AS INTERAÇÕES QUÍMICAS ENTRE MISTURAS DE PESTICIDAS E SEUS POTENCIAIS DE MUTAGENICIDADE

CESAR KOPPE GRISOLIA *

As interações químicas entre agrotóxicos têm propiciado a utilização de grande variedade de combinações binárias, quer entre herbicidas ou entre inseticidas. Tais combinações fundamentam-se em princípios básicos de toxicologia como os efeitos de *aditividade*, *sinergismo* e *potenciação*, os quais têm apresentado eficácia agronômica. Por outro lado, os efeitos adversos ao homem e ao meio ambiente destas combinações binárias não têm sido investigados na mesma proporção do surgimento de tantas misturas. Sabe-se que as interações químicas entre substâncias não-mutagênicas com diferentes mecanismos de ação podem originar misturas mutagênicas. Este artigo apresenta resultados positivos da mutagenicidade de algumas misturas de agrotóxicos, para as quais seus princípios ativos foram negativos.

1 INTRODUÇÃO

As interações toxicológicas e ou farmacológicas entre compostos químicos podem ocorrer através de diferentes mecanismos, tais como, absorções, ligações à proteínas, biotransformações e excreções. Tais interações podem aumentar ou diminuir a atividade de um composto químico

* Professor Adjunto, Departamento de Genética e Morfologia, Universidade de Brasília.

- a mitoxantrona, um agente antineoplásico e intercalante do DNA, age sinergisticamente com a Ara-C, fluorouracil, cisplatina, metotrexate, dicarbazina e vincristina na regressão de tumores em camundongos (6);
- a combinação entre a mitoxantrona e a novobiocina diminui o efeito clastogênico da mitoxantrona sobre os linfócitos humanos em cultura, um exemplo de antagonismo (17);
- a administração de cloroquina a ratos pré-tratados com NaNO_2 aumenta as frequências de aberrações cromossômicas em suas células de medula óssea, uma vez que a cloroquina diminui a capacidade de reparo do DNA, por inibição de suas enzimas específicas e o NaNO_2 é um fraco mutágeno (10 e 18);
- os pesticidas dieldrin, malathion e carbofuran quando testados isoladamente sobre o sistema imunológico de camundongos, provocam efeitos imunossupressivos (dieldrin e carbofuran) e imunopotenciador (malathion). A exposição de camundongos a mistura dieldrin/carbofuran não inibe a resposta humoral antigênica nos camundongos devido a antagonismo (8).

Com relação aos pesticidas, encontra-se na literatura dados relacionados à contaminação de águas superficiais, águas subterrâneas, alimentos de consumo animal e humano, como também dados sobre seus efeitos ecotoxicológicos nos mais diferentes níveis tróficos, além de mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade ao homem. Quanto aos estudos dos efeitos dos ingredientes ativos, quer sejam herbicidas, inseticidas ou fungicidas, seus mecanismos de ação estão bem determinados, como também seus principais efeitos colaterais indesejáveis. Entretanto, quando se utiliza formulações com diferentes misturas de ingredientes ativos, seus mecanismos de ação em nível

agronômico podem ser previstos, mas os seus efeitos ecotoxicológicos, de mutagenicidade e carcinogenicidade para o homem são completamente desconhecidos devido à grande variedade de interações químicas que podem ocorrer. A Tabela 1 apresenta as principais misturas de ingredientes ativos registrados no Ministério da Agricultura do Brasil (Sistema AGROFIT 96).

2 EFEITOS GENOTÓXICOS DE MISTURAS DE PESTICIDAS

Em alguns casos, os testes de mutagenicidade com produtos técnicos apresentam resultados fracamente positivos, como o malathion. Entretanto, os testes com formulações (comerciais) foram indutoras de aberrações cromossômicas, trocas de cromátides irmãs, micronúcleos e mutações gênicas, devido à presença de seu principal metabólito, o malaaxon. O paraoxon, um metabólito não-mutagênico do parathion, atua sinergisticamente com outros compostos como o 2-acetoxiacetilaminofluoreno e a fenilenodiamina, induzindo mutações em *Salmonella typhimurium*. Isto ocorre porque o paraoxon inibe a enzima desacetilase que degrada estes compostos e reprime a sua mutagenicidade. Consta-se assim, que muitas impurezas, contaminantes ou metabólitos contidos nas formulações podem ter mais atividades genotóxicas que o próprio ingrediente ativo (7 e 9).

