

PARECER Nº 4/2018/SEI/CREAV /GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA

Processo nº 25351.056754/2013-17

Interessado: Gerência-Geral de Toxicologia

Assunto: **Análise das intoxicações por glifosato notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2007 a 2015.**

1. Introdução

O Glifosato é o ingrediente ativo (IA) mais utilizado no Brasil com 194.940 toneladas comercializadas do IA em 2015 (Ibama, 2018). É um herbicida não seletivo, sistêmico, pós-emergente e apresenta elevada eficiência na eliminação de ervas daninhas monocotiledôneas e dicotiledôneas. Quatro tipos de Glifosato vêm sendo comercializados: Glifosato-isopropilamônio, Glifosato-sal de dimetilamina, Glifosato-sal de potássio e Glifosato-sal de amônio. Em qualquer das formas, Glifosato é um organofosfato que não afeta o sistema nervoso da mesma maneira que outros organofosforados (em geral inseticidas, inibidores da enzima colinesterase) (Junior e Santos, 2002).

Dentre as 41.764 notificações de intoxicação por agrotóxicos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2007 a 2015 (dado extraído do Tabnet-Datasus em 13/01/2018), 2.269 (5,43%) tiveram o Glifosato incluído como ingrediente ativo.

Além de agrotóxicos, o Glifosato também compõe a fórmula de produtos domissanitários, utilizados em jardinagem amadora, apesar de possuir concentração de ingrediente ativo máxima permitida de 1% (p/v) (Monografia atual em anexo - SEI nº 0238792), bastante inferior aos agrotóxicos, o que torna a exposição ao ingrediente ativo altamente prevalente na população em geral.

A exposição dérmica ao Glifosato causa irritação na pele, dermatite de contato e, raramente, queimaduras (Bradberry e colaboradores, 2004) ou eritema (Heras-Mendoza, 2008).

A inalação pode causar desconforto nasal e oral, gosto desagradável na boca e irritação na garganta. A exposição ocular pode levar a uma conjuntivite moderada e danos superficiais na córnea se não houver uma lavagem adequada dos olhos (Bradberry e colaboradores, 2004).

As intoxicações autoprovocadas podem causar reações muito graves. Após ingestão de Glifosato as principais manifestações clínicas são dor na boca, garganta e no epigastro e disfagia devido a ação corrosiva dos produtos. Também são frequentes danos hepáticos e renais. Em casos mais graves, observa-se dificuldade respiratória, perda da consciência, edema pulmonar, infiltrado pulmonar, arritmia, falência renal aguda com necessidade de hemodiálise, acidose metabólica e hipercalemia. A idade avançada é fator de risco para um mal prognóstico nestes casos (Bradberry e colaboradores, 2004).

A notificação de intoxicações exógenas, incluindo aquelas por agrotóxicos, é compulsória no Brasil desde 2011 (Portaria GM/MS nº 104, publicada em 26 de janeiro de 2011). Porém, desde 1994, é possível notificar intoxicações por agrotóxicos no SINAN (Malaspina e colaboradores, 2011). É importante reconhecer as limitações do uso dos dados de vigilância para decisões regulatórias. É possível que muitas notificações não tenham a causa adequadamente determinada ou identificada e sabe-se que é comum erros de notificação e incoerências, em especial de sistemas de vigilância de base nacional, com uma grande quantidade de notificadores e, em especial, se não são avaliados e analisados rotineiramente.

No entanto, para uma análise geral para compreender tendências e padrões, as informações contidas no SINAN podem fornecer um retorno importante à Agência. Com um conjunto de dados de vigilância e outros estudos observacionais em humanos (casos clínicos, biomonitoramento e estudos epidemiológicos) e estudos

ambientais, é possível para a Anvisa determinar os riscos à saúde que a exposição aos agrotóxicos pode causar, bem como subsidiar a caracterização desse risco.

Este relatório analisa as notificações de intoxicação exógena do SINAN de 2007 a 2015 envolvendo produtos que contenham Glifosato na sua formulação e recomenda medidas de prevenção e controle para reduzir os casos de intoxicação exógena por Glifosato.

2. Métodos

2.1. Fonte dos dados

Os dados das notificações de intoxicação foram obtidos do banco de dados do SINAN, extraído em 25/05/2017, e encaminhados à Anvisa pela Coordenação-Geral de Vigilância em Saúde Ambiental da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Para selecionar as notificações de intoxicações por Glifosato, foram utilizadas as variáveis AGENTE_1, AGENTE_2 e AGENTE_3. Todas as notificações que apresentaram uma ou mais das palavras (e variações) listadas a seguir, nas variáveis AGENTE_1, AGENTE_2 e AGENTE_3, foram incluídas na análise:

Agrotóxicos - Aliado, Alteza, Base, Credit, Crucial, Direct, Fera, Fusta, Gillanex, Gliato, Glif-All, Gliforte, Glifos, Glifosato, Glifoxin, Gli-Ouro, Gli-Over, Glyphogan, Glister, Gli-up, Gliz, Glizmax, Glydur, Glyox, Glyphon, Glyphotal, Gliweed, Grassato, Mademato, Nufosate, Oneshot, Pilarsato, Pocco, Polaris, Potensato, Preciso, Pretorian, Pride, Radar, Ridover, Rodeo, Ronat, Roundup, Rustler, Scouter, Sequence, Shadow, Soldier, Stinger Sucession, Sumô, Touchdown, Tradicional, Trop, Tropazin, Tropuron, Tupan, Zapp.

Saneantes - Glifosato Citromax, Glifosato Concentrado Citromax, Glifosato Imbatível, Glifosato Imbatível Concentrado, Glifosato 480MS, Glifosato dexter, Glifosato sem Mato, Glifosato Brazil, Glifosato Dimy, Glifosato Dimy Pronto para usar, Glifosato Biocarb, Glifosato pronto uso Biocarb, Glifosato Fersol 480, Glifosato Dipil 480 Herbicida, Herbicida Glifosato Termimax, Glifosato Icarai, Glifosato Garden, Nortox 480, Glifosato Isorgan, Glifosato Kombate, Glifosato Nitrosin, Glifosato Porto Maggiore, Herbicida Glifosato Citromax, Glifosato Orium, Glifosato Orium 48%, Glifosato Pikapau, Glifosato Pikapau Concentrado, Glifosato Plus Pikapau, Mademato Dipil Herbicida Glifosato.

A população das unidades da federação (UF) e dos municípios brasileiros foram obtidas do sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde, por meio do Tabet (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/poptbr.def> acessado em 24/02/2018), sendo utilizada a população residente das estimativas de 1992 a 2016 utilizadas pelo TCU para determinação das cotas do Fundo de Participação dos Municípios.

Os dados de comercialização do Glifosato foram obtidos do portal eletrônico do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama), seção agrotóxicos, Relatórios de comercialização de agrotóxicos (<http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>). Foram utilizados os arquivos Vendas de ingredientes Ativos por UF.xls para obtenção dos valores (Ibama, 2018).

2.2. Definições de caso:

Foram utilizadas duas definições de caso: definição de caso de intoxicação por Glifosato e definição de caso de tentativa de suicídio, homicídio ou aborto com Glifosato.

A definição de caso de intoxicação por Glifosato foi a seguinte:

Paciente com data de início dos sintomas entre 01 de janeiro de 2007 à 31 de dezembro de 2015 cuja notificação no SINAN apresentava as seguintes condições:

- a. Classificação final da notificação registrada como “1-Intoxicação confirmada” ou “3-Reação adversa”;

E

- b. Classificação geral do grupo do agente tóxico registrada como “02- Agrotóxico/uso agrícola” ou “03- Agrotóxico/uso doméstico” ou “04-Agrotóxico/uso saúde pública”;

E

- c. Classificação da exposição diferente de “10- Tentativa de suicídio” ou “11- Tentativa de aborto” ou “12-Violência / homicídio”.

A definição de caso de tentativa de suicídio, homicídio ou aborto com Glifosato foi a seguinte:

Paciente com data de início dos sintomas entre 01 de janeiro de 2007 à 31 de dezembro de 2015 cuja notificação no SINAN apresentava as seguintes condições:

- a. Classificação geral do grupo do agente tóxico registrada como “02- Agrotóxico/uso agrícola” ou “03- Agrotóxico/uso doméstico” ou “04-Agrotóxico/uso saúde pública”;

E

- b. Classificação da exposição igual a “10- Tentativa de suicídio” ou “11- Tentativa de aborto” ou “12-Violência / homicídio”.

