



IDENTIFICAÇÃO DO POTENCIAL CARCINOGENÉTICO DOS E AGROTÓXICOS: TETRACONAZOL, CIPROCONAZOL, TRIADIMENOL, POXADIAZONA E CLORANSULAM-METÍLICO

Andréa Gomes Bezerra¹, Andressa Torres Souza¹, Paula Rayanne Lopes de Carvalho¹, e Cheila Nataly Galindo Bedor¹

¹ Universidade Federal do Vale do São Francisco, 56304-205 Petrolina, PE, Brasil.

*Email: cheila.bedor@univasf.edu.br

Resumo: O uso indiscriminado de agrotóxicos é uma preocupação mundial e reflete-se no cenário nacional, uma vez que o Brasil é o primeiro consumidor dessas substâncias no mundo. O presente estudo teve como finalidade avaliar o potencial carcinogênico do tetraconazol, ciproconazol, triadimenol, oxadiazona e cloransulam metílico, agrotóxicos utilizados na fruticultura da região do Submédio do Vale do São Francisco, pelo modelo computacional da carcinogenicidade química-quântica. O modelo, através de parâmetros eletrônicos como eletroafinidade, energia de interação carcinógeno-DNA, atração eletrostática carcinógeno-DNA, permeabilidade da membrana celular e o calor de formação do carcinógeno, pode prever o potencial carcinogênico de substâncias. Para tanto foram realizados cálculos semi-empíricos AM1 e posteriormente uma análise estatística multivariada desses parâmetros – Análise de Componentes Principais (APC). Como padrão na APC foram utilizadas substâncias bem definidas na literatura como carcinogênicas (aflatoxina B1, benzopireno e tetracloreto de carbono), não-carcinogênicas (etanol, água) e protetoras (substâncias antioxidantes: resveratrol, o AAS e a vitamina C). Os resultados revelam que todos os agrotóxicos estudados têm potencial carcinogênico, corroborando com os poucos estudos já descritos na literatura para alguns dessas substâncias e mostra-se pioneiro quanto à análise do potencial carcinogenicidade dos agrotóxicos triadimenol, oxadiazona e o cloransulam metílico.

Palavras-chave: Agrotóxicos, potencial carcinogênico, modelo preditivo

Abstract:

The indiscriminate use of pesticides is a concern world. The Brazil, today, is the main consumer of these substances in the world. The purpose of this research is studying the potential carcinogenic of the tetraconazole, cyproconazole, triadimenol, oxadiazon e cloransulam-methyl, pesticides used in the fruit production in the San Francisco River Valley in Brazil through model of carcinogenicity chemical. This model through descriptors such as electron affinity, Δ (HOMO–LUMO), dipole moments, electrostatic attraction, formation heat (Hf) and permeability of the cell membrane (c Log P) may characterize the carcinogenic action of substances. The electron parameters were described through AM1 semi-empirical quantum chemical calculations. The analysis of these parameters was carried out using a multivariate statistical treatment, the analysis of principal components (PCA). For the control were used well-defined substances in the literature as carcinogenic (aflatoxin B1, benzopyrene and carbon tetrachloride), known non-carcinogenic substances (water and ethanol), and protective antioxidant substances (acetylsalicylic acid, vitamin - C and resveratrol). The results reveal that all studied pesticides have carcinogenic potential corroborating the few studies already described in the literature for some of these pesticides and shows up on the pioneering analysis of the potential carcinogenicity of pesticides triadimenol, oxadiazon e cloransulam-methyl.