As principais contaminações por misturas de pesticidas são aquelas relacionadas aos agricultores, especialmente aplicadores e colhedores. A Tabela 2 apresenta as misturas de pesticidas já testadas em diferentes sistemas de mutagenicidade, destacando seus resultados positivos em contraste com os negativos, quando os ingredientes de tais misturas foram testados isoladamente. No meio ambiente, as misturas de pesticidas podem ocorrer de dois modos, ou seja, geradas espontaneamente devido

TABELA 1 - RELAÇÃO DE PRODUTOS REGISTRADOS COM MAIS DE UM INGREDIENTE ATIVO NO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, AGROFIT 96

INGREDIENTE ATIVO (I.A.)	CLASSE	PROPORÇÃO DO I.A.	CLASSE TOXICOLÓGICA
2,4 D, Est. butílico + propanil	herbicida	340 + 28 g/L	II altamente tóxico
2,4 D, Sal TRIETANO + picloram	herbicida	406 + 103 g/L	II
alachlor + trifluralin	herbicida	400 + 300 g/L	II
Ametryne + 2,4 D ESTER	herbicida	600 + 600 g/L	II
ametryne + diuron	herbicida	790 + 790 g/L	III median. tóxico
ametryne + simazine	herbicida	250 + 250 g/L	III
ametryne + atrazine	herbicida	400 + 400 g/L	III
atrazine + alachlor	herbicida	520 + 520 g/L	II
atrazine + simazine	herbicida	250 + 250 g/L	II
atrazine + metolachlor	herbicida	250 + 250 g/L	III
bromacil + diuron	herbicida	400 + 400 g/L	IV pouco tóxico
carboxin + thiran	fungicida	66,7 + 66,7 g/L	IV
chlorthalonil + oxicloreto de cobre	fungicida	520 + 250 g/L	III
cyproconazole + disulfoton	herbicida	3,2 + 100 g/kg	III
cyanazine + metolachlor	herbicida	200 + 500 g/L	III
cypermethrin + profenofos	inseticida	40 + 400 g/L	II
deltamethrin + endosulfan	inseticida	8 + 320 g/L	I extrem. tóxico
dicofol + tetradifon	inseticida	160 + 60 g/L	II
diuron + glyphosate	herbicida	400 + g/L	III
diuron + hexazinone	herbicida	600 + 600 g/kg	III
fomesafen + fluazifop-p-butyl	herbicida	125 + 125 g/L	II
mancozeb + thiophanate methyl	fungicida	640 + 140 g/kg	II
metalaxyl + clorotalonil	fungicida	80 + 400 g/kg	III190
metalaxyl + mancozeb	fungicida	100 + 480 g/kg	III
metolachlor + metribuzin	herbicida	840 + 120 g/L	III
metribuzin + trifluralin	herbicida	160 + 320 g/L	II
MCPA + diuron + ametrina	herbicida	153 + 153 + 231 g/L	IV
molinate + propanil	herbicida	360 + 360 g/L	III
oxadixil + clorotalonil	fungicida	80 + 400 g/L	II
oxicloreto de cobre + mancozeb	fungicida	336 + 200 g/kg	III
oxitetraciclina + estreptomicina	bactericida	29,4 + 163 g/kg	I
paraquat + bentazone	herbicida	30 + 48 g/L	I
paraquat + diquat	herbicida	125 + 775 g/L	I
pendimethalin + propanil	herbicida	170 + 250 g/L	II
propanil + thiobencarb	herbicida	200 + 400 g/L	III
qintozone + etridiazole	fungicida	130 + 60 g/L	II
thiofanate metil + clorotalonil	fungicida	200 + 500 g/kg	II
triadimenol + disulfoton	fungicida	10 + 50 g/kg	I

Fonte: MARA, Secretaria de Defesa Agropecuária, Departamento de Defesa Vegetal, Div. de Pesticidas e Afins, 1996.

ao uso concomitante de diferentes pesticidas, ou provenientes de formulações preparadas pelos fabricantes e agricultores. Analisando-se as Tabelas 1 e 2 pode-se observar a discrepância entre o número de formulações com mais de um ingrediente ativo e o número restrito de misturas já testadas, isto sem levar em consideração as infundáveis possibilidades de misturas que podem ocorrer espontaneamente no meio ambiente.