2.3. Análise dos dados

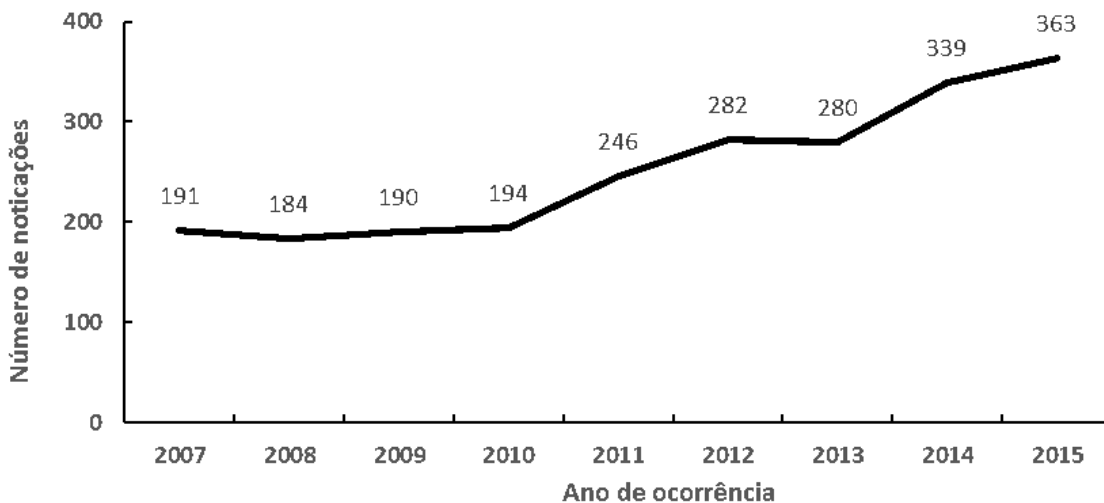
Os dados foram analisados utilizando-se os aplicativos Excel 2016, EPIINFO 7.2.2.2 e Tabwin 4.1.4.

3. Resultados

3.1. Descrição das notificações (geral) por tempo, lugar e pessoa

Entre 2007 e 2015 foram registradas 2.269 notificações de intoxicação por Glifosato no SINAN. As notificações de intoxicação por Glifosato têm aumentado anualmente, partindo de 191 notificações em 2007 para 363 em 2015. A figura 1 apresenta o gráfico com a evolução do número de notificações por ano de ocorrência de 2007 a 2015.

Figura 1. Número de notificações de intoxicação por Glifosato e ano de ocorrência, Brasil, 2007 a 2015 (N=2.269).

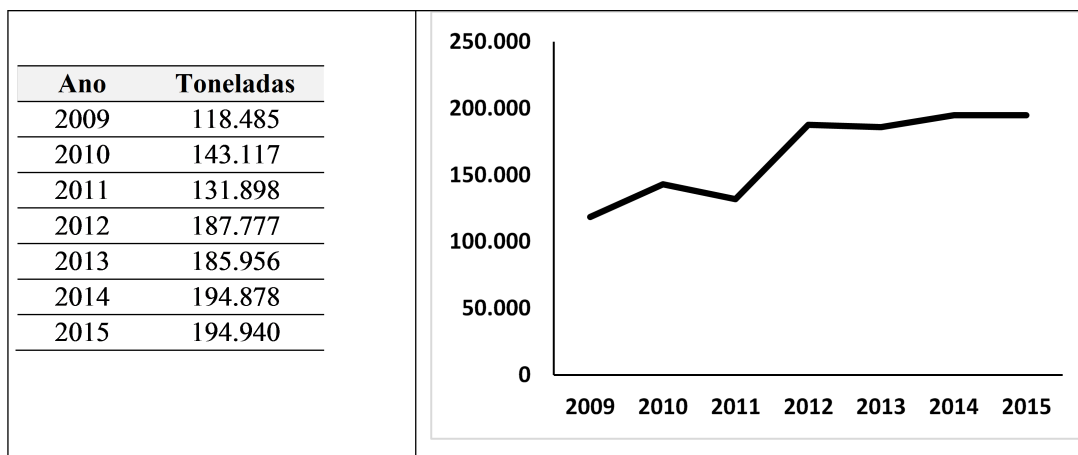


Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Os resultados de intoxicações por Glifosato no Brasil foram comparados aos dados de comercialização desse ingrediente ativo no país (figura 2). Verificou-se que houve aumento da comercialização de Glifosato em cerca de 1,5 vezes de 2009 a 2015, com relativa estabilização na quantidade comercializada a partir de 2012. Quanto às notificações, nota-se aumento linear a partir de 2010, mas sem a estabilidade observada no gráfico de comercialização. Portanto, não foi verificada relação entre aumento na quantidade de comercialização e a incidência de intoxicações no país. O aumento de notificações relacionadas ao Glifosato ao longo dos anos pode ser explicado por uma melhora na vigilância das intoxicações exógenas.

O relatório de fevereiro de 2014 da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (USEPA) intitulado “Glyphosate: Tier II Incident Report” (USEPA, 2014) ao analisar diversas bases de dados de intoxicação por produtos contendo Glifosato, não encontrou o aumento no número de casos observado no SINAN. A única exceção foi a base de intoxicações denominada SENSOR-Report, que mostrou aumento contundente apenas nas notificações de intoxicações classificadas como exposições não ocupacionais. Em algumas bases de dados, como a do “California Pesticide Illness Surveillance Program” (PISP) (anos de 2005 a 2010), a do “American Association of Poison Control Centers” (AAPCC) (anos de 2001 a 2012) e a do OPP Incident Data System (IDS) (anos de 2008 a 2012) foi observada uma redução no número de casos notificados ao longo dos anos.

Figura 2. Comercialização de glifosato (toneladas) no Brasil, 2010 a 2015.



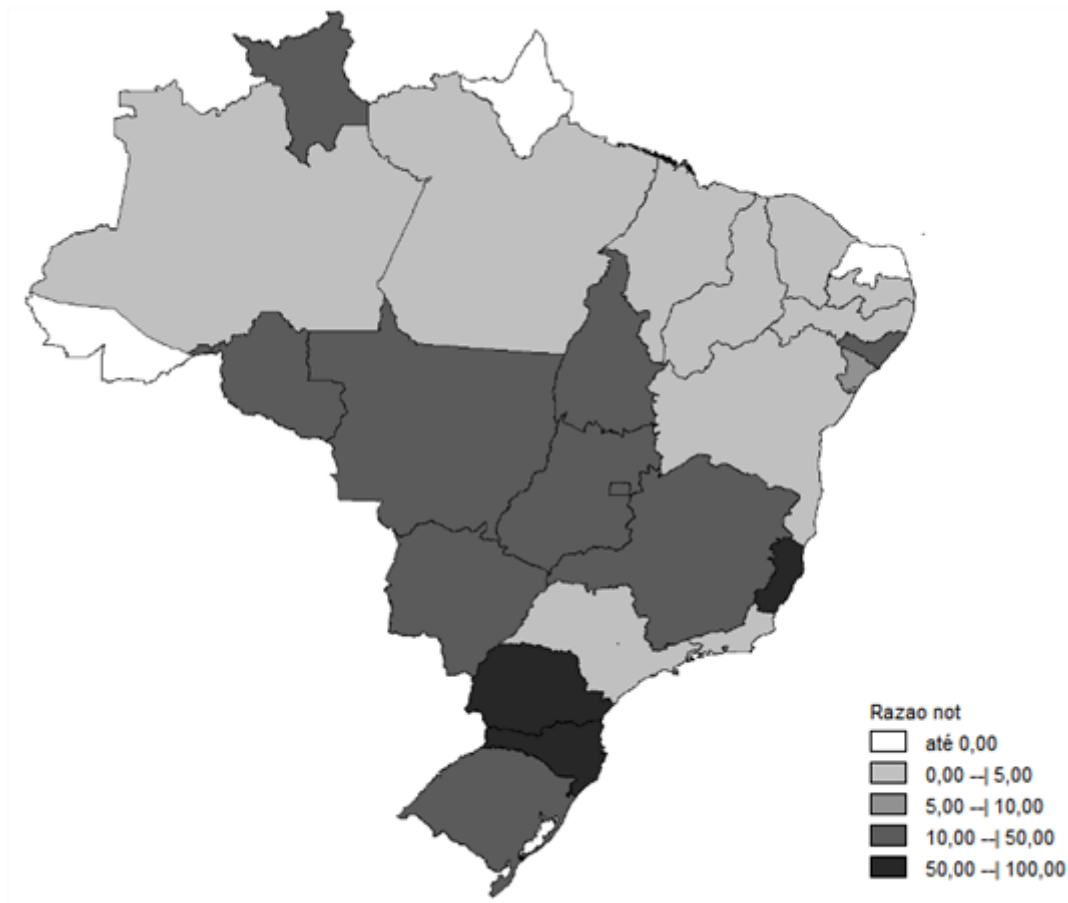
Fonte: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

Como forma de dimensionar as UF mais afetadas pelo agravo, calculou-se a razão de notificações por UF com a seguinte fórmula matemática:

Razão de notificação: (nº de notificações de 2007 a 2015/Média da população residente de 2007 a 2015)

A razão de notificação para o Brasil foi de 11,6 notificações por milhão de habitantes; 17 UF ficaram com valores abaixo do valor nacional. A figura 3 apresenta o mapa do Brasil, dividido em UF, com as razões de notificação divididas em cinco faixas de valores. A UF que apresentou a maior razão de notificação foi o Paraná com 70,7 notificações por milhão de habitantes, seguido de Espírito Santo (58,3), Santa Catarina (50,1) e Rondônia (39,5). Acre, Amapá e Rio Grande do Norte não notificaram no período.

Figura 3: Mapa com a distribuição das razões de notificação (por 1.000.000 de habitantes) por unidade da federação, Brasil, 2007 a 2015.



A descrição dos dados pessoais e epidemiológicos das notificações estão apresentadas na tabela 1. Observa-se a predominância do sexo masculino (76%) e faixa etária de 20 a 49 anos (67%). Os homens apresentam média de idade maior que as mulheres (37,1 anos e 32,6 anos, respectivamente; $p < 0,0001$). O Glifosato como agrotóxico de uso agrícola foi implicado em 93% das notificações e 5,4% relataram que utilizaram um agrotóxico de uso doméstico.