Keywords: Pesticides, carcinogenic potential predictive model

INTRODUÇÃO

Desde a década de 1950, quando se iniciou a “revolução verde”, foram observadas profundas mudanças no processo tradicional de trabalho na agricultura bem como em seus impactos sobre o ambiente e a saúde humana. Novas tecnologias, muitas delas baseadas no uso extensivo de agentes químicos, foram disponibilizadas para o controle de doenças, aumento da produtividade e proteção contra insetos e outras pragas. Todavia, essas novas facilidades não foram acompanhadas pela implementação de programas de qualificação da força de trabalho, sobretudo nos países em desenvolvimento, expondo as comunidades rurais a um conjunto de riscos ainda desconhecidos, originado pelo uso extensivo de um grande número de substâncias químicas perigosas e agravados por uma série de determinantes de ordem social (MOREIRA et al, 2002).

Desde 2008 o Brasil passou a ser o principal consumidor de agrotóxicos no mundo (PELAEZ, 2010). Isso se deve ao modelo produtivo brasileiro, com o crescimento do país desde o final dos anos 1990, como poucos países, no comércio internacional do agronegócio e atualmente é um dos líderes mundiais na produção e exportação de vários produtos agropecuários, sendo o primeiro produtor e exportador de café, açúcar, etanol e suco de laranja. Além disso, lidera o ranking das vendas externas do complexo de soja (grão,

farelo e óleo), que é o principal gerador de divisas cambiais (BRASIL, 2013). No período entre os meses de janeiro e maio de 2012, as vendas do setor de agrotóxicos, no país, foram de R\$ 3,713 bilhões, aumentando em 36% em relação ao mesmo período de 2011 (SINDAG, 2012).

A expansão da fronteira agrícola chega ao Semiárido do Nordeste do Brasil com a implantação de empresas transnacionais e nacionais que, beneficiando-se do fácil acesso a terra e água, se voltam especialmente para a fruticultura irrigada e o cultivo de camarões para exportação. O modelo de produção do agro-hidronegócio caracteriza-se pelo monocultivo em extensas áreas, antecedido pelo desmatamento e consequente comprometimento da biodiversidade, e pela dependência do consumo intensivo de fertilizante e agrotóxico para atender às metas de produtividade (ABRASCO, 2012).

Segundo Scorza Junior et al (2010), a agricultura praticada em nosso país ainda tem uma forte dependência da utilização de agrotóxicos, os quais têm a finalidade de controlar pragas, doenças e plantas daninhas, garantindo patamares mais elevados de produtividade e, conseqüentemente, maior retorno econômicas da atividade agrícola. No entanto, os agrotóxicos podem ser altamente tóxicos a diversos organismos não alvos, incluindo os seres humanos.

Seguindo a tendência nacional de crescimento, o Vale do Submédio São Francisco nos últimos anos é a região que melhor representa o Brasil na produção de frutas in natura nos grandes mercados internacionais, mais particularmente, o polo Juazeiro-Petrolina que se destaca como um dos mais importantes produtores nesse segmento, especializando-se na produção de uva, manga e ainda alavancando mais sessenta outros produtos (FRANCA, 2013).

Estudos realizados por Bedor et al. (2009), na região, identificaram o uso indiscriminado de agrotóxicos em condições inseguras de trabalho, com maior frequência de utilização de organofosforados e piretróides.

Mesmo que alguns dos ingredientes ativos dos agrotóxicos possam ser classificados como medianamente ou pouco tóxicos – baseados em seus efeitos agudos – devem ser levados em consideração os efeitos crônicos que podem ocorrer meses, anos ou até décadas após a exposição, manifestando-se em várias doenças como cânceres, malformação congênita, distúrbios endócrinos, neurológicos e mentais (ABRASCO, 2012).

Weichenthal, Moase e Chan (2012), revisaram evidências epidemiológicas relacionadas à exposição ocupacional a pesticidas e a incidência de câncer, e identificaram 19 agrotóxicos associados ao aumento do risco de vários tipos de neoplasias malignas em aplicadores dessas substâncias; dentre eles os

organofosforados relacionados a câncer de pulmão e cólon; os piretróides a mieloma múltiplo e os carbamatos com forte associação ao melanoma.

