

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

RESPOSTA TÉCNICA À CONSULTA PÚBLICA 89 - METAMIDOFÓS

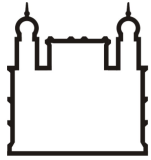
Responsável Pela Resposta: Equipe Técnica e de Pesquisa da Fiocruz

Esse documento apresenta resposta às manifestações referentes à Nota Técnica do metamidofós publicado na Consulta Pública N° 89 em 27 de novembro de 2009, especificamente no que concerne aos seguintes documentos:

1. Carta de críticas e sugestões/entidades do setor agrícola
2. SINON do Brasil LTDA, Fersol Indústria e Comércio S/A, Pilarquim BR Comercial Ltda e Arysta LifeScience do Brasil
3. PLANITOX: "Metamidofós"
4. Universidade Federal de Santa Maria
5. IRAC - BR: Posicionamento técnico para a reavaliação do inseticida metamidofós
6. Ministério da Educação: "Caracterização e importância agrônômica do metamidofós no Sudoeste do estado de Goiás"
7. Ceres consultoria agronomica: "Parecer técnico: metamidofós nas culturas da soja e do algodão"
8. Fundação de apoio à pesquisa agropecuária de Chapadão: OF/FC n. 006/2009
9. Embrapa: Parecer técnico do inseticida metamidofós para a cultura da soja
10. Fundação Faculdades Luiz Meneghel: Parecer técnico: metamidofós na cultura da soja

Preliminarmente procura-se responder ao documento de críticas e sugestões apresentado em 12 de fevereiro de 2010 pela Comissão de Cereais, Fibras e Oleaginosas da Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil – CNAN, Associação dos Produtores de Soja do Estado do Mato Grosso – APROSOJA, Organização das Cooperativas Brasileiras –OCB e Associação Brasileira dos Produtores de Algodão – ABRAPA. Na sequência serão respondidos e referidos outros signatários da consulta pública que aportaram questionamentos a consulta pública da referida Nota Técnica.

A SINON do Brasil LTDA, Fersol Indústria e Comércio S/A, Pilarquim BR Comercial Ltda e Arysta LifeScience do Brasil embasaram suas argumentações através dos documentos elaborados pela empresa Planitox; pelo parecer técnico da Embrapa Arroz e Feijão; pelo parecer



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

técnico da FFALM; pelo documento da Universidade Federal de Santa Maria; pelo Posicionamento Técnico para a reavaliação do inseticida metamidofós do Comitê Técnico Brasileiro de Ação à Resistência a Inseticidas (IRAC – BR); pelo documento de caracterização e importância agrônômica do metamidofós no sudoeste de Goiás do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia e; pelo parecer técnico do metamidofós nas culturas da soja e do algodoeiro.

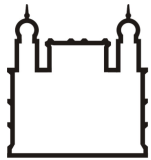
Os representantes de entidades jurídicas acima referidos fizeram críticas técnicas sem o balizamento de um técnico responsável sinalizado no documento apresentado à ANVISA, por esta razão apresentam limitações em seus argumentos que procuraremos esclarecer. Alguns esclarecimentos mais gerais são apresentados a seguir para os argumentos que foram repetidos em diversos trechos do documento e que cometem equívocos conceituais e metodológicos na apreciação feita. Uma delas é a ausência de fontes bibliográficas para amparar as críticas ou sugestões técnicas realizadas.

Os documentos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 tratam da importância do metamidofós no Manejo Integrado de Pragas e da importância econômica do produto. Os aspectos econômicos, agrônômicos e ambientais não foram o foco da consulta pública. O que está em avaliação são os potenciais efeitos adversos do metamidofós e para tal foram considerados todos os cenários de perigo de exposição e os riscos de impactos negativos para a saúde humana. Os argumentos econômicos não devem se sobrepor aos de proteção da saúde humana, e em nenhuma hipótese se justifica usar um produto de menor custo econômico a despeito dos riscos para a saúde humana.

Como se sabe, nenhum agrotóxico tem uma ação específica ou seletiva que o caracteriza, por esta razão são agrupados em classes toxicológicas segundo sua estrutura química, efeito toxicológico, comportamento ambiental e nos seres vivos contra os quais são utilizados.

Por essa razão, no processo de reavaliação do produto técnico metamidofós pertencente ao grupo dos organofosforados, buscou-se fazer uma apresentação inicial segundo os aspectos gerais que caracterizam este grupo, com as respectivas implicações toxicológicas e os perigos de seu uso.

Todos os efeitos de interesse para a saúde humana foram levantados (toxicidade, manifestações clínicas, fisio-patológicas, epidemiológicas) e também os relativos às condições



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

de exposição, na medida em que os aspectos precaucionários devem também ser levados em consideração quando se trata de produtos com evidências de carcinogenicidade, desregulação endócrina, mutagenicidade, genotoxicidade, imunotoxicidade, teratogênese, efeitos sobre o sistema reprodutivo, desenvolvimento embrionário e fetal, e neurotoxicidade.

Como matriz biológica comum, todo efeito sobre um ser vivo é um indicador de toxicidade da substância, pois se trata de produto técnico que tem a finalidade inviabilizar a vida de seres vivos alvos. Estabelecer o limite de segurança para exposição humana objetivando proteger sua saúde foi e continua sendo um desafio para a saúde pública.

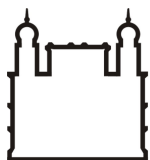
Devemos considerar ainda que o conhecimento científico é sempre parcial e sujeito a novas evidências que requerem revisões críticas atualizadas sobre os parâmetros estabelecidos para aferir o potencial tóxico.

Com frequência vemos mudanças de parâmetros de exposição após demonstração da toxicidade a doses mais baixas. Quando possível e aceitável, do ponto de vista da saúde pública, novos parâmetros são propostos e adotados, visando sempre ampliar a proteção da saúde dos seres humanos e do ambiente.

No entanto, para determinados efeitos possíveis que afetam o crescimento, o desenvolvimento ou que promovam câncer, desregulação endócrina, genotoxicidade, mutagenicidade e teratogênese é inadmissível aceitar a exposição, uma vez que são efeitos cuja dose-dependência se estabelece sob condições muito complexas. A legislação coloca esses efeitos entre as condições de proibição de uso de uma determinada substância e por esta razão são estudos prioritários para a revisão. No entanto, outros efeitos são também importantes, tais como os de neurotoxicidade e imunotoxicidade, pela possibilidade de graves quadros clínicos e ainda por interagir com outros sistemas orgânicos e interferir no surgimento de efeitos no sistema endócrino, por exemplo.

Não é correto imputar a este ou àquele estudo utilizado um valor de ser mais ou menos científico para a avaliação da toxicidade de produtos técnicos, pois todos foram estudos publicados em revistas científicas que possuem critérios acadêmicos rígidos de publicação.

Cada modelo investigativo tem suas vantagens e desvantagens, por esta razão, é que foram levantadas as publicações de vários campos do conhecimento, além da toxicologia



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

experimental, na elaboração da NT do metamidofós. O método científico utilizado nos estudos considerados tem seu rigor e sua validação estabelecidos, para que seus resultados sejam aceitos.

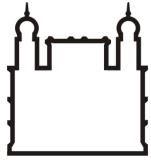
Outros aspectos que merecem esclarecimentos são os relativos à confusão entre estudos epidemiológicos, estudos experimentais e estudos de caso. Em diversas passagens, os signatários ao comentarem sobre estudos de casos por ingestão intencional de metamidofós, com óbito, trataram o estudo referido como algo fora do cenário principal de exposição, minimizando sua importância para fins de avaliação do perigo desse produto técnico. No entanto, casos de suicídio são indicadores do potencial tóxico da substância em elevadas doses e demonstram as consequências no organismo, permitindo compreender muitos dos mecanismos de ação dessas substâncias no corpo humano quando das manifestações clínicas das intoxicações agudas, corroborando os estudos em condições experimentais. Esses casos são reveladores de importantes achados micro e macroscópicos da sua toxicocinética e toxicodinâmica.