TABELA 2 - RESULTADOS DOS TESTES DE MUTAGENICIDADE DOS PESTICIDAS ISOLADAMENTE E DE SUAS RESPECTIVAS MISTURAS

PRODUTOS ISOLADOS	SISTEMA-TESTE	RESULTADO DO I.A.	PROPORÇÃO O MISTURA	RESULTADO MISTURA	REFERÊNCIA
benomyl e metil pirimifos	MN hepatócitos de ratos	+/-	6 : 1	+	PIATTI <i>et al.</i> , 1994
benomyl e metil pirimifos	reversão e conversão gênica em <i>S.cerevisiae</i>	-/-	6 : 1	-	BIANCHI <i>et al.</i> , 1994
dimetoato, ometoato	TCI em humanos linfócitos	-/-	43% e 43%	+	DOLARA <i>et al.</i> , 1992
deltamethrin e benomyl		-/-	12% e 1,2%		
dimetoato, diazinone e metil azinifos	reversão e conversão gênica em <i>S.cerevisiae</i>	-/-/+	10 : 4 : 6	+	BIANCHI <i>et al.</i> , 1994
aldicarb e atrazina	TCI e aberrações cromossômicas	-/-	8 : 1	+	KLIGERMAN <i>et al.</i> , 1993
propileno dibromide e simazina	MN em espermatozoides de ratos	-/-	4,5 : 1	+	KLIGERMAN <i>et al.</i> , 1993
alachlor, cymazina e atrazina	aberrações cromossômicas e MN em camundongos	-/-/-	0,9 : 0,5 : 0,4	+	KLIGERMAN <i>et al.</i> , 1993
metribuzin e metolachlor	aberrações cromossômicas	-/-	0,6 : 0,4	+	KLIGERMAN <i>et al.</i> , 1993
malathion e malaaxon	aberrações cromossômicas	-/+	99% e 1%	+	FLESSEL <i>et al.</i> , 1993

TCI = trocas entre cromátides irmãs, MN = micronúcleos, i.a. = ingrediente ativo.

Os agricultores constituem também o grupo de maior risco aos efeitos adversos das misturas de pesticidas, uma vez que diferentes estudos realizados em vários países constataram contaminações simultâneas por inseticidas, herbicidas e fungicidas (14, 15 e 3). No meio ambiente, a formação das misturas ocorre nos mais diferentes níveis como: a) contaminações de águas superficiais e subterrâneas por herbicidas, como nos Estados da Califórnia e Iowa dos Estados Unidos, em que a mistura de vários herbicidas encontrada no subsolo da Califórnia induz aumento nas frequências de TCI em ratos, b) contaminação animal através da detecção de resíduos de diferentes pesticidas em carnes, ovos e leite (21, 13 e 11).

3 CONCLUSÃO

A presença de dois princípios ativos confere alto poder sinérgico no controle de pragas em diferentes culturas de importância econômica. A justificativa do emprego destas misturas, muito comuns entre herbicidas e inseticidas organofosforados, baseia-se no princípio das interações químicas e de mecanismos de ação, como por exemplo a mistura de ametrina, diuron e MCPA (ácido 4-cloro-tolidolacético), visando o controle de ervas daninhas, em que a ametrina e o diuron atuam como inibidores de fotossíntese e o MCPA como regulador de crescimento em plantas de folhas largas. No Brasil, a Portaria nº 67 de 30/05/95 do Ministério da Agricultura, que normatiza a prática de misturas de agrotóxicos ou afins em tanque, não estabelece a execução de qualquer teste toxicológico, por mais diferentes que possam ser as misturas. A alínea 2 do artigo 4º menciona as limitações de uso devido à casos de antagonismos, interação química que afeta a eficácia agrônoma da mistura. Fica assim explícito que as misturas de ingredientes ativos acarretam diferentes interações químicas com efeitos adversos muitas vezes imprevisíveis. No artigo 8º,

para efeito de periculosidade ao homem, as precauções devem ser tomadas de acordo com aquele produto da mistura que tenha o maior risco toxicológico. Esta Portaria ignora completamente os efeitos adversos de aditividades, sinergismos e potenciações, os quais podem ocorrer nos mais diferentes níveis toxicológicos com as misturas de agrotóxicos.