Além disso, já existem estudos sobre câncer na região que demonstraram um aumento de mortalidade por doenças neoplásicas, em ambos os sexos, sendo que em trabalhadores rurais as principais taxas de mortalidade por câncer estavam relacionadas às neoplasias malignas de próstata e de pulmão (LEITE; BEDOR, 2007; BASTOS, 2011).

Bedor (2008) relata que as principais barreiras que dificultam a correlação entre agrotóxico e câncer na apresentação de evidências científicas estão representadas principalmente pelas dificuldades relacionadas com os modelos de estudo, visto que, são em maior parte investigações do tipo experimental, clínico e epidemiológico. A ausência de indicadores factíveis acaba por ser outra limitação da relação agrotóxico/câncer, porém a utilização de indicadores preditivos pode-se apresentar de fundamental importância para combater esta problemática.

Neste contexto, a utilização dos indicadores preditivos para o reconhecimento dos danos antes da sua ocorrência é indispensável quando se refere ao câncer, uma vez que este agravo é observado em maior parte com elevada letalidade, prevenir as situações de risco deve ser a principal ação para se tentar

garantir a saúde pública pela Vigilância da Saúde (BEDOR, 2008).

Leão et al. (2005) acreditam que as formas estruturais das moléculas de carcinógenos não são os fatores condicionantes da carcinogênese, visto que ao desenvolverem o modelo químico-quântico computacional basearam-se nas evidências de que as substâncias carcinogênicas apresentam estruturas moleculares bastante diferentes. Sendo assim, acredita-se então que na sua atividade carcinogênica estejam envolvidos os aspectos energéticos e eletrônicos comuns a estes tipos tão variados de compostos.

Neste modelo, a energia de interação carcinógeno-DNA é considerada como a diferença de energia entre o HOMO e o LUMO (ΔE_{H-L}). O HOMO define, de forma aproximada, a tendência da molécula em doar elétron, ou seja, quanto maior a energia do HOMO, mais fácil será a doação de elétron. Por outro lado, a energia do LUMO (ELUMO) expressa a tendência da molécula em receber elétron, sendo essa uma medida da eletroafinidade. Quanto mais baixa for a energia do LUMO, tanto maior será a tendência da molécula em receber elétron (BEDOR, 2008).

Além do caráter eletrofílico EA e da ΔE_{H-L} o modelo considera ainda outros fatores como a atração eletrostática carcinógeno-DNA (Δq); a permeabilidade da membrana celular (μ) e o calor de

formação do carcinógeno (Hf) (BEDOR, 2008).

Considerando que os agrotóxicos tetraconazol, ciproconazol, triadimenol, oxadiazona e cloransulam metílico são utilizados na fruticultura da região do submédio do Vale do São Francisco, o presente estudo teve como finalidade avaliar o potencial carcinogênico desses agrotóxicos através do modelo computacional da carcinogenicidade químico-quântica.

MÉTODO

A análise do potencial carcinogênico dos princípios ativos tetraconazol, ciproconazol, triadimenol, oxadiazona e cloransulam-metílico se baseou no modelo preditivo computacional da carcinogenicidade (Leão et al, 2005), que verifica as propriedades eletrofílicas dos carcinógenos e a possibilidade de transferência de elétrons do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) do DNA para o orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) do carcinógeno.

As fórmulas moleculares dos cinco princípios ativos em questão foram obtidas através do Sistema de Informação sobre Agrotóxicos (SIA) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários (AGROFIT) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

As estruturas foram desenhadas no programa GaussView 5.0 (Gaussview, Inc 2002-2008). Foram realizados cálculos no Gaussian 09 (FRISCH, M, et al, 2009) para parâmetros eletrônicos :

✓ Eletroafinidade: E_A - pela aproximação de Koopman's ($E_a = -E_{LUMO}$);

✓ Energia de interação carcinógeno-DNA (ΔE_{H-L} - considerada como a diferença de energia entre o HOMO e o LUMO);

✓ Atração eletrostática carcinógeno-DNA (Δq - diferença das cargas positivas de átomos presentes no carcinógeno e a carga negativa do O₆ da guanina);

✓ Permeabilidade da membrana celular (μ - considerando apenas o momento dipolo do carcinógeno);

✓ Calor de formação do carcinógeno (H_f).