São os achados anatomopatológicos e histológicos nesses casos que esclarecem muitas dúvidas dos casos de intoxicação aguda e também direcionam estudos *in vivo*, quer experimentais em animais, clínicos, em situações de exposição de curto ou longo prazo, com altas e baixas doses, com efeitos agudos, subagudos e crônicos, epidemiológicos, bioquímicos, moleculares.

Somente para esclarecimento, a maioria dos estudos referidos na Nota Técnica foi relacionada a diversos estudos de tipo: experimental em animais, clínico e epidemiológico, de exposição ocupacional e apenas alguns foram relacionados às intoxicações intencionais.

Das cerca de 300 referências bibliográficas apenas 14 foram referentes às intoxicações agudas e apenas três dessas são referências relativas a casos de suicídio. Portanto, não procede a crítica de que a maioria dos estudos apresentados na Nota Técnica foram de casos de suicídio.

Os signatários também tenderam a desmerecer os estudos epidemiológicos ao dizer que são estudos que não tem força explicativa para estabelecer a relação entre causa-efeito. Certamente, trata-se de uma observação que carece de amparo técnico-científico, pois na realidade esses tipos de estudos recorrem a desenhos metodológicos conforme as diferentes hipóteses de relação causa-efeito, sendo que os analíticos permitem estudar associações validadas por testes estatísticos.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

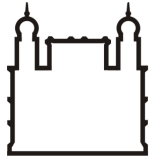
Fundação Oswaldo Cruz

Nos estudos do tipo caso – controle e de coorte, por exemplo, os testes estatísticos são bem definidos para o estabelecimento de associações. As chamadas variáveis de confundimento nesses estudos são tratadas estatisticamente para considerar o peso das variáveis em estudo (relação causa-efeito), com o controle dos possíveis vieses. Os estudos epidemiológicos apresentam a grande vantagem de serem realizados em populações humanas nas suas condições realísticas de exposição.

A carta de críticas e sugestões feita por entidades do setor agrícola sobre a reavaliação do ingrediente ativo metamidofós em 12 de fevereiro de 2010 afirma que *“Não há motivo razoável ou novo que justifique cancelamento da monografia do produto”*. Do mesmo modo, a Sinon do Brasil LTDA, Fersol Indústria e Comércio S/A, Pilarquim BR Comercial Ltda e Arysta LifeScience do Brasil afirmam que *“Não existe alerta internacional sobre o produto”*, que *“O banimento do metamidofós em alguns países deveu-se à falta de necessidade de uso agrícola para o produto”* e que *“Não existem mudanças/descobertas científicas que tenham alterado o risco do produto”*.

Sabe-se que a reavaliação de produtos técnicos e formulados à base do ingrediente ativo Metamidofós sustenta-se na RDC nº 10, de 22 de fevereiro de 2008, que estabelece sua reavaliação toxicológica. Vários motivos subsidiaram a sua reavaliação, tais como a recente inclusão do metamidofós na lista PIC (Previous Informed Consent) da Convenção de Roterdã, suas elevadas toxicidade aguda, neurotoxicidade, imunotoxicidade e toxicidade sobre o sistema endócrino, reprodutor e desenvolvimento embriofetal; e a proibição de seu registro e as severas restrições devido aos riscos para a saúde humana no cenário internacional.

Em outra tentativa de justificar a falta de necessidade de reavaliação, a manifestação das entidades do setor agrícola traz a afirmação de que *“este produto está registrado nos EUA, Argentina, entre outros grandes produtores de soja, algodão e trigo, que não proibiram e nem irão proibi-lo”*. Tal argumento baseia-se em uma suposição infundada dos signatários do documento, uma vez que é impossível afirmar que países que são grandes produtores de soja e algodão não vão proibir o uso de um produto, mesmo diante de novos achados indicativos de efeitos tóxicos graves. Ademais, o metamidofós está proibido na China e em outros países e nos



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Estados Unidos, foi colocado em processo de retirada programada do mercado a partir de 31 de dezembro de 2009.

Desse modo a reavaliação sustenta-se e tem embasamento científico e legal bem definidos, tornando a afirmação feita na carta de críticas e sugestões feita por entidades do setor agrícola sobre a reavaliação do ingrediente ativo metamidofós infundada.

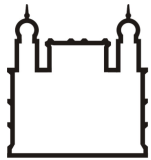
Alguns documentos apresentados na ocasião da consulta pública nº 89 afirmam que o uso adequado do metamidofós e dentro de limites seguros estabelecidos não deve levar a efeitos clínicos decorrentes de seu mecanismo de ação; e também que não se espera a ocorrência de intoxicações ocupacionais quando respeitadas as condições de utilização recomendadas na bula do produto

Tais afirmações desconsideram as condições sócio-sanitárias, econômicas e culturais que caracterizam o contexto de vulnerabilidades da grande maioria dos trabalhadores rurais. Conforme destacam Silva et al (1999), Sobreira e Adissi (2003) e Faria et al (2007), esses problemas ampliam e agravam a vulnerabilidade e susceptibilidade frente aos fatores relacionados a alta toxicidade do produto, o uso inadequado e falta de utilização de equipamentos de proteção coletiva e individual.

Sabe-se que a utilização correta dos equipamentos de segurança e de formas corretas de aplicação não são suficientes para evitar intoxicações. Casos de intoxicações têm sido relatados na literatura, especialmente em decorrência de exposições ocupacionais, consumo de alimentos contaminados com metamidofós e em tentativas de suicídio (GOH et al., 1990; LUNG, 1990; MCCONNELL; HRUSKA, 1993; CORNWALL et al., 1995; CHAN et al., 1996; GÜVEN et al., 1997; CHAN, 2001; WU et al., 2001; RECENA; PIRES; CALDAS, 2006; KHAN et al., 2008; SUMI; OODE; TANAKA, 2008).

A segurança relacionada ao uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI) para o uso de metamidofós é extremamente limitada considerando que este composto produz desgaste dos EPI como respirador, óculos de proteção para químicos, luvas de borracha e roupa protetora impermeável (FARM CHEMICAL HANDBOOK, 1994 - 1995; KIDD; JAMES, 1991).

Os EPI ainda apresentam baixa eficácia, deixando apenas uma falsa sensação de segurança, pois na sua produção não são levadas em consideração as características individuais



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

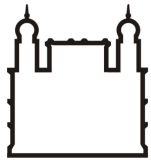
Fundação Oswaldo Cruz

do trabalhador, bem como as condições atmosféricas às quais estará submetido. Em sua maioria são baseados em padrões médios dos trabalhadores, não levando em conta tamanhos menores ou maiores, provocando enorme transtorno ao trabalhador devido ao desconforto ou até desordens orgânicas relacionadas principalmente ao calor, assim como pelas dificuldades que geram no processo de trabalho tais como mobilidade, visualização do ambiente e do objeto de trabalho e a sensibilidade, determinando uma baixa aceitação do seu uso pelos trabalhadores.

A duvidosa efetividade dos EPI (VEIGA et al., 2007), a disponibilidade restrita pelos empregadores, o custo, a inadequação ao clima ou mesmo utilização inadequada dos mesmos trazem um problema adicional para as medidas de segurança e de proteção da saúde de trabalhadores que operam com esses produtos químicos. Estudos sobre a percepção do uso desses equipamentos apontam como motivos para a não utilização o desconforto e incerteza quanto à eficácia dos mesmos (CASTRO; CONFALONIERI, 2005; SCHMIDT; GODINHO, 2006; FARIA, 2004).