Tabela 1. Descrição das notificações de intoxicação por glifosato segundo dados pessoais e epidemiológicos, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	N=2.269	%
Sexo masculino	1.730	76,0
Faixa etária (em anos)	n=2.222	97,9
< 1	20	0,9
01 A 4	31	1,4
05 A 9	17	0,8
10 A 14	40	1,8
15 A 19	213	9,6
20 a 29	547	24,5
30 a 39	514	23,1
40 a 49	417	18,8
50 a 59	264	11,9
> 60	159	7,2
Circunstância da exposição	n=2.262	99,7
Acidental	745	32,9
Ambiental	99	4,4
Tentativa de suicídio	906	40,0
Uso habitual	407	18,0
Outros	105	4,7
Grupo do agente tóxico	n=2.269	100
Uso agrícola	2.110	93,0
Uso Doméstico	123	5,4
Outros	36	1,6
Classificação final	n=2.262	99,7
Confirmado	1.494	66,1
Só exposição	630	27,9
Evento adverso	53	2,3
Diagnóstico diferencial	19	0,8
Ignorado	66	2,9

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Do total de notificações, 40% apontaram como circunstância da exposição a tentativa de suicídio e 27,9% relataram apenas exposição ao Glifosato. Por esse motivo, foram utilizadas duas definições de casos, já descritas na seção Métodos, e as análises para cada uma das definições serão apresentadas separadamente. Essa separação é necessária para que se compreenda detalhadamente as características de cada uma das definições de casos de intoxicações, em especial as que descrevem as intoxicações relacionadas ao trabalho.

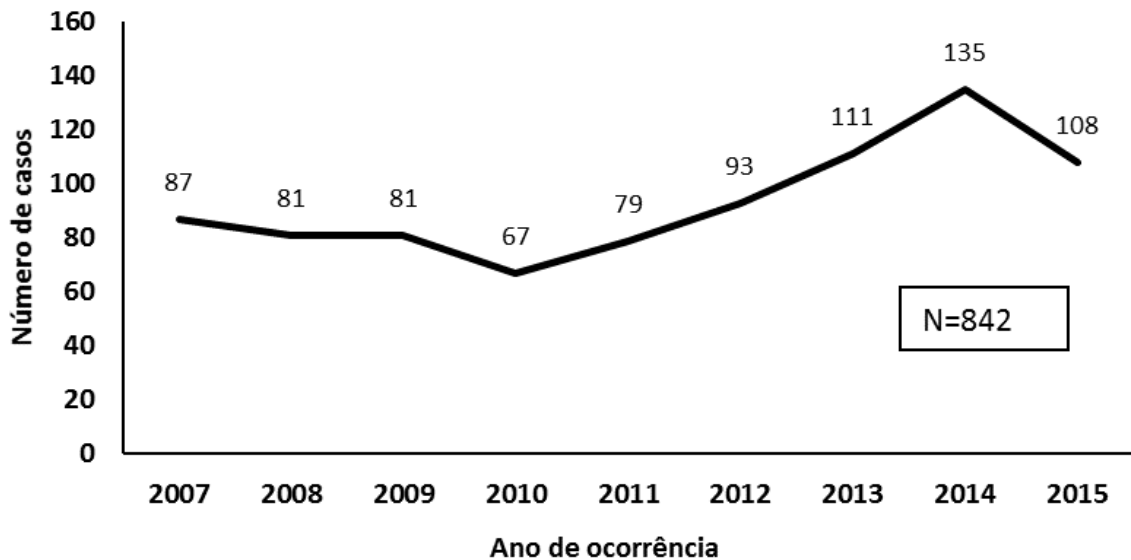
É relevante comparar esses dados com aqueles obtidos para outro herbicida atualmente em reavaliação pela Anvisa, o 2,4-D, o segundo mais comercializado no Brasil depois do Glifosato, objeto do PARECER N° 3/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 24/05/2018 (Anvisa 2018).

Enquanto as porcentagens de relatos de apenas exposição ao Glifosato e ao 2,4-D foram muito similares (27,9% versus 31,2%, respectivamente), as circunstâncias de exposição apontadas como tentativa de suicídio variaram muito entre os dois ingredientes ativos. Quarenta por cento do total das notificações por Glifosato estava relacionada a tentativas de suicídio; para o 2,4-D essa proporção foi menor: 16,3%. Não é possível, com base apenas na avaliação dos dados de vigilância, conhecer os motivos dessa diferença, mas pode-se inferir que a maior disponibilidade do Glifosato pode ser um deles. Enquanto o Glifosato atualmente possui uso autorizado em 27 culturas (Monografia atual em anexo - SEI nº 0238792), em diversas modalidades, o uso de 2,4-D está autorizado em 12 culturas. Além disso, o Glifosato possui uso autorizado como domissanitário, enquanto que este uso não é permitido para o 2,4-D.

3.2. Descrição por tempo, lugar e pessoa dos casos de intoxicação.

Entre 2007 e 2015, 842 notificações, ou seja, 37,1% do total das notificações registradas no período, atenderam a definição de caso de intoxicação por Glifosato. Observa-se na figura 4 o gráfico com o aumento gradual no número de casos de intoxicação por Glifosato no Brasil, exceto para o período de 2014 para 2015.

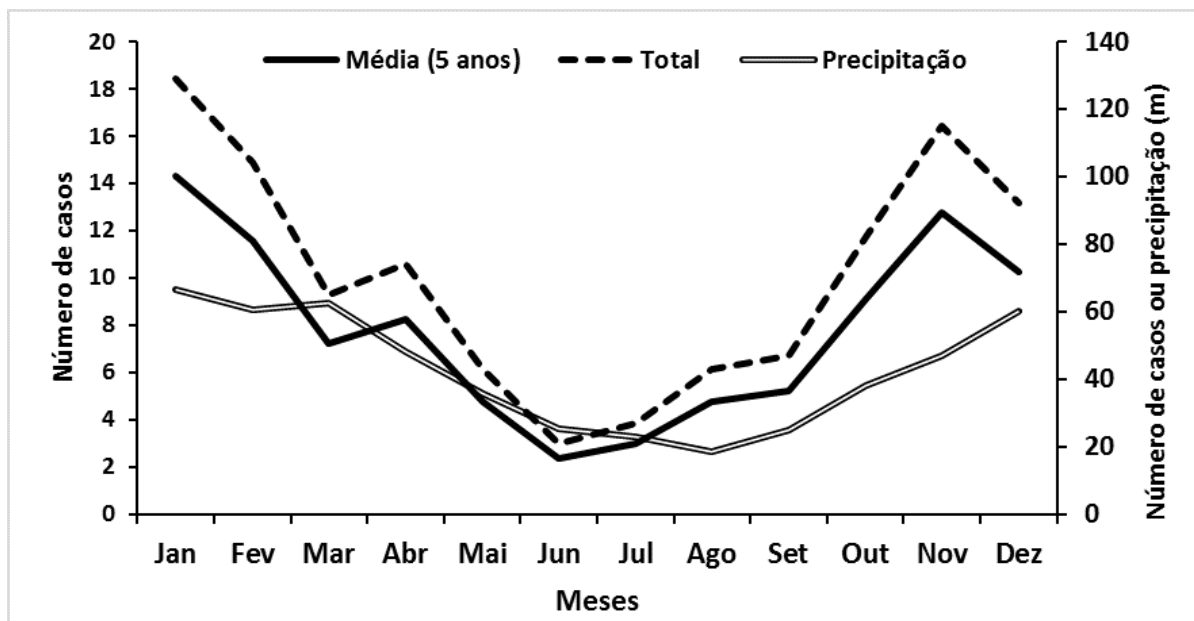
Figura 4. Número de casos de intoxicação por glifosato e ano de ocorrência, Brasil, 2007 a 2015.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

A curva epidêmica por mês de início dos sintomas está apresentada na figura 5, juntamente com dados de precipitação acumulada mensal. Observa-se a sazonalidade na distribuição dos casos em função da precipitação acumulada mensal. Esta sazonalidade pode ser explicada pelo maior uso deste IA nos períodos chuvosos. Destaca-se que este mesmo padrão foi observado para as intoxicações por 2,4-D (Anvisa, 2018).