Os resultados numéricos desses parâmetros passaram por um tratamento estatístico, denominado Análise de componentes principais (ACP), utilizado quando existe uma série de variáveis químicas e biológicas representando um conjunto multivariado de informação. Esse tratamento foi realizado utilizando-se o programa computacional STATISTICA 9.0 (StatSoft, Inc., 2009).

Na ACP foi utilizado o padrão utilizado por Bedor (2008), adaptado por Morais (2010), substâncias bem definidas na literatura como carcinogênicas (aflatoxina B1, benzopireno e tetracloreto de carbono), não-carcinogênicas (etanol,

água) e protetoras (substâncias antioxidantes como o resveratrol, o AAS e a vitamina C).

RESULTADOS

A tabela 1 mostra os resultados obtidos, a partir dos cálculos AM1, para os parâmetros eletrônicos, utilizados na análise ACP das substâncias controles, bem como para os compostos em estudo.

Substância	Ea	$\Delta H-L$	Δq	μ	Hf
Aflotoxinas B1	1,49	7,18	0,70	7,26	-89,70
Benzopireno	1,11	7,56	0,30	0,04	87,19
Tetracloreto de carbono	1,12	7,55	0,35	0,00	-28,14
Etanol	-3,80	12,47	-0,06	1,55	-62,72
Água	-4,41	13,09	-0,12	1,86	-59,25
Resveratrol - H	-2,61	11,28	0,61	14,98	-104,07
AAS	-3,74	12,41	0,70	7,73	-165,98
Vitamina C - H	-4,90	13,57	0,68	4,29	-295,35
Tetraconazol	0,60	8,06	0,66	2,55	-158,53
Ciproconazol	0,06	8,60	0,43	4,85	75,28
Triadimenol	0,13	8,66	0,45	1,97	10,19
Oxadiazona	0,02	8,65	0,67	2,81	-52,77
Cloramulam Metílico	0,04	8,62	0,66	6,56	-70,06

Tabela 1: Análise dos parâmetros eletrônicos das substâncias controles e dos compostos em estudo.

No Modelo a EA e o Δq são os parâmetros de maior importância. Quanto maior o EA, maior a ação carcinogênica da substância. O Δq funciona como indicador da facilidade de aproximação do

carcinógeno ao DNA para a transferência de elétron (Leão et al., 2005).

A análise de Componente Principal (ACP) esta representada no gráfico 1 podendo-se então concluir que todos os agrotóxicos analisados apresentam-se como potencialmente carcinogênicos.

No gráfico é possível verificar a nítida separação entre os três grupos controles (carcinogênicos, não carcinogênicos e protetores).

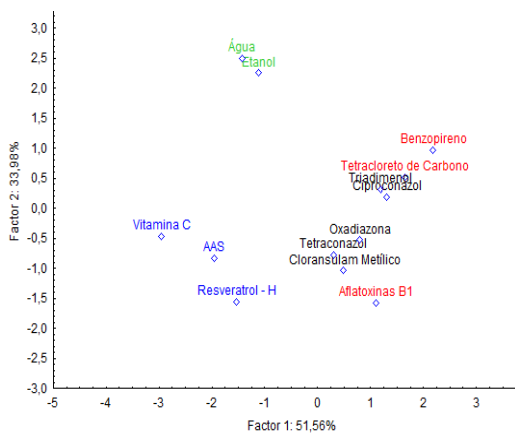


Gráfico 1: APC dos agrotóxicos analisados e substâncias controle.