A expectativa de exposição segura ao metamidofós, quando respeitados os limites de tolerância, se revela equivocada na medida em que dados brasileiros recentes denotam um cenário de grave insegurança alimentar. As sucessivas avaliações realizadas pelo Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos – PARA têm evidenciado a detecção de resíduos de metamidofós em culturas para as quais o seu uso não é autorizado. Os resultados das avaliações do PARA de 2008 (ANVISA, 2009) revelaram o uso não autorizado de metamidofós em culturas de alface, arroz, batata, cenoura, feijão, laranja, mamão, morango, pimentão, repolho, uva e tomate de mesa.

Importante registrar os casos de uso abusivo e indiscriminado em Minas Gerais (MOREIRA, 1995), de contaminação em culturas de hortaliças em São Luís, MA (ARAUJO, 2000), da lavoura do Vale de São Lourenço – RJ (MOREIRA et al, 2000) e o da contaminação da água de consumo humano e açudes em Camocim de São Félix – PE (SILVA, 1999). Neste último município, as concentrações estavam acima do limite do padrão de potabilidade e o plantio de hortaliças constitui a base da economia local, onde o metamidofós é corriqueiramente utilizado (SILVA, 1999). Estudo realizado por Araújo (1997) na produção de tomate industrial na região do sub-médio do vale do Rio São Francisco-PE mostrou que 11% das amostras



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

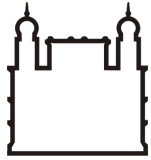
estavam impróprias para consumo devido aos níveis de metamidofós fora dos padrões permitidos.

Com base no exposto, não é possível afirmar que, nas condições em que o metamidofós é utilizado nas culturas de soja, algodão, feijão e demais, mesmo através de aplicadores tratorizados, por pivot ou avião agrícola, não haja constatações de intoxicações agudas aos aplicadores, nem qualquer relato de problema ao consumidor. A literatura mostra diversas situações de exposição que levam a quadros de intoxicação relacionados ao metamidofós do tipo aguda, subaguda e crônica.

A carta das entidades do setor agrícola traz a afirmação de que *“mesmo uma elevada percentagem de inibição das enzimas colinesterases não foi correspondente à ocorrência de efeitos colinérgicos”*. Todavia, em alguns casos pode haver manifestações subclínicas decorrentes da dessensibilização dos receptores, tolerância ao composto (especialmente em exposições ocupacionais crônicas) e até mesmo fatores individuais e comportamentais que podem levar a inibição enzimática sem a manifestação de sinais e sintomas clínicos. Soma-se a essas questões o fato de que a inibição da AChE não é o único mecanismo de ação do metamidofós, portanto pode haver manifestações tóxicas mais graves mesmo sem haver detecção da inibição da enzima.

Outra afirmação feita nas manifestações referentes à consulta pública nº 89 é que *“a neurotoxicidade do metamidofós refere-se à inibição da atividade das enzimas colinesterases, decorrentes do seu mecanismo de ação como inibidor dessas enzimas. Portanto, é esperado que elevadas concentrações de metamidofós causem efeitos colinérgicos, decorrentes do seu mecanismo de ação”* (grifo nosso).

Os efeitos colinérgicos relacionados à exposição ao metamidofós não decorrem apenas da exposição a elevadas concentrações do produto. A exposição crônica a agrotóxicos organofosforados, ainda que em baixas doses, também pode produzir efeitos neurotóxicos sem necessariamente haver alteração nos níveis enzimáticos (RAY; RICHARDS, 2001; SLOTKIN et al, 2006; BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; SLOTKIN et al, 2008a). A exposição a baixas doses durante o desenvolvimento fetal também pode produzir



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

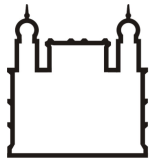
neurotoxicidade (HARNLY et al, 2005; SLOTKIN et al, 2006; JAMESON et al, 2007; SLOTKIN; SEIDLER, 2007).

Embora a inibição da AChE seja o principal mecanismo na toxicidade do metamidofós, a suscetibilidade individual, a inibição de outros sistemas enzimáticos e os efeitos diretos nos tecidos também são importantes (KAMANYIRE, KARALLIEDDE; 2004). Além das manifestações colinérgicas, os indivíduos expostos ao metamidofós podem apresentar quadros neuropáticos decorrentes da inibição de uma carboxiesterase neuronal, a esterase neuropática alvo (NTE), havendo vários casos descritos na literatura (SENANAYAKE; JOHNSON, 1982; SENANAYAKE; KARALLIEDE, 1987; SUN et al, 1998; McCONNELL et al, 1999. Fatores genéticos ou comportamentais como ingestão de bebidas alcoólicas também modificam a absorção e distribuição dos organofosforados no organismo (CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION, 1999; ATHANASOPOULOS; KYRIAKIDIS; STAVROPOULOS, 2004).

Sabe-se ainda que, em virtude de mecanismos compensatórios e do desenvolvimento de tolerância ao nível dos receptores (dessensibilização dos receptores) da acetilcolina, o aparecimento da sintomatologia da síndrome colinérgica depende da velocidade de progressão da inibição das colinesterases. A neurotransmissão colinérgica desempenha importante papel em várias funções do Sistema Nervoso Central, nas esferas motora e cognitiva, tais como memória, e há fortes suspeitas de que a intoxicação subclínica (inibição de colinesterase) duradoura possa estar associada às alterações cognitivas e neuropsiquiátricas.

Em outra afirmação sobre o mecanismo de ação do metamidofós, a Planitox traz que “*a relação entre a inibição da atividade da colinesterase plasmática e eritrocitária e a neurotoxicidade é controversa*”. A Planitox busca descaracterizar a ocorrência de manifestações neurotóxicas em decorrência da inibição da AChE através de afirmações como “*dados revelam a ausência de relação direta entre a inibição da atividade da colinesterase plasmática e a eritrocitária e a neurotoxicidade*” (p. 06).

Entretanto, os estudos apresentados na Nota Técnica indicam relação entre a inibição das enzimas e a neurotoxicidade do metamidofós. Tais estudos foram publicados em revistas científicas indexadas e ou por órgãos regulatórios, e seus resultados são aceitos pela comunidade



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

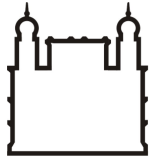
Fundação Oswaldo Cruz

científica e pelas agências regulatórias internacionais, não cabendo, portanto, o questionamento dos signatários.

No documento da Planitox afirma-se que, de acordo com Carlock et al. (1999), “*dados em animais e no homem revelam ausência de relação direta ente inibição da atividade da colinesterase plasmática e a eritrocitária e a neurotoxicidade*”. Trata-se de uma interpretação equivocada, uma vez que o estudo de Carlock et al., 1999, afirma apenas que a inibição da AChE eritrocitária não é um efeito neurotóxico *per se*.

É importante destacar que o documento da Planitox (p.06) apresenta dados de um estudo onde não foram evidenciados sinais clínicos ou efeitos colinérgicos em humanos expostos a organofosforados e carbamatos com redução de até 85% da colinesterase plasmática. Todavia a Planitox não explicitou se a dosagem da colinesterase plasmática foi realizada logo após a exposição ou não. Sabe-se que a colinesterase plasmática é reduzida de forma mais rápida e intensa que a colinesterase eritrocitária, refletindo a exposição aguda aos organofosforados. Desse modo, tem pouco valor nas intoxicações crônicas.