Figura 5. Distribuição do número de casos acumulados, segundo o mês de início dos sintomas, e a precipitação acumulada mensal (1961 a 1990), Brasil, 2007 a 2015.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação e Instituto Nacional de Meteorologia

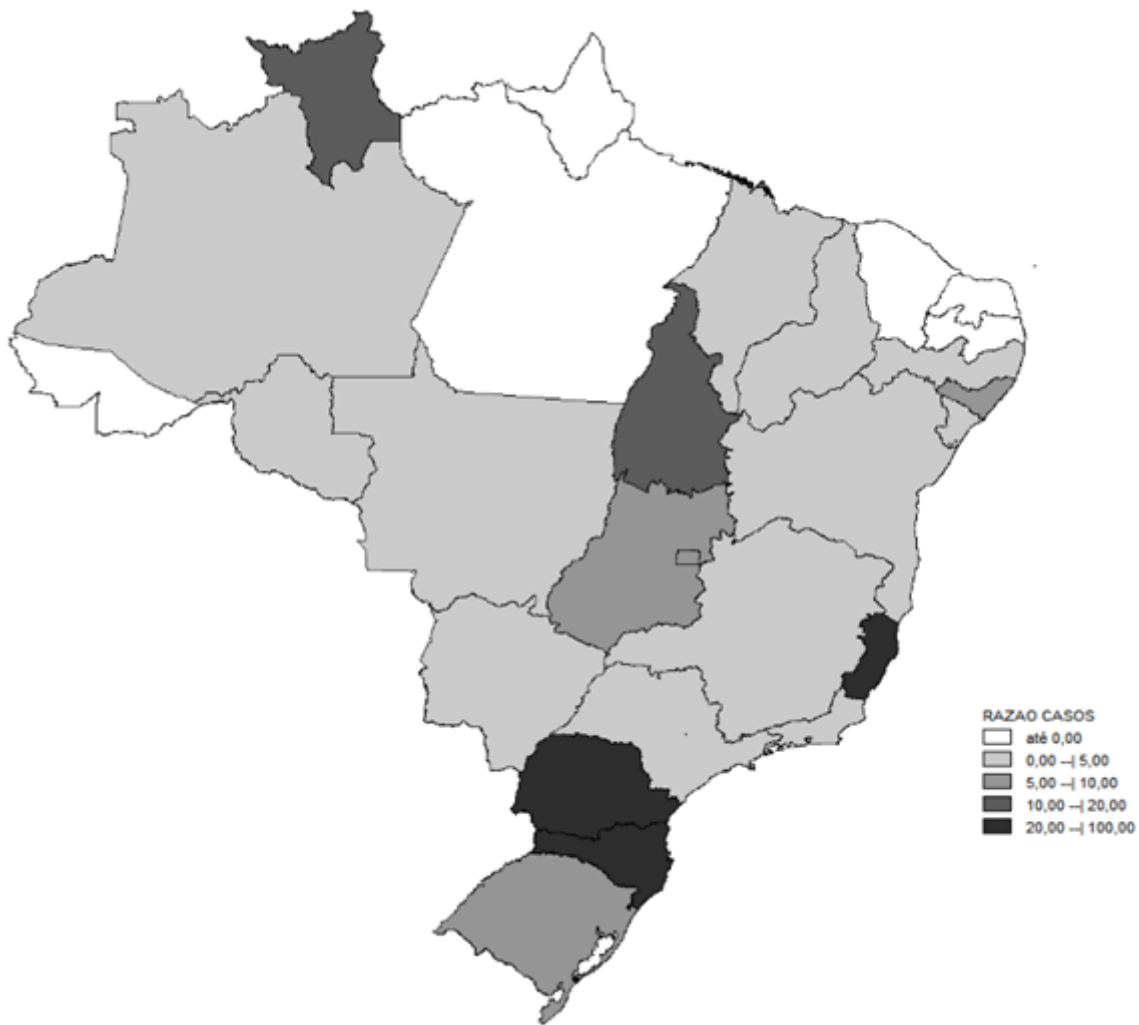
As Unidades da Federação e seus municípios com o maior número de casos ($n \geq 10$) estão listados na tabela 2. Destacam-se os estados do Paraná, Santa Catarina e Minas Gerais. Dentre os municípios, Bento Gonçalves no Rio Grande do Sul e Vitor Meireles em Santa Catarina são os municípios com o maior número de casos.

Tabela 2. Distribuição dos casos de intoxicação por glifosato segundo a Unidade da Federação e Município de residência do caso (se $n \geq 10$ casos), Brasil, 2007 a 2015.

UF e municípios	N	%
Paraná	261	31,0
Cascavel	23	-
Londrina	17	-
Paulo Frontin	14	-
Guamiranga	12	-
Irati	11	-
Maringá	11	-
Pato Branco	10	-
Santa Catarina	147	17,5
Vitor Meireles	26	-
Rio do Campo	10	-
Minas Gerais	94	11,2
Carmo do Rio Claro	13	-
Espírito Santo	78	9,3
Linhares	13	-
Rio Grande do Sul	56	6,7
Bento Gonçalves	32	-
São Paulo	50	5,9
Goiás	42	5,0
Jataí	10	-
Alagoas	22	2,6
Igreja Nova	22	-
Tocantins	21	2,5
Distrito Federal	16	1,9
Mato Grosso	13	1,5
Mato Grosso do Sul	12	1,4
Rondônia	8	1,0
Pernambuco	6	0,7
Roraima	5	0,6
Maranhão	3	0,4
Bahia	3	0,4
Amazonas	2	0,2
Piauí	1	0,1
Sergipe	1	0,1
Rio de Janeiro	1	0,1
Acre	0	0,0
Pará	0	0,0
Amapá	0	0,0
Ceará	0	0,0
Rio Grande do Norte	0	0,0
Paraíba	0	0,0
Total	842	100,0

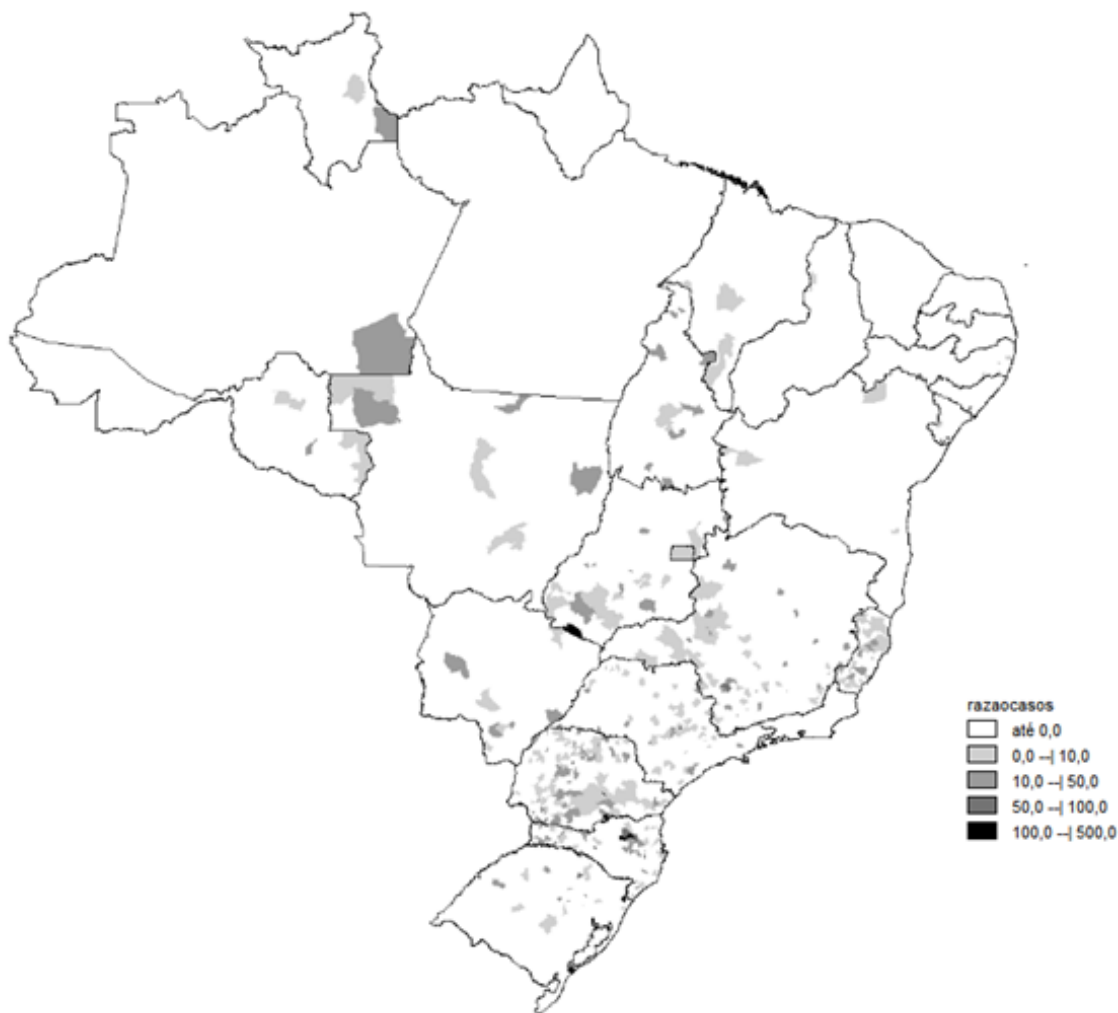
O coeficiente de incidência de intoxicação por Glifosato no Brasil, de 2007 a 2015, segundo dados do SINAN, foi 4,3 casos para cada um milhão de habitantes. A distribuição dos coeficientes de incidência está apresentada na figura 6. Destacam-se os estados do Paraná (24,3 casos por milhão de habitantes), Santa Catarina (22,9), Espírito Santo (21,3) e Tocantins (15,0).

Figura 6: Mapa com a distribuição dos coeficientes de incidência (por 1.000.000 de habitantes) de intoxicações por glifosato por unidade da federação, Brasil, 2007 a 2015.



A figura 7 apresenta o mapa com a distribuição do coeficiente de incidência por município (por 100.000 habitantes dessa vez). Os municípios com os maiores coeficientes de incidência (> 100) estão localizados nos estados do Paraná (Paulo Frontin e Guamiranga) e Santa Catarina (Vitor Meireles, Rio do Campo e Saleté).

Figura 7: Mapa com a distribuição dos coeficientes de incidência (por 100.000 de habitantes) de intoxicações por glifosato por município, Brasil, 2007 a 2015.