Não há na literatura dados sobre a carcinogenicidade e/ou mutagenicidade dos agrotóxicos triadimenol, oxadiazona e cloransulam metílico, mostrando assim a importância dos resultados obtidos nesse estudo.

Segundo a Agência de proteção ambiental dos Estados Unidos o registro do tetraconazol, em análises realizadas, este composto foi classificado como provável cancerígeno para seres humanos, visto que estudos experimentais comprovaram a ocorrência de tumores hepáticos em

camundongos machos e fêmeas. A revisão do Comitê de Avaliação de Carcinogenicidade recomendou que um modelo de extrapolação de baixas doses deve ser aplicado aos dados experimentais para quantificar os riscos estimados para tumores no fígado, de ratos machos e fêmeas, provocados pelo tetraconazol. Ainda segundo a agência não há preocupação com mutagenicidade devido à exposição ao tetraconazol, visto que, segundo este composto não apresentou propriedades mutagênicas após vários ensaios (EPA, 2005).

Em um estudo realizado por Peffer et al. (2007), foi identificado um aumento significativo na proliferação hepatocelular pela administração do ciproconazol, causando adenomas e carcinomas hepatocelulares em ratos CD-1 em doses de 100 e 200 ppm, porém não houve respostas de tumores em ratos Wistar com doses de até 350 ppm.

O efeito fungicida do ciproconazol se dá por ele ser um inibidor da esterol 14 demetilase, uma enzima de metabolização de xenobióticos em fungos e que tem um homólogo nos mamíferos conhecidos como CYP51 (GEORGOPAPADAKOU, 1998 apud PEFFER et al, 2007). A CYP51 está envolvida na síntese do colesterol, e tem sido sugerido que a toxicidade dos triazóis no fígado de mamíferos pode estar relacionada à inibição da síntese do colesterol através da inibição da CYP51. Há fortes evidências de que alterações no

metabolismo lipídico do colesterol em roedores estão correlacionadas com um aumento nos tumores de fígado (PEFFER et al, 2007).

Conforme Kennek et al. (2008), em estudos realizados com microsomas hepáticos de rato, o triadimenol foi identificado como o principal metabolito (aproximadamente 80%) do triadimefon, um composto pertencente a classe dos conazóis que é o único desta, que apresenta tumorigenicidade em roedores por não compartilhar um mecanismo comum de toxicidade com os outros conazóis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo a análise preditiva no modelo computacional da carcinogenicidade química, os agrotóxicos tetraconazol, ciproconazol, triadimenol, oxadiazona e cloransulam metílico mostraram-se como substâncias potencialmente carcinogênicas.

Por outro lado fica evidente a falta de estudos sobre o potencial carcinogênico desses agrotóxicos na literatura, o que evidencia ainda mais a importância dos modelos preditivos, como o apresentado nesse estudo. Esses resultados são inéditos para o triadimenol, oxadiazona e o cloransulam metílico, que não possuem dados experimentais ou epidemiológicos sobre esse potencial.

Como esse modelo é uma ferramenta rápida e de baixo custo para a predição do potencial carcinogênico de agrotóxicos,

pode auxiliar em de triagem para os novos registros de agrotóxicos, na revisão dos produtos já registrados e na obtenção de licença para extensão de seus usos.

REFERÊNCIAS

ABRASCO: Associação Brasileira de saúde Coletiva. Dossiê ABRASCO: Um alerta sobre os impactos dos Agrotóxicos na Saúde. **Parte 1 - Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde**. Rio de Janeiro, 2012.

BASTOS, L. D. M. **Caracterização Clínico-Epidemiológica da Mortalidade por Neoplasia Maligna em Trabalhadores Rurais do Vale do São Francisco**. Petrolina, 2011. 75 f. Monografia – Colegiado de Enfermagem, Universidade Federal do Vale do São Francisco, 2011.

BEDOR, C. N. G. **Estudo do potencial carcinogênico dos agrotóxicos empregados na fruticultura e sua implicação para a vigilância da saúde**. 2008. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Recife, 2008.