Ainda na tentativa de desvincular a inibição da enzima e a ocorrência de efeitos tóxicos, a Planitox apresenta um estudo de 11 anos de duração, onde 150 trabalhadores expostos a agrotóxicos foram afastados do trabalho após a detecção de redução de 30% da AChE eritrocitária sem contudo serem detectados sinais de toxicidade (CARLOCK et al., 1999). Contudo, esse achado não indica que não houve toxicidade sobre o organismo, pois não foram analisadas a ocorrência de manifestações subclínicas e também não foram consideradas as variações individuais para os níveis enzimáticos. A atividade da AChE apresenta grande variação individual, por isso é importante que se determine a atividade pré-exposição de cada indivíduo. As atividades de pós-exposição se expressam então como porcentagem dos valores de pré-exposição, sendo os valores considerados normais relativos. Quando a inibição ocorre suave e repetidamente, como é visto na exposição a longo prazo, a correlação com o quadro clínico pode ser baixa ou inexistente. Produtos como o metamidofós inibem primeiramente a colinesterase plasmática, fazendo deste parâmetro o mais sensível indicador de exposição, embora o nível sérico da enzima possa não estar correlacionado com a gravidade do quadro clínico.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

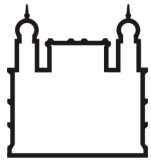
Fundação Oswaldo Cruz

Ainda sobre o estudo de Carlock et al. (1999), 02 trabalhadores intoxicados tentaram suicídio, o que pode estar relacionado à exposição ao agrotóxico, uma vez que estudos epidemiológicos sugerem que a exposição a organofosforados está associada à desordens psiquiátricas, particularmente depressão e suicídio. A exposição a estes compostos pode levar ao desenvolvimento de depressão, um fator importante nos suicídios (STEENLAND et al., 1994; STEPHENS et al., 1995; AMR et al., 1997; FIEDLER et al., 1997; LONDON et al., 1997; 2005; VAN WIJNGAARDEN, 2003; JAGA; DHARMANI, 2007; BESELER et al., 2008). Há evidências de que pacientes cronicamente expostos a organofosforados podem manifestar depressão e déficit cognitivo, sugerindo um incremento no risco de suicídio entre os expostos a esses compostos (PARRÓN; HERNÁNDEZ; VILLANUEVA, 1996; PELEGRINO et al., 2006).

Pires, Caldas e Recena (2005b) estudaram no Mato Grosso do Sul, no período de 1992 a 2002, as intoxicações provocadas por agrotóxicos na microrregião de Dourados. Foi observada correlação entre a prevalência de intoxicações e de tentativas de suicídio pela exposição a agrotóxicos, principalmente nas culturas de algodão e feijão, culturas para as quais o metamidofós tem seu uso autorizado.

Na página 07 do documento da Planitox consta a seguinte afirmação: *“a inibição da atividade da colinesterase plasmática e eritrocitária na ausência de efeitos colinérgicos não possui relevância toxicológica. Estes parâmetros só devem ser considerados na ausência de dados de inibição de colinesterase cerebral”*. Trata-se de uma afirmação leviana, uma vez que: (1) os efeitos colinérgicos não são os únicos decorrentes da exposição ao metamidofós; (2) pode haver variações individuais para os níveis enzimáticos, sendo os valores considerados normais relativos; a inibição da colinesterase plasmática pode não estar correlacionada com a gravidade do quadro clínico; e (3) em geral, o teor de acetilcolinesterase eritrocitária acompanha o nível desta mesma enzima no sistema nervoso central, constituindo-se geralmente recurso diagnóstico mais específico e sensível do que a colinesterase plasmática.

Embora a alteração das colinesterases não seja o único parâmetro indicativo de intoxicação é um indicativo de exposição a agrotóxicos organofosforados tais como o metamidofós, utilizado inclusive pelo Ministério do Trabalho na NR 7 - Programa de controle médico de saúde ocupacional, da Portaria n.º 3.214, de 08//06/1978 do Ministério do Trabalho,



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

com periodicidade para a realização da análise da colinesterase eritrocitária, colinesterase plasmática ou colinesterase eritrocitária e plasmática no mínimo semestralmente.

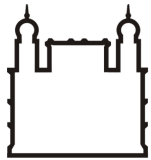
Os estudos clínicos e epidemiológicos, aliados aos achados evidenciados em estudos experimentais em animais, confirmam a intoxicação por metamidofós em humanos. A ocorrência de efeitos neurotóxicos não precisa estar necessariamente vinculada à detecção de redução da atividade enzimática através de ensaios clínicos, sabe-se que a clínica é soberana e os achados clínicos não podem ser ignorados mesmo na ausência de evidências de redução da atividade da enzima.

Cabe ressaltar ainda que a exposição crônica a agrotóxicos organofosforados, ainda que em baixas doses, pode produzir efeitos neurotóxicos (RAY; RICHARDS, 2001; SLOTKIN et al., 2006; BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; SLOTKIN et al., 2008a). A exposição a baixas doses durante o desenvolvimento fetal também pode produzir neurotoxicidade (HARNLY et al., 2005; SLOTKIN et al., 2006; JAMESON et al., 2007; SLOTKIN; SEIDLER, 2007). Estudos demonstram que a exposição contínua de animais ainda em fase de desenvolvimento a baixas doses de organofosforados pode afetar adversamente o crescimento e a maturação neurocomportamental (AHLBOM; FREDRIKSSON; ERIKSSON, 1995; COSTA, 2006; ESKENAZI; BRADMAN; CASTORINA, 1999).

Conforme registrado na NT (páginas 53 e 63), diferentemente do que se aponta em alguns questionamentos apresentados, o metamidofós é capaz de provocar manifestações tardias de neurotoxicidade como a Síndrome Intermediária e a Polineuropatia Retardada.

Não é possível generalizar a afirmação de que somente doses extremamente elevadas podem causar polineuropatia tardia, uma vez que é sabido que organismos jovens são frequentemente mais sensíveis aos efeitos tóxicos dos agrotóxicos, assim como outros fatores individuais podem alterar a toxicidade do composto. Também a exposição a doses elevadas do metamidofós pode levar a outros efeitos tóxicos que não a polineuropatia tardia. Portanto são levianas as afirmações preditivas de que tais manifestações clínicas de intoxicações não são esperadas no cenário brasileiro da exposição ao metamidofós.

Mais uma vez é importante reafirmar que o conhecimento científico é sempre parcial e sujeito a novas evidências. Soma-se ainda o fato de que as intoxicações são influenciadas por



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

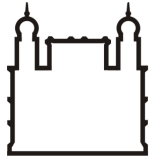
Fundação Oswaldo Cruz

diversos fatores que podem interferir na absorção dos organofosforados, modificando a toxicocinética e toxicidade desses compostos. Fatores genéticos ou comportamentais como ingestão de bebidas alcoólicas também modificam a absorção e distribuição desses compostos (CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION, 1999; ATHANASOPOULOS; KYRIAKIDIS; STAVROPOULOS, 2004). Ao analisar estudos epidemiológicos de intoxicação por agrotóxicos no Brasil foram destacados diversos problemas contextuais, de vulnerabilidade e de suscetibilidade na atividade de aplicação de agrotóxicos e de modos de aplicação (FARIA et al.,2007).

Ao analisar as intoxicações envolvendo direta ou indiretamente o metamidofós no Brasil, destaca-se que no período de 1996 a 2000 registrou-se 5.654 casos suspeitos de intoxicação, com 2.931 casos confirmados (51,43%). O número de óbitos registrado foi de 227, correspondendo a uma letalidade de 7,73% no período. 61,74% das intoxicações receberam atendimento hospitalar e os acidentes de trabalho representaram 53,5% das circunstâncias de intoxicação (BENATTO, 2002).

A Síndrome Intermediária tem sido descrita como uma complicação tardia de casos de intoxicação aguda, independentemente da via de exposição. A não identificação na literatura científica, particularmente a brasileira, de casos em humanos não exime o metamidofós do seu potencial danoso e da possível relação com casos de síndrome intermediária que venham a ser identificados e estudados. Ray e Richards (2001) referem que vários estudos têm demonstrado efeitos biológicos decorrentes de exposição a baixas doses, mas que não foram ainda completamente elucidados. Os autores chamam a atenção para dois efeitos relacionados a conseqüências da inibição da acetilcolinesterase já observados e que determinam o aparecimento de quadros compatíveis com a síndrome intermediária: tolerância colinérgica e degeneração da placa motora.