Os dados relacionados às características pessoais estão apresentados na tabela 3. No geral, os casos de intoxicação por Glifosato se caracterizam como homens, adultos, brancos, trabalhadores agrícolas sem vínculo empregatício permanente (autônomos, sem registro, temporários ou avulso) com muito baixo nível de escolaridade (62,8 % não completou o ensino fundamental). Essa caracterização geral é muito semelhante ao que foi observado nos casos de intoxicação por produtos contendo 2,4-D (Anvisa, 2018), exceto pela raça/cor, em que a maioria foi de pardos (55,6%) para o 2,4-D. Isso pode ser devido às diferenças no número de casos de intoxicação notificados em função do local de residência. Enquanto que, para os casos de Glifosato, as UF com maior número de casos notificados se concentraram na região Sul e Sudeste, para o 2,4-D essa concentração se deu nas regiões Norte e Nordeste.

Tabela 3. Descrição dos casos de intoxicação por glifosato segundo os dados pessoais, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	N=842	%
Sexo masculino	691	83,8
Faixa etária (em anos)	n=825	98,0
< 1	8	1,0
01 a 04	19	2,3
05 a 09	13	1,3
10 a 14	17	2,1
15 a 19	73	8,9
20 a 29	162	19,6
30 a 39	173	21,0
40 a 49	159	19,3
50 a 59	129	15,6
> 60	74	8,9
Raça/cor	n=756	89,8
Branca	511	67,6
Parda	189	25,0
Preta	43	5,7
Indígena	8	1,0
Amarela	5	0,7
Escolaridade	n=650	77,2
Fundamental incompleto	408	62,8
Fundamental completo	119	18,3
Médio completo	80	12,3
Superior completo	8	1,2
Situação de trabalho	n=698	82,9
Autônomo	286	41,0
Empregado registrado	152	21,8
Empregado sem registro	61	8,7
Trabalhador temporário	41	5,9
Aposentado	38	5,4
Trabalhador avulso	23	3,3
Desempregado	8	1,1
Outros	89	12,8
Ocupação	n=495	58,9
Trabalhador agrícola	390	78,8
Empregado de serviços domésticos	13	2,6
Outros	92	18,6

Em relação aos dados da exposição ao agrotóxico, a descrição detalhada está na tabela 4. A maioria dos casos foi exposto na zona rural, durante o exercício do trabalho, nas lavouras de fumo e café, na atividade de pulverização e em exposição aguda. O principal produto implicado foi o Roundup. Dos casos em que a atividade de pulverização foi implicada na intoxicação (70,8%), 42,8% apontaram que café e fumo foram as lavouras em que a atividade foi realizada.

Tabela 4. Descrição dos casos de intoxicação por glifosato segundo as características da exposição, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	N=842	%
Zona de exposição	n=580	68,9
Rural	395	68,1
Urbana	174	30
Periurbana	11	1,9
Local da exposição	n=814	96,7
Ambiente de Trabalho	482	59,2
Residência	269	33,1
Ambiente Externo	35	4,3
Outro	28	3,4
Circunstância	n=833	98,9
Acidental	489	58,7
Uso habitual	228	27,4
Ambiental	62	7,4
Outra	54	6,5
Atividade exercida*	n=767	91,1
Pulverização	543	70,8
Diluição	218	28,4
Colheita	84	11
Transporte	29	3,8
Armazenamento	24	3,1
Outras	72	9,4
Tipo de exposição	n=810	96,2
Aguda – única	644	79,5
Aguda – repetida	112	13,8
Crônica	46	5,7
Aguda sobre crônica	8	1,0
Produto implicado*	N=842	100
Roundup	571	67,8
Agripec	83	9,9
Zapp	24	2,9
Trop	13	1,5
Glifosato (não especificado)	103	12,2
Outros produtos com glifosato	50	5,9
Lavoura predominante	N=464	55,1
Fumo	99	21,3
Café	80	17,2
Milho	40	8,6
Soja	36	7,8
Cana-de-açúcar	23	5
Arroz irrigado	22	4,7
Pastagens	21	4,5
Feijão	15	3,2
Gramados	15	3,2
Jardinagem	13	2,8
Outros	100	21,6
Grupo do agente tóxico	842	100
Uso agrícola	801	95,1
Uso doméstico	33	3,9
Uso saúde pública	8	1,0

*Permite mais de uma opção

Foram observadas algumas diferenças nas exposições em comparação aos dados obtidos para o 2,4-D. Para circunstância da exposição, por exemplo, 58,7% dos casos de intoxicação por Glifosato relataram uso acidental do produto, enquanto para o 2,4-D esse valor foi consideravelmente inferior, 34%. Por outro lado, o 2,4-D teve uma porcentagem superior de casos de intoxicação por uso habitual (40,7%) em relação ao Glifosato (27,4%). No entanto, os dois relatórios concordam que a atividade de pulverização e diluição são as atividades onde mais ocorrem as exposições que levam a intoxicação.

Outra comparação relevante é com o perfil das intoxicações dos EUA (USEPA, 2014). Enquanto que, nos EUA, as notificações de intoxicações em crianças correspondem a até 27% das notificações, a depender da base de dados analisada, intoxicações de crianças até 14 anos corresponderam a 6,7% dos casos. Diferença também é observada no local da exposição ao agrotóxico. Nos EUA, metade das intoxicações ocorreu em casa, enquanto que, no Brasil, encontrou-se que 33,1% de exposições foram nas residências. Essa diferença no local de exposição pode explicar também as diferenças encontradas nas faixas etárias acometidas, pois as crianças tendem a se expor mais se os produtos estiverem disponíveis no ambiente doméstico. Uma hipótese para essa diferença na distribuição proporcional por local de exposição pode ser a obrigatoriedade de aplicadores de agrotóxicos nos EUA precisarem de licença específica para atuar, o que pode significar melhor qualificação e treinamento para uso destes produtos e, portanto, redução proporcional de casos envolvendo aplicadores da agricultura. No Brasil, esse trabalho pode ser feito por qualquer trabalhador agrícola, sem necessidade de uma licença específica. Como o relatório da USEPA (2014) não trouxe detalhes dos dados demográficos (sexo, idade, escolaridade, ocupação) para que se possa comparar com os dados aqui apresentados, outras comparações não podem ser feitas.

Entre os casos de intoxicação do SINAN que relataram que o local da exposição foi a residência (n=269), 90,7% (n=244) informaram que faziam uso de agrotóxico de uso agrícola e que foram expostos durante a pulverização (n=152; 56,5%) ou diluição (n=67; 24,9%). Esses dados representam um desafio para a fiscalização da venda destes produtos, pois os agrotóxicos de uso agrícola são de uso exclusivo na agricultura, não devendo ser utilizados na residência. A faixa etária de 0 a 14 anos representa 15,8% dos casos, que é cerca de duas vezes e meia o valor da representação proporcional por idade dos casos em geral (tabela 3). Portanto, como esperado, a exposição das crianças se dá em maior proporção nas residências.

Para os casos que relataram que o grupo do agente tóxico era um agrotóxico de uso doméstico (n=33), 75% (n=24) eram adultos e com local de exposição na residência; 83,9% (n=26) moradores da zona urbana. A pulverização foi a atividade responsável pela exposição de 54,5% (n=18) dos casos, seguida da diluição com 31,0% (n=9). Em 67,9% (n=23) a exposição foi acidental e as via de exposição mais comuns foram a digestiva e respiratória com 42,4% (n=14) para ambas, seguidas da cutânea com 27,3% (n=9) e ocular com 12,1% (n=4). Os produtos identificados e descritos como implicados nas intoxicações são produtos no geral, de uso agrícola, incoerente com o que foi informado na variável “grupo do agente tóxico”. Cinco diferentes produtos contendo Glifosato foram identificados nas 33 notificações e o Roundup (sendo um Roundup não agrícola) foi responsável por 66,7% (n=22); 15,5% (n=5) apontaram apenas Glifosato, sem especificar a marca. Foram ainda citados Agripec, Atanor, Gliz e Trop. Há uma modalidade de produto que contém o mesmo ingrediente ativo de agrotóxico, como o Glifosato, e que não é agrícola nem de uso residencial. São destinados ao uso na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes hídricos. Esses produtos são registrados no IBAMA e não há esta opção na ficha de notificação, caso ocorra intoxicação com esse tipo de produto. Portanto, é possível que algumas notificações registradas como tendo o agente tóxico um agrotóxico de uso residencial sejam, na verdade, decorrentes do uso de produtos da modalidade não agrícola.

Como no Brasil, o produto Roundup e suas diversas apresentações também foi o responsável pela maioria das notificações nos EUA segundo a base dados do IDS (USEPA, 2014). Em ambos os casos, isso deve ser, provavelmente, resultado do grande volume de uso de agrotóxicos contendo Glifosato desta marca específica.

A atividade de aplicação do produto foi responsável por 50% das exposições dos casos de intoxicação nos EUA (USEPA, 2014). Já no Brasil, encontrou-se um valor maior (70,8%). Por outro lado, entre as exposições ocupacionais avaliadas na base de dados do CA PISP nos EUA, a maioria foi dos casos foi exposta durante o uso dos equipamentos de aplicação, em especial por vazamentos e mal funcionamento (USEPA, 2014). No

SINAN, a ficha de notificação não possui variáveis para caracterizar como se deu em detalhes a exposição e, portanto, não é possível comparar. Informações relevantes que poderiam colaborar com a avaliação de risco são informações sobre o uso de EPI pelos intoxicados e o tipo de aplicação (costal, trator, aérea entre outras) que resultou na intoxicação. No entanto, essa informação dos EUA permite pensar que essa situação pode estar ocorrendo também no Brasil com as exposições ocupacionais.