Abstract

Chemical interactions are known to occur by a number of different mechanisms. The use of pesticide mixtures in modern agriculture is showing adverse effects to man and to the environment. Binary combinations of herbicides or insecticides are increasing and the large possibilities of additive, synergistic and potentiation effects have not been investigated. The mutagenicity studies of individual herbicides is described in the literature and its potential genotoxic hazard is often known to be negative. On the other hand, their mixtures can become mutagenic due to chemical interactions. This study suggests that in some cases pesticide mixtures are more effective in inducing DNA damage than each individual component.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALBERTINI, S., GOCKE, E. Phenobarbital: does the positive result in TA 1535 indicate genotoxic properties? **Environm. and Mol. Mutagenesis**, v. 19, p. 161-166, 1992.
- 2 BIANCHI, L., ZANOLI, A., PIZZALA, R., STIVALA, L.A., CHIESARA, E. Genotoxicity assay of five pesticides and their mixture in *Saccharomyces cerevisiae* D7. **Mutation Research**, v. 321, p. 203-211, 1994.
- 3 BOLOGNESI, C., PARRINI, M., BONASSI, S., IANELLO, G., SALANITO, A. Cytogenetic analysis of human population occupationally exposed to pesticides. **Mutation Research**, v. 285, p. 239-249, 1993.
- 4 CUNHA, K.S., REGULY, M.L., GIMMLER-LUZ, M.C., SANTOS, J.H., LEHMANN, M., ANDRADE, H.H.R. Co-mutagenic effect of tannic acid on ring-X chromosome loss induced by mitomycin C in sperm cells of *Drosophila melanogaster*. **Mutation Research**, v. 244, p. 43-47, 1994.