No que concerne a associação entre o desenvolvimento de Síndrome Intermediária e o tratamento de intoxicações por organofosforados com oximas, como a pralidoxima, é importante destacar que os estudos desenvolvidos envolvendo a exposição a diferentes tipos de organofosforados têm demonstrado que esta síndrome seja resultado da dessensibilização dos receptores colinérgicos em virtude da persistência da acetilcolina na junção neuromuscular



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

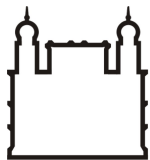
Fundação Oswaldo Cruz

(KAMEL; HOPPIN, 2004; JAYAWARDANE et al, 2008). Diversos estudos têm demonstrado que, devido à depressão respiratória associada, esta síndrome é a principal causa de morte por falência respiratória decorrente de intoxicação aguda por organofosforados (JAYAWARDANE et al, 2008; FALK et al, 1999; RAY, 1998; SENANAYAKE; KARALLIEDDE,1987; KAMANYIRE; KARALLIEDDE,2004; KAMEL; HOPPIN, 2004; PELEGRINO et al, 2006).

É importante registrar que alguns estudos têm demonstrado e sugerido o tratamento de intoxicações por organofosforados associando oximas (HUSAIN; ANSARI; FERDER, 2010; JOKANOVIĆ; PROSTRAN, 2009; JOKANOVIĆ, 2009; ANTONIJEVIC; STOJILJKOVIC, 2007ⁱ).

Quanto aos questionamentos referentes à polineuropatia retardada induzida por organofosforados (OPIDP - organophosphate-induced delayed polyneuropathy), na página 63 da NT destaca-se que esta é uma neuropatia motora distal decorrente da exposição a organofosforados e caracterizada pela degeneração de axônios com desmielinização secundária nos sistemas nervosos central e periférico (SHEETS et al, 1997; RAY, 1998; KELLNER; SANBORN; WILSON, 2000; VIDAIR, 2004; LOTTI; MORETTO, 2005; DOHERTY, 2006; PELEGRINO et al, 2006; BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008). Este quadro parece estar associada à inibição de uma carboxiesterase neuronal, a esterase neuropática alvo (NTE - neuropathy target esterase) (SHEETS et al, 1997; RAY, 1998; McCONNELL et al, 1999; VIDAIR, 2004; LOTTI; MORETTO, 2005; DOHERTY, 2006; PELEGRINO et al, 2006; BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008).

A Nota Técnica também chama a atenção para o fato de que nos últimos anos o metamidofós tem sido causa frequente dessa neuropatia (SENANAYAKE; JOHNSON, 1982; SENANAYAKE; KARALLIEDE, 1987; SUN et al, 1998; McCONNELL et al, 1999). A exposição humana excessiva ao metamidofós pode causar a polineuropatia retardada (SENANAYAKE; JOHNSON, 1982; INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY). Neste aspecto, é importante registrar estudo realizado por Sun, Zhou e Xue (1998) que revelou elevada incidência da polineuropatia retardada em decorrência da exposição ao metamidofós e que o risco de desenvolvimento de polineuropatia retardada foi positivamente associado com a severidade da intoxicação.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

A carta de críticas e sugestões das entidades do setor agrícola registra que “*Estudos com exposição ao metamidofós, tanto aguda (com uma única dose) ou com tratamento de 90 dias, indicam que uma inibição da atividade de NTE tão elevada quanto 84% não foi capaz de causar polineuropatia tardia, com ausência de sinais clínicos e histopatológicos que caracterizam a patologia (LARSEN, 2002)*”.

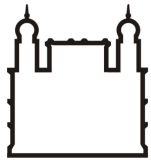
É importante destacar que esse mesmo estudo explicita que mesmo não ocorrendo alterações em diversos parâmetros avaliados, a tireóide, o útero e a pituitária foram afetados, sugerindo a especificidade do metamidofós para o sistema endócrino no estudo apresentado. Em resumo, mesmo sem haver manifestações clínicas de polineuropatia tardia especificamente no estudo em questão, outros sinais indicativos de toxicidade foram observados, inclusive aqueles indicativos de banimento do ingrediente ativo de acordo com a Legislação brasileira.

Também é dito que “*Estudos de neurotoxicidade tardia em galinhas, conduzidos com metamidofós, indicam que o mesmo só é capaz de causar neurotoxicidade tardia em doses extremamente elevadas, muito maiores que a DL 50 (LARSEN, 2002)*”.

Não é possível generalizar a afirmação de que somente doses extremamente elevadas podem causar polineuropatia tardia, uma vez que é sabido que organismos jovens são frequentemente mais sensíveis aos efeitos tóxicos dos agrotóxicos, assim como outros fatores individuais podem alterar a toxicidade do composto. Também a exposição a doses elevadas do metamidofós pode levar a outros efeitos tóxicos que não a polineuropatia tardia.

Da página 3 a página 8 a Planitox apresenta o mecanismo de ação de toxicidade dos agrotóxicos organofosforados. Nesse texto a Planitox busca desqualificar o efeito neurotóxico do metamidofós alegando que a principal característica da neurotoxicidade, isto é, seus efeitos colinérgicos, só ocorrem após a inibição da enzima colinesterase presentes no cérebro e que o metamidofós não inibe a atividade da colinesterase cerebral, somente das atividades da colinesterase plasmática e eritrocitária.

No entanto, os estudos de neurotoxicidade apresentados na Nota Técnica do Metamidofós – CP 89 (páginas 65 a 71) indicam que o metamidofós inibe a atividade da colinesterase CEREBRAL e causa toxicidade colinérgica, além disso, a exposição ao metamidofós causa



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

efeitos adversos histopatológicos (como necrose, atrofia), neurocomportamentais e neurotoxicidade tardia.

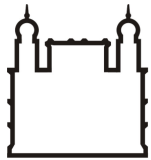
Parkinsonismo

Os documentos da Planitox e a carta de críticas e sugestões de entidades do setor agrícola trazem a afirmação de que “*Alguns estudos na literatura associam a intoxicação por organofosforados a ocorrência de parkinsonismo. Entretanto, muitos casos que envolvem os organofosforados como causadores de parkinsonismo não dizem respeito ao metamidofós*”. Tal afirmação é falaciosa e não pode ser feita porque o organofosforado envolvido em vários desses casos de intoxicação não foi identificado, podendo ser o metamidofós.

Também é dito pelas entidades do setor agrícola e pela Planitox que “O estudo conduzido por Muller-Vahl, Kolbe e Dengler (1999), citado na Nota Técnica de reavaliação, relata uma possível relação entre a exposição ao demeton-S methyl-sulfone (Metasystox R) e sintomas de parkinsonismo, e não ao metamidofós”. Em nenhum momento a Nota Técnica em questão relacionou o caso ao metamidofós, apenas buscou-se caracterizar a exposição a agrotóxicos e a ocorrência de caso de Parkinsonismo, então a defesa feita pelas signatárias mostrou-se desnecessária.

As entidades do setor agrícola e a Planitox tentam descaracterizar o estudo que correlacionou o Parkinsonismo ao metamidofós, correlacionando o Parkinsonismo ao tratamento com haloperidol: “*Um único caso de parkinsonismo, “teoricamente” associado ao metamidofós, foi relatado na Nota Técnica de reavaliação, e ocorreu por ingestão intencional, após tentativa de suicídio, por uma menina de 20 anos de idade (HSIEH et al., 2001). A paciente apresentou distonia intermitente, rigidez no pescoço, na face e nos membros, disartria, tremor, bradiquinesia, acatisia, andar arrastado e leve tremor das mãos*”. É dito também que o haloperidol é um fármaco neuroléptico que age nos receptores de dopamina, “*não sendo surpreendente o fato de que os fármacos como o haloperidol sejam capazes de produzir sintomas semelhantes ao Parkinsonismo*”.