Em relação a via de exposição, o relatório da USEPA (2014) não traz especificamente esta informação, mas descreve os locais em que ocorreram os principais sinais e sintomas apresentados pelos casos. Observa-se que os sinais e sintomas dérmicos são os mais prevalentes, podendo-se inferir que a exposição dérmica é a mais comum nos EUA. No SINAN não há descrição dos sinais e sintomas; por outro lado, é possível avaliar a via de exposição que, assim como para o 2,4-D (Anvisa, 2018), foi a exposição respiratória seguida pela exposição dérmica.

Foram observados 33 casos de intoxicação que relataram que foram expostos ao Glifosato ao utilizar o produto em culturas não permitidas. No total, foram mencionadas 18 diferentes lavouras não autorizadas: abacate, abóbora, abobrinha, alface, aipo, álamo, batata, beterraba, cucurbitáceas, caqui, cenouras, forragens, couve, mandioca, maracujá, morango, pimentão e tomate.

A tabela 5 apresenta a relação entre a atividade implicada na intoxicação e a cultura em que a atividade era realizada. Observa-se que as lavouras mais implicadas nas intoxicações por pulverização foram o café (25,7%), fumo (17,1%), soja (10,9%) e milho (10,5%). Para a diluição, as lavouras mais implicadas foram o café (31,4%), o arroz irrigado (16,1%), o fumo (15,3%) e o milho (10,2%). Para as atividades de colheita, transporte e armazenamento, o fumo foi a lavoura implicada em mais de 70% dos casos.

Apesar do fumo ser a lavoura mais implicada na intoxicação por Glifosato, 59,2% dos casos relataram que a intoxicação envolvia a atividade de colheita. No entanto, é importante destacar que o uso de Glifosato na cultura de fumo se dá por jato dirigido às plantas sem interesse agrícola que estão próximas da planta do fumo e não diretamente nas folhas das plantas de fumo. Portanto, não se espera encontrar resíduos de Glifosato nas folhas do fumo, que são as partes da planta que são colhidas. Isso gera dúvida quanto à implicação do Glifosato nas intoxicações relatadas durante a colheita de fumo. A atividade de colheita das folhas do fumo sem os equipamentos de proteção individual adequados tem sido associada à doença da folha verde do tabaco, que é uma intoxicação aguda que tem como agente tóxico a nicotina que é absorvida pela pele durante a colheita (Mota e Silva e colaboradores, 2018). Essa intoxicação é subnotificada no Brasil (Mota e Silva e colaboradores, 2018) e pode estar sendo confundida com intoxicações causadas por agrotóxicos na cultura do fumo durante a atividade de colheita.

Tabela 5. Lavouras em que os casos de intoxicação foram expostos ao glifosato, segundo as atividades* que estavam desenvolvendo, Brasil, 2007 a 2015.

Lavoura	Pulverização n (%)	Diluição n (%)	Armazenamento n (%)	Colheita n (%)
Arroz/ arroz irrigado (n=29)	24 (82,8)	19 (65,5)	-	-
Café (n=80)	66 (82,5)	37 (46,3)	1 (1,3)	4 (5,0)
Cana-de-açúcar (n=23)	19 (86,4)	5 (22,7)	-	-
Feijão (n=15)	13 (86,7)	3 (20,0)	-	-
Fumo (n=99)	44 (44,9)	18 (18,4)	15 (15,3)	58 (59,2)
Gramados (n=15)	11 (73,3)	7 (46,7)	-	-
Jardinagem (n=13)	11 (91,7)	2 (16,7)	-	-
Milho (n=40)	27 (27,5)	12 (30,0)	1 (2,5)	11 (27,5)
Pastagens (n=21)	20 (95,2)	7 (33,3)	-	-
Soja (n=36)	28 (77,8)	8 (22,2)	1 (2,8)	1 (2,8)

* Permitida mais de uma opção

A tabela 6 apresenta as características da intoxicação. Cerca de 96% evoluíram para cura sem sequelas e ocorreram nove óbitos (coeficiente de letalidade = 1,2%). Cerca de um terço dos casos necessitaram de internação hospitalar.

Tabela 6. Descrição dos casos de intoxicação por glifosato segundo as características da intoxicação, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	N=842	%
Tipo de atendimento	n=836	99,3
Hospitalar	451	53,9
Ambulatorial	383	45,9
Domiciliar	1	0,1
Nenhum	1	0,1
Ocorreu internação hospitalar	261	31,4
Critério de confirmação	n=830	98,6
Clínico	421	50,9
Clínico-epidemiológico	329	39,6
Clínico-laboratorial	80	9,6
Evolução	n=801	95,1
Cura sem sequelas	770	96,1
Cura com sequelas	16	2
Óbito por intoxicação exógena	9	1,2
Perda do seguimento	5	0,6
Óbito por outra causa	1	0,1

Os detalhes das características gerais dos óbitos estão descritos na tabela 7.

Tabela 7. Descrição das características gerais dos casos de intoxicação por glifosato que evoluíram para o óbito, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	N=9
Sexo masculino	9
Idade em anos (mediana e intervalo)	5 (36-55)
Raça/cor	
Branca	7
Preta	2
Ocupação	
Trabalhador agrícola	5
Carpinteiro	1
Situação de trabalho	
Autônomo	5
Empregado registrado	1
Trabalhador avulso	1
Outros/ignorado	2
Local da exposição	
Ambiente do trabalho	4
Residência	3
Ambiente externo	1
Outro	1
Circunstância da exposição	
Acidental	4
Uso habitual	3
Outras	2
Ingredientes ativos	
Somente glifosato	8
Glifosato + Paraquate	1
Atividade exercida*	
Pulverização	6
Diluição	3
Outros	1
Via de exposição*	
Cutânea	4
Respiratória	4
Digestiva	3

A letalidade das intoxicações por Glifosato foi ligeiramente menor que a letalidade das intoxicações por agrotóxicos em geral, agrotóxicos de uso agrícola e das intoxicações por drogas de abuso (tabela 8). Ela também foi menor que a letalidade por intoxicação por 2,4-D, que foi de 1,4% (Anvisa, 2018).

Nos EUA, o banco de dados do IDS identificou 1 óbito após exposição acidental, mas não é possível calcular a letalidade porque os dados não estão separados por intoxicação acidental e autoprovocada (USEPA, 2014). Dallegrave e colaboradores (2005) não encontraram casos que evoluíram para óbito entre as intoxicações acidentais e ocupacionais por herbicidas, incluindo o Glifosato. Os autores analisaram os registros de intoxicações humanas por agrotóxicos reportadas ao Centro de Informação Toxicológica do estado do Rio Grande do Sul de 1997 a 2005. O ingrediente ativo Glifosato apresenta muito baixa toxicidade aguda e óbitos não seriam esperados para exposições acidentais. De fato, o Parecer técnico de Reavaliação N° 16 CREA/GEPOS/GGTOX/ANVISA, versão 2, de 30 de maio de 2018 fez esta análise e afirma que “conforme descrito na Nota Técnica elaborada pela Fiocruz (2013) e nos relatórios das agências internacionais, a toxicidade aguda do ingrediente ativo Glifosato é muito baixa pelas vias inalatória, oral e dérmica de acordo com os resultados dos estudos em ratos, camundongos e coelhos”. A dose letal a 50% para exposição cutânea em ratos, por exemplo varia de >1000 mg/Kg/dia a > 5.000 mg/Kg/dia, a depender da autoridade regulatória pesquisada. Portanto, é necessário investigar esta alta letalidade encontrada. É possível a alta letalidade tenha como causa outros fatores para além do ingrediente ativo Glifosato.

Tabela 8. Evolução dos casos de intoxicações exógenas* e o coeficiente de letalidade segundo o agente tóxico, Brasil, 2007 – 2015.

Agente Tóxico	Cura sem seqüela	Cura com seqüela	Óbito por intoxicação Exógena	Óbito por outra causa	Perda de Seguimento	Total	Coeficiente de Letalidade (%)
Outro	6061	373	321	8	99	6862	4,7
Drogas de abuso	34804	2777	863	183	2556	41183	2,1
Agrotóxico agrícola	9893	214	136	19	89	10351	1,3
Agrotóxico em geral**	13980	297	153	24	149	14603	1,0
Prod. veterinário	1978	27	21	1	29	2056	1,0
Raticida	3637	35	38	-	59	3769	1,0
Medicamento	52433	439	337	194	625	54028	0,6
Prod. químico	10472	218	61	17	240	11008	0,6
Metal	393	219	3	8	52	675	0,4
Agrotóxico doméstico	3365	32	15	4	49	3465	0,4
Alimento e bebida	35211	624	104	48	327	36314	0,3
Planta tóxica	2833	24	8	2	43	2910	0,3
Agrotóxico saúde pública	722	51	2	1	11	787	0,3
Prod. uso domiciliar	15420	174	38	7	199	15838	0,2
Cosmético	2892	31	7	1	41	2972	0,2
Total	187268	5414	2029	509	4521	199741	1,0

*Circunstância da exposição: foram excluídos os casos de tentativas de suicídio ou homicídio ou aborto
Classificação final = Intoxicação confirmada ou reação adversa.