- 5 DOLARA, P., SALVADORI, M., CAPOBIANCO, T., TORRICELI, F. Sister-chromatid exchanges in human lymphocytes induced by Dimethoate, Omethoate, Deltametrin, Benomyl and their mixture. **Mutation Research**, v. 283, p. 113-118, 1992.
- 6 FAULDS, D., BALFOUR, J.A., CHRISP, P., LANGTRY, H.D. Mitoxantrone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. **Drugs**, v. 41, p. 400-449, 1991.
- 7 FLESSEL, P., QUINTANA, P.J., HOOPER, K. Genetic toxicology of malathion: a review. **Environm. and Mol. Mutagenesis**, v. 22, p. 7-17, 1993.
- 8 FLIPO, D., BERNIER, J., GIRARD, D., KRZYSTNIAK, K., FOURNIER, M. Combined effects of selected insecticides on humoral immune response in mice. **Int. J. Immunopharmacology**, v. 14, p. 747-752, 1992.
- 9 GICHNER, T., VELEMSKY, J., WAGNER, E.D., PLEWA, M.J. Mutagenic synergy between paraoxon and plant-activated m-phenylenediamine or 2-acetoxyacetilaminofluorene. **Environm. and Mol. Mutagenesis**, v. 27, p. 59-66, 1996.
- 10 GRISOLIA, C.K., TAKAHASHI, C.S. Assessment of antimalarial drug chloroquine and mefloquine and its interaction with NaNO_2 and HgCl_2 in rodents. **Mutation Research**, v. 305, p. 151-156, 1994.
- 11 HEINDEL, J.J., CHAPIN, R.E., GULAT, D.K., GEORGE, J.D., PRICE, C.J., MARR, M.M., MYERS, C.B., BARNES, L.H., FAIL, P.A., GRIZZLE, T.B., SCHWETZ, B.A., YANG, R.S.H. Assessment of the reproductive and developmental toxicity of pesticide/fertilizer mixtures based on confirmed pesticide contamination in California and Iowa groundwater. **Fundamental and Applied Toxicology**, v. 22, p. 605-621, 1994.
- 12 KAWALECK, J.C., ANDREWS, A.W. Effect of aromatic hydrocarbons on the metabolism of 2-aminoanthracene to mutagenic products in the Ames Assay. **Carcinogenesis**, v. 2, p. 1367-1369, 1981.
- 13 KLIGERMAN, A.D., CHAPIN, R.E., EREXSON, G.L., GERMOLÉC, D.R., KWANYVEN, P., YANG, R.S.H. Analysis of cytogenetic damage in rodents following exposure to simulated groundwater contaminated with pesticides and fertilizer. **Mutation Research**, v. 300, p. 125-134, 1993.
- 14 KRIEGER, R., BLEWETT, C., EDMISTON, S., FONG, H., GIBBONS, D., MEINDERS, D., O'CONNELL, L., ROSS, J., SCHNEIDER, F., SPENCER, J., THONGSINTHUSAK, T. Gauging pesticide exposure of handlers (mixer/loaders/applicators) and harvesters in california agriculture. **Med. Lav.**, v. 81, p. 474-79, 1990.
- 15 KOURAKIS, A., MOURATIDOV, M., KOKKINOS, G., BARBOUTI, A., KOTSIS, A., MOURELATOS, D., DOZI-VASSILIADES, J. Frequencies of chromosomal aberrations in pesticide sprayers working in plastic green houses. **Mutation Research**, v. 279, p. 145-148, 1992.
- 16 KLAASSEN, C.D. Principles of toxicology. In: **Toxicology, the basic science of poisons**. New York : McMillan, 1986. p. 11-32.
- 17 MEDEIROS, M.G. and TAKAHASHI, C.S. Effects of treatment with mitoxantrone in combination with novobiocin, caffeine and ara-C on human lymphocytes in culture. **Mutation Research**, v. 307, p. 285-292, 1994.
- 18 MICHAELL, R.O. and WILLIAMS, S.M. Chloroquine inhibition repair DNA damage induced in mammalian cells by methylmetanesulfonate. **Mutation Research**, v. 25, p. 391-396, 1974.
- 19 OGAWA, S., HIRAYMA, T., TOKUDA, M., HIRAI, K. and FUKUI, S. Mutagenicity-enhancing effect of quercetin on the active metabolites of 2-acetylaminofluorene with mammalian metabolic activation system. **Mutation Research**, v. 190, p. 241-246, 1987.
- 20 PIATTI, E., MARABINI, L. and CHIESARA, E. Increase of micronucleus frequency in cultured rat hepatocytes treated in vitro with benomyl and pirimiphos-methyl separately and in mixture. **Mutation Research**, v. 324, p. 59-64, 1994.
- 21 PIMENTEL, D., ACQUAY, H., BICTONEN, M., RICE, P., SILVA, M., NELSON, J., LIPNER, V., GIORDANO, S., HOROWITZ, A. and D'AMORE, M. Environmental and economic costs of pesticide use. **Bioscience**, v. 42, p. 750-759, 1992.
- 22 SAKAMOTO-HOJO, E.T. and TAKAHASHI, C.S. Clastogenic action of ellipticine over the cell cycle of human lymphocytes and influence of posttreatments with caffeine and ara-C at G_2 . **Mutation Research**, v. 248, p. 195-202, 1991.

- 23 SASAKI, Y.F., MATSUMOTO, K., IMAMISHI, H., WATANABE, M., OHTA, T., SHIRASU, Y. and TUTIKAWA, K. In vivo anticlastogenic and antimutagenic effects of tunic acid in mice. **Mutation Research**, v. 244, p. 43-47, 1990.
- 24 YAMADA, H., SASAKI, Y.F. Organotin are co-clastogens in whole mammalian system. **Mutation Research**, v. 301, p. 195-200, 1993.
- 25 WONG, W.Z., LU, C.H., STEWART, J.D., JIANG, H.X. and ONG, T. Genotoxicity and genotoxic enhancing effects of tetrastine in *Salmonella thyphimurium*. **Mutation Research**, v. 222, p. 237-244, 1989.