Todavia fica claro que esse não foi o motivo da ocorrência do Parkinsonismo no caso em questão. Tal afirmação pode ser feita pelo simples motivo que o tratamento com haloperidol foi



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

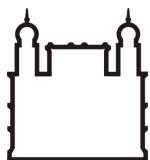
iniciado após o aparecimento da distonia, como objetivo de controlar a agitação da paciente. Os autores do estudo afirmam no estudo que o agente causador do Parkinsonismo no caso em questão foi o metamidofós. Corroboram ainda com a afirmação de que houve neurotoxicidade em decorrência da exposição ao metamidofós o fato de que os níveis de colinesterase eritrocitária e plasmática estavam sensivelmente reduzidos na paciente, que apresentou um quadro típico de síndrome colinérgica, havendo necessidade de respiração mecânica.

No que concerne à desregulação endócrina, conforme descrito na página 38 da NT do metamidofós, “é um efeito adverso que interfere com uma ou mais das diversas funções desempenhadas pelo sistema endócrino. Esse sistema desempenha função essencial nos processos metabólicos do organismo como os processos nutricionais, comportamentais, reprodutivos, funções cardiovasculares, renais e intestinais”.

Apesar de essa definição ser bastante clara, assim como é bastante conhecida a função do sistema endócrino e de seus hormônios, é freqüente o equívoco de leigos na área, ao restringirem a desregulação endócrina apenas aos efeitos sobre a reprodução e em alterações sobre órgãos reprodutivos. Ainda assim, mesmo os questionamentos realizados vislumbrando a toxicidade sobre o sistema reprodutivo, são equivocados.

Os autores da carta escreveram que “*A maioria dos estudos relata efeitos do metamidofós somente observados em estudos com doses bastante elevadas, como os estudos de toxicidade aguda, geralmente na DL , ou ainda efeitos não reprodutíveis em outros estudos.*” Tal afirmação também pode ser bastante comum para profissionais sem experiência e/ou conhecimento na área de toxicologia. Os estudos de toxicidade aguda quase sempre são realizados, com níveis de dose elevados que corresponderiam a exposições humanas do tipo ocupacional, ou as que ocorrem em casos de acidentes e tentativas de suicídio. Diversos autores afirmam que tais estudos são importantes, uma vez que, dependendo dos achados (como causa da morte, alterações de pesos de órgãos e de parâmetros bioquímicos), pode-se inferir sobre a toxicidade-alvo da substância e ainda direcionar melhor estudos específicos.

Durante a exposição a doses elevadas de metamidofós em testes de toxicidade aguda, foram encontrados efeitos sobre órgãos reprodutivos que já levantavam a possibilidade de alterações sobre a reprodução, como comprovado posteriormente por estudos específicos. Nas



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

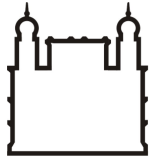
Fundação Oswaldo Cruz

páginas 33, 34, 35, 38 e 39 da NT foram mostrados estudos de toxicidade aguda, subcrônica e crônica em diferentes espécies de animais de laboratório: camundongos, ratos e cães onde diversos órgãos do sistema endócrino foram afetados, como testículos, epidídimos, pituitária, adrenais, tireóide, ovários e útero (HAYES, 1984a; HAYES 1984b, HAYES, 1984b). Essas alterações consistem, não somente de aumento do peso absoluto, mas também de peso relativo, da presença de cistos e de manchas nesses órgãos.

O trecho a seguir descrevendo estudos realizados com cães, escrito pelos autores da carta “(...) *Embora tenha sido relatado na Nota Técnica que foi observado aumento do peso absoluto e relativo da tireóide e aumento do peso relativo da pituitária, cistos, manchas e aumento da tireóide e útero, o JMPR concluiu que não houve mortes, e nem efeitos no peso corpóreo, no consumo de ração, oftalmológicos, hematológicos, bioquímicos, urinários, no peso dos órgãos ou na análise macro e microscópica em qualquer sexo e em qualquer concentração (LARSEN, 2002)*”. Nesse trecho os próprios autores do argumento ressaltam que mesmo não ocorrendo alterações em diversos parâmetros avaliados, a tireóide, o útero e a pituitária foram afetados, sugerindo a toxicidade do metamidofós especialmente para o sistema endócrino no estudo apresentado.

Os autores também questionam que em alguns estudos, alterações macro ou microscópicas não foram encontradas, como mostrado nos trechos a seguir: “(...) *No entanto, em relação a este estudo, foi relatado que a análise macroscópica dos tecidos e o peso relativo dos órgãos não indicou nenhum efeito da substância (LÖSER, 1970a apud LARSEN, 2002)*” e “(...) *Entretanto foi relatado que na mesma dose houve uma significativa redução de crescimento dos animais, em machos e fêmeas, e que a avaliação microscópica dos tecidos não revelou qualquer efeito relacionado com o tratamento do metamidofós (LÖSER, 1970b apud LARSEN, 2002).*”

Estudos realizados na década de 1970 possuíam limitações metodológicas e tecnológicas relacionadas à época em que foram realizados o que poderia explicar a ausência de efeitos a partir de análises macro e microscópicas. Os principais mecanismos de ação dos desreguladores endócrinos, melhor descritos por Kavlock e seus colaboradores somente em 1996, envolvem a “interferência com a produção, liberação, transporte, metabolismo, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais responsáveis pela manutenção da homeostase e regulação de processos do



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

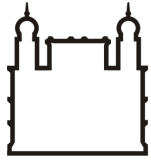
desenvolvimento”. Conseqüentemente, a desregulação endócrina também pode ser identificada e/ou elucidada através de métodos de biologia molecular, que permitam averiguar a plausibilidade do efeito através desses mecanismos. A grande maioria das vezes, a desregulação endócrina ocorre através da ligação da substância a receptores presentes em células, alterando a regulação da expressão gênica (Gaido *et al.*, 1998; Kavlock *et al.*, 1996). Essas técnicas não eram utilizadas na época em que o estudo foi realizado, levando aos autores a afirmarem que não foram encontrados efeitos.

Na página 39 da NT são relatados estudos que mostraram efeitos sobre os eixos de regulação endócrina hipotálamo-pituitária-tireóide (HPT) e hipotálamo-pituitária-adrenais (HPA). Alterações nos níveis de hormônios tireoideanos e alterações ultraestruturais da tireóide (SATAR *et al.*, 2005; SATAR *et al.*, 2008). Além disso, níveis de hormônios adrenocorticotrópicos (ACTH), corticosterona e aldosterona também se mostraram alterados (SPASSOVA; WHITE; SINGH, 2000).

Portanto, de acordo com as informações descritas acima existem evidências científicas suficientes para designar o metamidofós um desregulador endócrino, principalmente das funções desempenhadas pelos eixos HPT e HPA. Esses achados corroboram os efeitos sobre o sistema reprodutivo após a exposição ao metamidofós encontrados em estudos experimentais com animais de laboratório e epidemiológicos.

Apesar das dificuldades de se estabelecer em populações humanas onexo causal entre um efeito negativo na saúde a um determinado ingrediente ativo específico, merecem destaques alguns condicionantes que só ocorrem no contexto realístico do processo de exposição tais como:

- De modo geral a exposição ocorre à mistura de agrotóxicos, o que pode potencializar os efeitos adversos esperados para cada um isoladamente;
- O período da vida ou até da estação do ano em que ocorre a exposição pode interferir na ocorrência dos efeitos negativos;
- O tempo de exposição é um condicionante importante para explicar a não linearidade dose-resposta, muitas vezes observadas;



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

- Se a exposição ocorrer em períodos curtos da vida do indivíduo, e esta se der em períodos críticos do desenvolvimento embrionário ou fetal, ou durante infância, adolescência, período reprodutivo ou na velhice, as alterações observadas podem ser irreversíveis.

Todas estas condições têm características específicas para os seres humanos nos contextos de vulnerabilidades em que se dão as exposições.

No que tange à desregulação endócrina, a Nota Técnica do metamidofós apresentou estudos epidemiológicos em populações da China (PADUNGTOD et al, 1999) e do México (RECIO et al, 2001) que foram expostas a esse ingrediente ativo, entre outros, e foram identificados efeitos semelhantes em ambas populações quanto à alteração qualitativa do sêmen. Também foi identificada alteração dos níveis hormonais, principalmente de FSH e LH (RECIO et al, 2005).