**Somatória dos casos de agente tóxico = agrotóxico agrícola, agrotóxico doméstico e agrotóxico saúde pública.

Fonte: SINAN - Tabnet

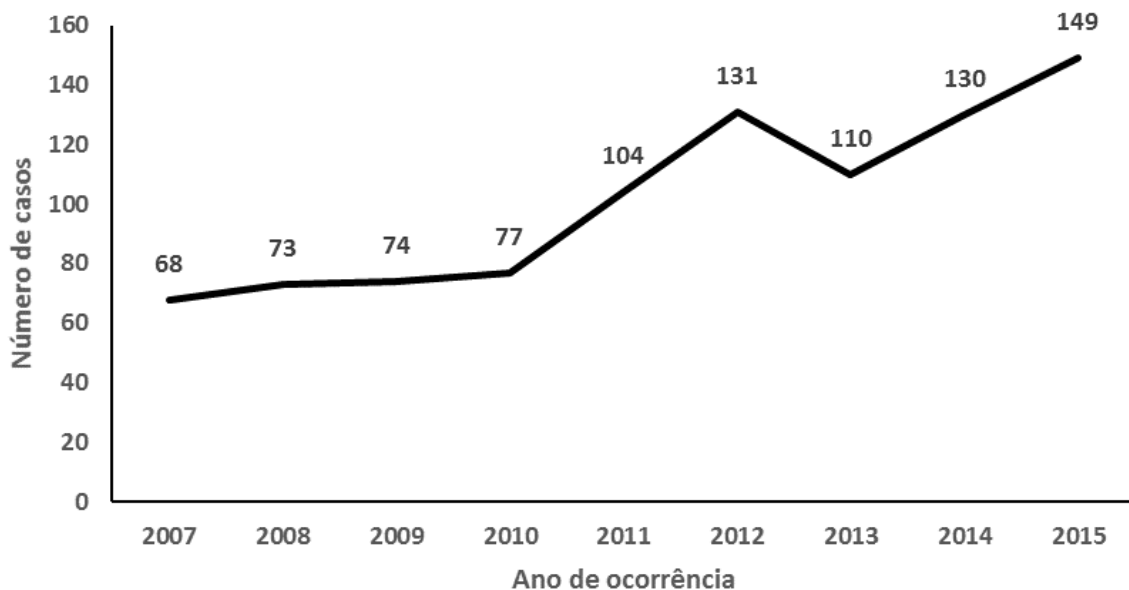
3.3. Descrição por tempo, lugar e pessoa dos casos de tentativas de suicídios e tentativas de homicídio com utilização de Glifosato

No período analisado foram registrados 892 casos de tentativas de suicídio e 10 casos de tentativas de homicídio com uso do Glifosato, que, em conjunto, representam 39,75% do total de notificações por Glifosato no período avaliado. Destaca-se que essa porcentagem é ligeiramente superior à de casos de intoxicação por Glifosato, conforme definição utilizada neste parecer. Esse dado é corroborado também por Dallegrave e colaboradores (2005).

Os casos de tentativa de homicídio ocorreram sem nenhuma concentração no tempo e em seis UF diferentes. Os casos ocorreram em seis homens e quatro mulheres, seis da raça/cor branca, três com idade entre 15 e 19 anos e quatro com idade entre 20 e 39 anos. Seis eram moradores da zona urbana, sendo cinco trabalhadores rurais e sete com escolaridade até primeiro grau incompleto. Quanto às exposições, o produto da marca Roundup foi utilizado em nove casos. Em sete casos a exposição ocorreu na residência e todos os 10 casos foram expostos pela via digestiva. Em seis casos a intoxicação foi confirmada; nenhum dos casos evoluiu para o óbito e apenas um caso foi classificado como cura com seqüela.

O número de casos notificados de tentativas de suicídio (N=892) aumenta anualmente (figura 8). Esta tendência não é observada na curva epidêmica dos casos de internação hospitalar por lesão autoprovocada, segundo o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS (período de 2008 a 2015, dados não mostrados). Este aumento gradual e contínuo do número de casos de tentativas de suicídio com uso de Glifosato pode ser explicado por uma melhora na vigilância das intoxicações exógenas e/ou pela maior disponibilidade do produto ao longo dos anos. Não se observa sazonalidade para os casos de tentativas de suicídio (dados não mostrados).

Figura 8. Número de casos de tentativas de suicídio por glifosato e ano de ocorrência, Brasil, 2007 a 2015 (n=892).



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

O coeficiente de incidência de tentativas de suicídios por Glifosato no Brasil foi de 4,6 casos por milhão de habitantes no período de 2007 a 2015. As distribuições dos coeficientes de incidência nas UF e municípios estão apresentadas nas figuras 9 e 10, respectivamente. Os estados do Paraná (32,9 casos para cada milhão de habitantes), Rondônia (23,4), Espírito Santo (22,2) e Santa Catarina (19,2) apresentam os maiores coeficientes.

Os municípios com os maiores coeficientes de incidência estão localizados no estado do Paraná. São eles: Ariranha do Ivaí (81,6 casos por 100.000 habitantes), Porto Rico (78,6), Querência do Norte (74,8) e Campina do Simão (72,5). Porém, o município com o maior coeficiente é Pedra Dourada, localizado em Minas Gerais, com 88,6 casos por 100.000 habitantes.

Figura 9: Mapa com a distribuição dos coeficientes de incidência (por 1.000.000 de habitantes) de tentativas de suicídio por glifosato por unidade da federação, Brasil, 2007 a 2015.

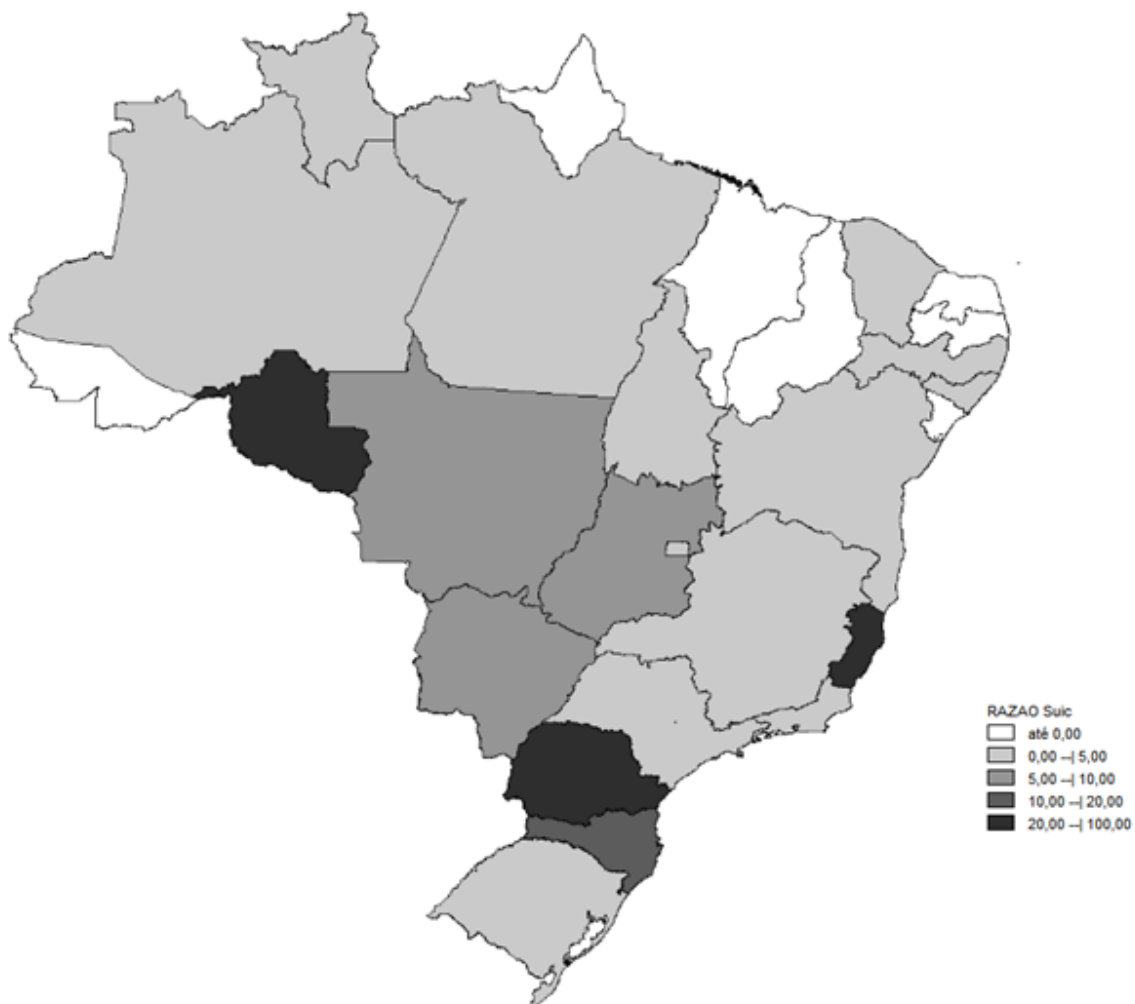


Figura 10: Mapa com a distribuição dos coeficientes de incidência (por 100.000 de habitantes) de tentativas de suicídio por glifosato por município, 2007 a 2015.



