. 35 - 47, 2001.

SONODA, T.; ISHIDA, T.; MORI, M.; SAKAI, H.; NOGUCHI, M.; MORI, M.; IMAI, K. A case-control study of multiple myeloma in Japan: association with occupational factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. v. 6, n. 1, p. 33 - 36, 2005.

SORAHAN, T.; HAMILTON, L.; JACKSON, J. R. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline,

- phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine. *Occupational and Environmental Medicine*. v. 57, n. 2, p. 106 - 115, 2000.
- SOTO, A. M.; SONNENSCHN, C.; CHUNG, K. L.; FERNANDEZ, M. F.; OLEA, N.; SERRANO, F. O. The e-screen assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health and Perspective*. v. 103, n. Suppl. 7, p. 113 - 122, 1995.
- SPIEWAK, R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. v. 8, n. 1, p. 1 - 5, 2001.
- SPINELLI, J. J.; NG, C. H.; WEBER, J. P.; CONNORS, J. M.; GASCOYNE, R. D.; LAI, A. S.; BROOKS-WILSON, A. R.; LE, N. D.; BERRY, B. R.; GALLAGHER, R. P. Organochlorines and risk of non-Hodgkin lymphoma. *International Journal of Cancer*. v. 121, n. 12, p. 2767 - 2775, 2007.
- STOPPELLI, I. M. B. S.; CRESTANA, S. Pesticide exposure and cancer among rural workers from Bariri, São Paulo state, Brazil. *Environment International*. v. 31, n. 5, p. 731 - 738, 2005.
- SUGIMURA, T.; KUMIMOTO, H.; TOHNAI, I.; FUKUI, T.; MATSUO, K.; TSURUSAKO, S.; MITSUDO, K.; UEDA, M.; TAJIMA, K.; ISHIZAKI, K. Gene-environment interaction involved in oral carcinogenesis: molecular epidemiological study for metabolic and DNA repair gene polymorphisms. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. v. 35, n. 1, p. 11 - 18, 2006.
- SZYF, M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology. *Toxicological Sciences*. v. 100, n. 1, p. 7 - 23, 2007.
- TANINGHER, M.; MALACARNE, D.; IZZOTTI, A.; UGOLINI, D.; PARODI, S. Drug metabolism polymorphisms as modulators of cancer susceptibility. *Mutation Research*. v. 436, n. 3, p. 227 - 261, 1999.
- THORN, A.; GUSTAVSSON, P.; SADIGH, J.; WESTERLUND-HANNESTRAND, B.; HOGSTEDT, C. Mortality and cancer incidence among Swedish lumberjacks exposed to phenoxy herbicides. *Occupational and Environmental Medicine*. v. 57, n. 10, p. 718 - 720, 2000.
- TÖRÜNER, G. A.; AKYERLI, C.; UÇAR, A.; AKI, T.; ATSU, N.; OZEN, H.; TEZ, M.; CETINKAYA, M.; OZÇELIK, T. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and bladder cancer susceptibility in the Turkish population. *Archives of Toxicology*. v. 75, n. 8, p. 459 - 464, 2001.
- TROSKO, J. E. Commentary: is the concept of "tumor promotion" a useful paradigm? *Molecular Carcinogenesis*. v. 30, p. 131 - 137, 2001.

- UGNAT, A. M.; LUO, W.; SEMENCIW, R.; MAO, Y. Canadian cancer registries epidemiology research group. Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces. *Chronic Diseases in Canada*. v. 25, n. 2, p. 7 - 15, 2004.
- VINEIS, P.; MILIGI, L.; COSTANTINI, A. S. Exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma: clues on putative mechanisms. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. v. 16, n. 3, p. 381 - 384, 2007.
- VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 1998. 537p.
- WADDELL, B. L.; ZAHM, S. H.; BARIS, D.; WEISENBURGER, D. D.; HOLMES, F.; BURMEISTER, L. F.; CANTOR, K. P.; BLAIR, A. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control*. v. 12, n. 6, p. 509 - 517, 2001.
- WANG, A. H.; SUN, C. S.; LI, L. S.; HUANG, J. Y.; CHEN, Q. S. Relationship of tobacco smoking CYP1A1 GSTM1 gene polymorphism and esophageal cancer in Xi'an. *World Journal of Gastroenterology*. v. 8, n. 1, p. 49 - 53, 2002.
- WARD, E. M.; SCHULTE, P.; GRAJEWSKI, B.; ANDERSEN, A.; PATTERSON JR, D. G.; TURNER, W.; JELLUM, E.; DEDDENS, J. A.; FRIEDLAND, J.; ROELEVELD, N.; WATERS, M.; BUTLER, M. A.; DIPIETRO, E.; NEEDHAM, L. L. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. v. 9, n. 12, p. 1357 - 1367, 2000.
- WATSON, M. A.; STEWART, R. K.; SMITH, G. B.; MASSEY, T. E.; BELL, D. A. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*. v. 19, n. 2, p. 275 - 280, 1999.
- WEINSTEIN, I. B.; SANTELLA, R. M.; PERERA, F. P. Molecular Biology and epidemiology of cancer. In: GREENWALD, P.; KRAMER, B. S.; WEED, D. L. (Eds.). *Cancer Prevention and Control*. New York: Marcel-Dekker, 1995. p. 83 - 110.
- WERNLI, K. J.; FITZGIBBONS, E. D.; RAY, R. M.; GAO, D. L.; LI, W.; SEIXAS, N. S.; CAMP, J. E.; ASTRAKIANAKIS, G.; FENG, Z.; THOMAS, D. B.; CHECKOWAY, H. Occupational risk factors for esophageal and stomach cancers among female textile workers in Shanghai, China. *American Journal of Epidemiology*. v. 163, v. 8, p. 717 - 725, 2006.