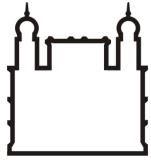
A população brasileira tem sido amplamente exposta ao metamidofós, via resíduos em alimentos ou consumo de água, uma vez que seu uso é indiscriminado nas lavouras (autorizadas e não), conforme pesquisas nacionais (MOREIRA et al, 2000) e os levantamentos realizados por órgãos governamentais (EMBRAPA 1999; ANVISA 2009) ou pelo setor agrícola.

Em se tratando da teratogenicidade do metamidofós, o estudo de Bell et al (2001) envolveu 10 cidades da Califórnia, que teve como critério de amostragem incluir apenas população rural e que fazia uso intensivo de agrotóxico. Nesse estudo identificou-se uma associação entre maior proximidade da residência ao plantio com a ocorrência de óbito fetal por malformação congênita, sobretudo entre a terceira e oitava semanas de gestação.

Estas evidências em populações humanas corroboram os estudos em animais e fortalecem a preocupação com os efeitos sobre o sistema reprodutor e endócrino do metamidofós.

Especificamente diferentes estudos podem ser conduzidos para caracterizar a toxicidade de substâncias químicas. Perante a dificuldade em obter dados de exposição ocupacional ou epidemiológica em seres humanos, desenvolveram-se estudos em animais para determinação de possíveis efeitos tóxicos sobre os diferentes sistemas orgânicos.

Os efeitos adversos observados nos animais de laboratório após a exposição a um agente tóxico **podem ser extrapolados** para os seres humanos, conferindo aos estudos com animais de laboratório importante fonte de dados toxicológicos (LU, 1991; DOURSON, 2002).



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

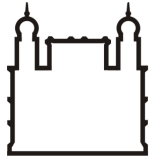
Em atenção às principais questões apontadas sobre efeitos do metamidofós no sistema reprodutivo de animais, é importante registrar que ratos, camundongos e coelhos são os animais mais adequados para os estudos de toxicologia reprodutiva e a exposição de animais de laboratório a agentes tóxicos em doses relativamente altas é uma metodologia válida que permite caracterizar o potencial tóxico de uma substância (AMANN, 1982).

Sinais de toxicidade observados em animais ajudam a elucidar o mecanismo de ação da substância, apontando o órgão alvo e o efeito específico. Apesar da similaridade observada entre seres humanos e animais, os efeitos adversos induzidos pelos agentes químicos estão relacionados com as características individuais, portanto, para extrapolar os efeitos encontrados em animais para os seres humanos, respeitam-se as diferenças interespecíficas e considera-se o ser humano mais sensível em relação a outros mamíferos (DOURSON, 2002). Esse princípio básico da toxicologia é aplicado aos diferentes testes toxicológicos, inclusive para os testes de toxicidade reprodutiva.

A toxicologia reprodutiva é uma das áreas mais complexas da toxicologia preditiva e esta complexidade se deve em parte à própria natureza e duração do processo reprodutivo. Entende-se por *reprodução* o processo biológico que assegura a continuidade das espécies, possibilitando que o material genético existente seja passado às gerações seguintes. Portanto, o ciclo reprodutivo não consiste apenas na concepção, gravidez e nascimento, mas tem início com a produção de gametas nos pais (ainda no período pré-natal do organismo parenteral), seguindo pela fertilização e desenvolvimento embriofetal, nascimento e desenvolvimento pós-natal até a maturidade sexual, quando o descendente adulto torna-se capaz de procriar.

Os agentes químicos podem afetar o ciclo reprodutivo em qualquer das suas diferentes fases. Um agente químico pode, por exemplo, impedir ou inibir temporariamente a reprodução, pode ainda causar defeitos de desenvolvimento na prole exposta e assim por diante. Desta forma os estudos de toxicidade reprodutiva têm que ser igualmente abrangentes para que se possam detectar diferentes tipos de agravos nas diferentes fases do ciclo reprodutivo.

As diretrizes internacionais do FDA (US Food & Drug Administration) e da ECC (European Economic Community), a princípio, recomendavam a realização do estudo de toxicidade reprodutiva em três segmentos. No entanto, vários fatores, tais como o aumento do



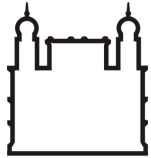
Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

conhecimento do processo reprodutivo básico e a crescente divergência nos desenhos de estudos empregados em diferentes países, levou a publicação de novos protocolos aceitos internacionalmente.

Essas diretrizes harmonizadas são resultados da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) de técnicas necessárias para o registro de substâncias de uso humano (RIECKE; STAHLMANN, 2002). O **Quadro 1** ilustra alguns dos diferentes protocolos aceitos internacionalmente para avaliar a toxicidade reprodutiva das substâncias químicas.



Ministério da Saúde

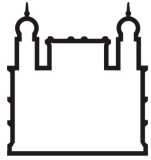
FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Quadro 1: Resumo dos Protocolos Regulatorios *in vivo* para avaliação da toxicidade reprodutiva e sobre o desenvolvimento.

Estudo	Exposição	Desfechos registrados	Comentários
Segmento 1 Fertilidade e Desempenho reprodutivo	Machos: 10 semanas antes do acasalamento Fêmeas: 2 semanas antes do acasalamento	Desenvolvimento do gameta, fertilidade, viabilidade pré- e pós-implantação, nascimento e lactação.	Avalia a capacidade reprodutiva de machos e fêmeas após a exposição por todo o ciclo espermatogênico e oogênico
Segmento 2 Teste de Teratogenicidade	Da implantação ao final da organogênese	Viabilidade e morfologia (análise externa, visceral e esquelética) do conceito antes do nascimento.	Exposição curta para prevenir adaptação do metabolismo materno e fornece alta exposição ao embrião durante período de vulnerabilidade associado a gastrulação e organogênese
Segmento 3 Desenvolvimento peri- e pós-natal	Do último trimestre da gestação até a lactação	Sobrevivência pós-natal, crescimento e morfologias externas.	Observa os efeitos sobre o desenvolvimento dos principais órgãos funcionais durante o período peri-natal
ICH 4.1.1 Protocolo de fertilidade	Machos: 4 semanas antes do acasalamento Fêmeas: 2 semanas antes do acasalamento	Machos: peso e histologia dos órgãos reprodutivos, motilidade e contagem dos espermatozoides. Fêmeas: viabilidade do conceito na metade da gravidez ou mais tarde	Avaliação dos desfechos reprodutivos dos machos; duração do tratamento é menor do que no <i>Segmento 1</i>
ICH 4.1.2 Efeitos sobre o desenvolvimento pré-natal e pós-natal, incluindo funções maternas.	Da Implantação ao final da lactação	Toxicidade relativa de fêmeas grávidas vs não grávidas; viabilidade pós-natal, crescimento, desenvolvimento, e déficits funcionais (incluindo comportamento, maturação e reprodução).	Semelhante ao estudo de <i>Segmento 1</i>
ICH 4.1.3 Efeitos sobre o desenvolvimento embriofetal	Da Implantação ao final da organogênese	Viabilidade e morfologia dos fetos (análise externa, visceral e esquelética) antes do nascimento.	Semelhante ao estudo de <i>Segmento 2</i> , usualmente conduzido em duas espécies (roedor e não-roedor).
OECD 4.1.4 Estudo da toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal	Da Implantação (ou acasalamento) até um dia antes da cesárea	Viabilidade e morfologia dos fetos (análise externa, visceral e esquelética) antes do nascimento.	Semelhante ao estudo de <i>Segmento 2</i> , usualmente conduzido em duas espécies (roedor e não-roedor).

Fonte: Rogers; Kavlock, 2008²⁶.