A tabela 9 apresenta as características gerais dos casos de tentativas de suicídio por Glifosato. No geral, os casos de tentativas de suicídio por Glifosato se caracterizam como homens, adultos, brancos ou pardos, moradores da zona urbana e com baixo nível de escolaridade (63,5 não possuem o ensino fundamental completo). Sobre o grupo do agente tóxico utilizado, 7,9% (n=54) dos casos de tentativas de suicídio apontaram que utilizaram um produto de uso doméstico, o que é o dobro do percentual encontrado para os casos de intoxicação acidental. Por outro lado, assim como para os casos de intoxicação acidental, os produtos descritos, em sua maioria, são produtos de uso agrícola; 50% (n=27) utilizaram o produto da marca Roundup, 29,6% (16) apenas indicaram o Glifosato, sem especificar a marca; 9,3% (n=5) apontaram o produto da Agripec (480). Outros produtos foram mencionados com menor frequência.

A intoxicação foi confirmada para 684 casos (77,0%) e destes, 426 casos (63,0%) necessitaram de internação hospitalar; 44 casos (6,7%) evoluíram para o óbito (excluídos os casos confirmados com evolução ignorada/em branco: n=32). Chen e colaboradores (2009), que analisaram a base de dados de notificação de intoxicações por Glifosato obtida do Centro Nacional de Controle de Envenenamento de Formosa entre 1986 e 2007 encontrou um coeficiente de letalidade de 7,2% para exposições orais com produtos contendo Glifosato, sendo 80% tentativas de suicídio. Esta letalidade é semelhante a encontrada na presente análise.

Tabela 9. Características gerais dos casos de tentativas de suicídio por glifosato, Brasil, 2007 a 2015.

Variáveis	N=892	%
Sexo masculino	587	65,8
Faixa etária (em anos)	n=865	97,0
10 a 14	16	1,8
15 a 19	105	12,1
20 a 29	268	31,0
30 a 39	211	24,4
40 a 49	156	18,0
50 a 59	64	7,4
> 60	45	5,2
Raça/cor	n=833	93,4
Branca	483	58,0
Parda	256	30,7
Preta	81	9,7
Amarela	8	1,0
Indígena	5	0,6
Escolaridade	n=627	70,3
Fundamental incompleto	398	63,5
Fundamental completo	145	23,1
Médio completo	81	12,9
Superior completo	3	0,5
Zona de exposição	n=835	93,6
Urbana	509	61,0
Rural	314	37,6
Periurbana	12	1,4
Local da exposição	n=868	97,3
Residência	799	92,1
Ambiente de trabalho	29	3,3
Ambiente externo	23	2,6
Outros	17	2,0
Via da exposição*	n=853	95,6
Digestiva	845	99,1
Cutânea	27	3,2
Respiratória	17	2,0
Outra	13	1,5
Grupo do agente tóxico	n=684	76,7
Agrotóxico de uso agrícola	630	92,1
Agrotóxico de uso doméstico	54	7,9

*Permite mais de uma opção

4. Conclusões

- As intoxicações por Glifosato ocorrem principalmente em homens, adultos, trabalhadores rurais, da raça/cor branca e com muita baixa escolaridade. As exposições ocorreram principalmente no ambiente de trabalho, com uso acidental do produto, na atividade de pulverização, pela via respiratória e cutânea, nas lavouras de fumo, café, milho e soja.
- A curva epidêmica de casos de intoxicação apresenta tendência sazonal, com maior número de casos ocorrendo nas estações chuvosas. Essa tendência, como esperado, não está presente na curva

epidêmica dos casos de suicídio.

- Os casos de intoxicações são de gravidade moderada, com a grande maioria dos casos evoluindo para cura sem sequelas. Contudo, foi observada alta letalidade (1,2%) para um agravo fortemente relacionado ao trabalho e em comparação com a letalidade de intoxicações exógenas causadas por outros agentes tóxicos.
- Apesar da estabilização na quantidade de toneladas comercializadas no Brasil entre 2012 e 2015, o número de casos notificados de intoxicação continuou subindo ano a ano, seguindo tendência de aumento linear.
- Chama a atenção o grande número de notificações cuja circunstância da exposição foi tentativa de suicídio (40% das notificações), apesar da menor letalidade (6,7%) se comparada, por exemplo, com produtos contendo o IA 2,4D + Picloram (cerca de 20%). A grande disponibilidade do produto, por ser o mais comercializado no Brasil pode ser uma hipótese para esse grande número.
- Os agrotóxicos contendo Glifosato, segundo informações das notificações analisadas, estão sendo utilizados amplamente em condições irregulares, a saber: produtos aprovados para uso agrícola utilizados em residências e em lavouras não autorizadas.

5. Recomendações:

As análises apresentadas serão avaliadas em conjunto com os demais resultados da reavaliação do Glifosato para auxiliar a embasar possíveis medidas restritivas ou de mitigação de riscos para os produtos à base desse ingrediente ativo no Brasil.

A Anvisa deve exigir das empresas registrantes ações de mitigação de riscos para reduzir os casos de intoxicações exógenas por Glifosato no Brasil, incluindo programas de treinamento *in loco* de trabalhadores, com planejamento dos locais e culturas prioritárias para as ações. As ações devem ser adequadas ao perfil de escolaridade observado neste relatório, bem como deve levar em consideração as principais culturas envolvidas, o tipo de exposição e a época de utilização do produto.

Dada a competência da Anvisa de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica (Artigo 7º - XVIII da Lei 9.782, de 1999), devem ser instituídos mecanismos de vigilância dos casos de óbitos por intoxicação exógena por agrotóxicos a base de Glifosato, bem como de outros ingredientes ativos com alta letalidade, e apoiar a investigação oportuna desses casos pelas vigilâncias em saúde local com o objetivo de se adotar ações regulatórias e sugerir outras medidas de controle que reduzam a letalidade.

O Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde (DANTPS) da Secretaria de Vigilância em Saúde deve investigar a importância do Glifosato como agente tóxico utilizado nas tentativas de suicídio e sugerir medidas de prevenção e controle.

O Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde (DANTPS) da Secretaria de Vigilância em Saúde deve envidar esforços para incluir na ficha de notificação de intoxicações exógenas os sinais e sintomas da intoxicação, bem como mais informações sobre a circunstância da exposição, quando for ocupacional, como uso de equipamento de proteção individual e tipo de aplicação no momento da exposição. Com isso, as intoxicações podem ser mais bem qualificadas e analisadas.

A Anvisa deve divulgar amplamente este relatório, em especial para o Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, para todas as VISAs estaduais e municipais, para o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para o Ministério do Trabalho e para os órgãos estaduais responsáveis pela fiscalização da venda e prescrição e pela capacitação sobre uso de agrotóxicos.

Este é o relatório, o qual submeto para apreciação das instâncias superiores.

Brasília, 14 de junho de 2018.

Referências Bibliográficas:

Anvisa, Parecer nº 3/2018/SEI/CREAV/GEMAR/GGTOX/DIARE/ANVISA, de 24/05/2018.

Bradberry, SM; Proudfoot, AT; Vale, JA . Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev*, 2004: 159-67.

Chen, YJ; Wu, ML; Deng, JF; Yang, CC. The epidemiology of glyphosate-surfactant herbicide poisoning in Taiwan, 1986–2007: a poison center study. *Clinical Toxicology*. 2009; 47, 670–677.

Dallegrave, D; Ferreira, EM; Sartori, AS. Intoxicações por agrotóxicos reportadas ao Centro de Informação Toxicológica Do Rio Grande do Sul com ênfase em Herbicidas. *Toxicovigilância e Toxicologia Clínica – 2005 – ISSN 1983-2044*.

Malaspina, FG; Lise, MLZ; Bueno, PC. Perfil epidemiológico das intoxicações por agrotóxicos no Brasil, no período de 1995 a 2010. *Cad. Saúde Colet*. 2011; 19(4): 425-34.

Mota e Silva, MS; Carvalho, MGC; Moreira, JC; Barreto, EO; Farias, KF; Nascimento, CA, Silva, FMN; Andrade, TG; Luiz, RR; Moura Neto, RS; Ribeiro, FL. Green Tobacco Sickness among Brazilian farm workers and genetic polymorphisms. *BMC Res Notes*. 2018; 11:20.

[Goldstein, DA; Acquavella, JF; Mannion, RM; Farmer, DRJ. An analysis of glyphosate data from the California Environmental Protection Agency Pesticide Illness Surveillance Program. *Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40\(7\):885-92.](#)

Ibama. Relatório de comercialização de agrotóxicos. Disponível em <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>. Acessado em 24/02/2018.

Junior, OPA; Santos, TCR. “Glifosato: propriedades, toxicidade, usos e legislação.” *Química Nova*. Jul de 2002: 589-593.

Mendaza, FH; Fariñas, IC; Gascon, MP, Salazar, LC. Erythema multiforme-like eruption due to an irritant contact dermatitis from a glyphosate pesticide. *Contact Dermatitis*. 2008: 59: 54–56.

USEPA. Glyphosate: Tier II Incident Report. Memorandum date: Feb. 6, 2014.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Roberto Coradi de Freitas, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 14/06/2018, às 11:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Camila Queiroz Moreira, Coordenadora de Reavaliação**, em 14/06/2018, às 11:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0216415** e o código CRC **3B8A7C8F**.