BEDOR, C. N. G. et al. Vulnerabilidades e situações de riscos relacionados ao uso de agrotóxicos na fruticultura irrigada. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.12, n. 1, p. 39-49, 2009.

BRASIL, Ministério da agricultura. Exportação. Reportagem disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/vegetal/exportacao>> Acesso em: 26 de agosto de 2013.

EPA-EUA. United States Environmental Protection Agency. **Pesticide Fact Sheet**. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, 7501C, 2005. Disponível em: <<http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/tetraconazole.pdf>> Acesso em: 07 set 2013

FRANCA, C. Impactos da Globalização no Nordeste do Brasil: O caso da agricultura familiar no Vale do Submédio São Francisco, polo da fruticultura de Juazeiro/Petrolina. **Revista OPARA**. Petrolina, PE, v.3, 2013.

FRISCH, M, et al. **GAUSSIAN 09**. Revision A.1, Gaussian Inc., Wallingford, CT. USA. 2009.

GAUSSVIEW. **Gaussian 5.0**, Carnegie Office Park – Wallingford, CT. USA. 2002-2008.

KENNEK, J. F. et al.. Mechanistic investigation of the Noncytochrome P450-Mediated Metabolism of Triadimefon to Triadimenol in Hepatic Microsomes. **Chem. Res. Toxicol.**, v. 21, n. 10, 2008.

LEÃO, M. B. C, et al. A multivariate model of chemical carcinogenesis. **Journal of**

Molecular Structure, Netherlands, v. 710, p. 129-135. 2005.

LEITE, M.N.P.; BEDOR, C.N. Análise temporal da mortalidade por câncer no submédio do Vale do São Francisco. In: JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVASF, 2. 2007, Petrolina. **Anais...** Petrolina: Univasf, 2007. Disponível em: <<http://www.prppg.univasf.edu.br/?p=jornada>>. Acesso em: 24 de agosto 2013.

MORAIS, R. J. L. **Identificação do potencial carcinogênico dos agrotóxicos piraclostrobina, cianamida, etefon e acetamiprido para validação do método computacional da carcinogenicidade químico-quântica**. Relatório final de iniciação científica- UNIVASF. 2010.

MOREIRA, C. J. et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, RJ, v. 7, n. 2, p. 299-311, 2002.

PEFFER R. C et al. Mouse Liver Effects of Cyproconazole, a Triazole Fungicide: Role of the Constitutive Androstane Receptor. **Toxicol Sciences**, v. 99, n. 1, p. 315-325, 2007

PELAEZ, V. **Monitoramento do mercado de agrotóxicos** [slide]. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância

Sanitária; 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c4bdf280474591ae99b1dd3fbc4c6735/estudo_monitoramento.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 07 de Setembro de 2013.

SCORZA JUNIOR, R. P. S. et al. Avaliação da contaminação hídrica por agrotóxico. **Boletim de pesquisa e desenvolvimento**. Dourados: EMBRAPA Agropecuária Oeste, 2010.

SINDAG: Sindicato Nacional das Indústrias de Defensivos Agrícolas. **Nota à Imprensa Sobre o Mercado de Defensivos**. Agosto, 2012. Disponível em: <http://www.sindag.com.br/upload/sindag_

[nota_mercado_ctia_ago2012.pdf](#)>. Acesso em 07 de Setembro de 2013.

StatSoft, Inc. (2009). **STATISTICA** (data analysis software system), version 9.0.

WEICHENTHAL, S.; MOASE C.; CHAN, P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.17, n. 1, p. 255-270, 2012. Disponível em: <[HTTP:// www. scielosp. Org / pdf / csc/v17n1/a28v17n1.pdf](http://www.scielosp.org/pdf/csc/v17n1/a28v17n1.pdf)>. Acesso em: 18 dez. 2012.