WILLIAMS, J. A.; PHILLIPS, D. H. Mammary expression of xenobiotic metabolizing enzymes and their potential role in breast cancer. *Cancer Research*. v. 60, n. 17, p. 4667 - 4677, 2000.

WINDHAM, G. C.; MITCHELL, P.; ANDERSON, M.; PETREAS, M.; LASLEY, B. Exposure to organochlorine compounds and effect on ovarian function. *Epidemiology*. v. 16, n. 2, p. 182 - 271, 2005.

WOOLCOTT, C. G.; ARONSON, K. J.; HANNA, W. M.; SENGUPTA, S. K.; MCCREADY, D. R.; STERNS, E. E.; MILLER, A. B. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Causes Control*. v. 12, n. 5, p. 395 - 404, 2001.

WHO. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. IARC *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: DDT and associated compounds*. France: IARC, 1997.

_____. *Polychlorinated biphenyls*. France: IARC. 1998.

WORMHOUDT, L. W.; COMMANDEUR, J. N. M.; VERMEUTEN, N. P. E. Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferases, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Critic Review Toxicology*. v. 29, n. 1, p. 59 - 124, 1999.

WÜNSCH-FILHO, V.; MONCAU, J. E.; MITABELLI, D.; BOFFETA, P. Occupational risk factors of lung cancer in São Paulo, Brazil. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. v. 24, n. 2, p. 118 - 124, 1998.

YANG, J.; WU, H. F.; ZHANG, W.; GU, M.; HUA, L. X.; SUI, Y. G.; ZHANG, Z. D.; ZHOU, J. W.; WANG, X. R.; ZOU, C.; QIAN, L. X. Polymorphisms of metabolic enzyme genes, living habits and prostate cancer susceptibility. *Frontiers in Bioscience*. v. 11, p. 2052 - 2060, 2006.

ZAFAR, M. B.; TERRIS, M. K. Prostate cancer detection in veterans with a history of Agent Orange exposure. *The Journal of Urology*. v. 166, n. 1, p. 100 - 103, 2001.

ZHANG, Y.; WISE, J. P.; HOLFORD, T. R.; XIE, H.; BOYLE, P.; ZAHM, S. H.; RUSIECKI, J.; ZOU, K.; ZHANG, B.; ZHU, Y.; OWENS, P. H.; ZHENG, T. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in connecticut women. *American Journal of Epidemiology*. v. 160, n. 12, p. 1177 - 1183, 2004.

ZHENG, T.; HOLFORD, T. R.; ZAHM, S. H.; OWENS, P. H.; BOYLE, P.; ZHANG, Y.; WISE, J. P. S. R.; STEPHENSON, L. P.; ALI-OSMAN, F. Cigarette smoking, glutathione-S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. v. 13, n. 7, p. 637 - 645, 2002.

ZHENG, T.; ZAHM, S. H.; CANTOR, K. P.; WEISENBURGER, D. D.; ZHANG, Y.; BLAIR, A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. v. 43, n. 7, p. 641 - 649, 2001.

ZHOU, W.; LIU, G.; MILLER, D. P.; THURSTON, S. W.; XU, L. L.; WAIN, J. C.; LYNCH, T. J.; SU, L.; CHRISTIANI, D. C. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiological Biomarkers Prevention*. v. 12, n. 4, p. 359 - 365, 2003.

ZHOU, W.; LIU, G.; THURSTON, S. W.; XU, L. L.; MILLER, D. P.; WAIN, J. C.; LYNCH, T. J.; SU, L.; CHRISTIANI, D. C. Genetic polymorphisms in N-acetyltransferase-2 and microsomal epoxide hydrolase, cumulative cigarette smoking, and lung cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. v. 11, n. 1, p. 15 - 21, 2002.

Recebido em: 10/07/2008

Aprovado em: 11/08/2008