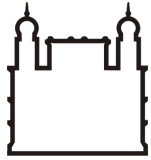
Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Em atenção aos questionamentos referentes aos “Efeitos na reprodução e no desenvolvimento embriofetal”, expressos particularmente pela PLANITOX (página 18 a página 30, ver referências bibliográficas no rodapé), pode-se concluir que:

- Os resultados dos estudos realizados em animais são aceitos pela comunidade científica e pelas agências regulatórias internacionais e esses estudos podem ser extrapolados para os seres humanos;
- Os estudos de multigeração (HIXSON, 1984a e EIGENBERG; FRESHWATER, 1998) citados nas páginas 18 e 19 foram descritos na NT do metamidofós (CP89) e foram realizados com o objetivo de avaliar a toxicidade reprodutiva do composto, isto é, os efeitos sobre peso corporal dos animais, peso dos órgãos reprodutivos, duração da gestação, viabilidade dos filhotes e parâmetros reprodutivos geral. Todos os efeitos tóxicos observados são preconizados nos estudos de multigeração e não apenas os efeitos neonatais, como ressaltados no documento da PLANITOX;
- O estudo dos autores Wang e Huang (1987) descritos na NT do metamidofós (pág. 45) e no documento da Planitox (pág. 19) foi realizado para avaliar a toxicidade pós-natal e seguiu o período de tratamento correto, isto é, o Segmento 3, deste modo os resultados obtidos nesse estudo estão corretos.
- Os estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento realizados por Hixson (1984b), Hanafy et al (1986) e Macheimer (1979) seguiram os protocolos aceitos internacionalmente e descritos no Quadro 1. O estudo desenvolvido por Hixson (1984b) demonstra, claramente, que o metamidofós causa toxicidade materna e embriofetotoxicidade em doses iguais a 3mg/kg de metamidofós, Hanafy et al (1986) afirma que o metamidofós causa embriotoxicidade (redução do peso fetal), embriofetotoxicidade (diminuição do número de implantações e de fetos viáveis) e malformações (anencefalia e anotia).
- Os desenhos dos estudos são constantemente harmonizados e diversos protocolos são internacionalmente aceitos, deste modo **NÃO** é possível aceitar a afirmação de que **APENAS** os estudos **que mostraram que o metamidofós causa efeitos tóxicos sobre o sistema reprodutivo** não seguiram os protocolos, como foi colocada pela Planitox na resposta a consulta pública.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Por conseguinte, com relação à toxicidade reprodutiva do metamidofós, é possível afirmar que os diversos estudos realizados em animais (ratos, camundongos e coelhos) estão de acordo com os padrões atuais internacionalmente reconhecidos ou de acordo com alguma de suas variações também aceitas pelas agências regulatórias.

Os principais efeitos adversos encontrados nesses estudos foram danos na morfologia dos espermatozoides (BURREL ET AL, 2000) o que pode interferir com a fertilidade, toxicidade multigeração, embriotoxicidade, embriofetalidade, aparecimento de malformações, alteração nos marcos físicos do desenvolvimento e sobre o comportamento dos filhotes. **Juntos esses efeitos indicam que o ingrediente ativo metamidofós causa efeitos tóxicos reprodutivos e sobre o desenvolvimento.**

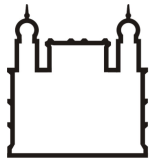
As alterações de órgãos imunorelacionados e de populações de células imunológicas são consideradas efeitos imunotóxicos segundo diretrizes da EPA aplicadas a agrotóxicos (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1996; 1998) (OPPTS 880.3550; OPTS 870.7800).

“Immunotoxicity” refers to the ability of a test substance to induce dysfunction or inappropriate suppressive or stimulatory responses in components of the immune system.” UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1996.

Na página 49 da NT foram citados estudos onde alterações de timo, baço e gânglios linfáticos em camundongos, ratos e cães, foram observadas.

No item 4.5.1 da NT iniciado na página 50 da NT diversos efeitos imunossupressores foram descritos após a exposição ao metamidofós. Esses efeitos foram:

- Diminuição proliferação dos linfócitos T e a capacidade de formação de anticorpos em células de camundongos e de seres humanos;
- Efeitos nas respostas celulares e humorais em camundongos;
- Diminuição do número de linfócitos e monócitos, aumento do número de granulócitos dos neutrófilos, diminuição da proliferação celular no timo, aumento da proliferação celular na medula óssea e diminuição da formação de anticorpos em estudo realizado com camundongos.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

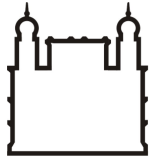
Os autores da carta argumentam no trecho a seguir que: “*No estudo realizado por TIEFENBACH; WICHNER, 1985 os autores sugerem que não há um efeito direto do composto no sistema imunológico, já que os efeitos foram observados em camundongos, mas não em ratos.*” Nesse estudo especificamente, como descrito na NT na página 51, os camundongos expostos ao metamidofós apresentaram efeitos imunológicos celulares e humorais, como a diminuição do número de linfócitos e monócitos, aumento do número de granulócitos e dos neutrófilos, diminuição da proliferação celular no timo, aumento da proliferação celular na medula óssea, diminuição da formação de anticorpos, diminuição do peso do timo e do baço e da população linfocitária desses órgãos.

A ausência do efeito em ratos pode ser justificada pelo fato dessa espécie animal ter sido exposta a uma única dose. Nesse caso não foi possível estabelecer uma curva dose resposta no estudo e por isso a ausência do efeito em ratos pode ter ocorrido por diferença de susceptibilidade ao metamidofós quando comparado a camundongos.

O estudo descrito pelos autores no trecho: “**No que diz respeito aos efeitos imunológicos atribuídos ao trietilfosforotioato O,O,Strimetilfosforotioato (OOS-TMP), citados na Nota Técnica de Reavaliação, este composto constitui uma impureza, e não um metabólito, e como tal, não deve ser encontrado em grande quantidade que seja capaz de causar os efeitos imunológicos descritos (...)**”. Os autores equivocaram-se ao inserir esse estudo na relação dos referentes ao metamidofós. Esse estudo referia-se a parte geral de revisão dos efeitos provocados por organofosforados.

Quanto aos efeitos mutagênicos, genotóxicos e carcinogênicos do metamidofós, tanto a representação de entidades do setor agrícola como a PLANITOX afirmaram que não têm amparo científico para as conclusões da Nota Técnica referente à consulta pública 89.

É importante sinalizar que os signatários não apresentaram novas referências bibliográficas além daquelas utilizadas na NT. Quanto à afirmação de que “uma extensa variedade de estudos de genotoxicidade conduzidos com o metamidofós in vitro em bactérias e células de mamíferos, para mutação pontual, aberração cromossômica e danos no DNA e diversos estudos conduzidos em mamíferos in vivo, mostraram que o metamidofós não foi genotóxico nesses ensaios” **contrapomos** este argumento, uma vez que na página 37 da Nota



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

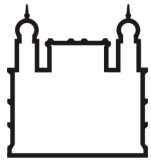
Fundação Oswaldo Cruz

Técnica (Consulta Pública 89) são apresentados dados da literatura científica que referem a **indução de micronúcleos e troca entre cromátides irmãs em células de camundongos e ratos, pelo metamidofós, assim como aberrações cromossômicas nesta última espécie, inclusive, alguns desses efeitos em baixas doses.**

Para o argumento de que “*o metamidofós não é considerado genotóxico, mutagênico ou carcinogênico pelas agências internacionais*” e de “*que não há indícios em estudos epidemiológicos que mostrem clara relação entre a exposição ao metamidofós e maior incidência de carcinogênese*”, foram destacados os efeitos apontados pela International Programme on Chemical Safety (IPCS) que avaliou 19 estudos em bactérias e mamíferos. Para os estudos *in vitro*, um foi positivo para troca de cromátides irmãs e outro para aberrações cromossômicas e para os *in vivo*, um apresentou troca entre cromátides irmãs e outro positividade para micronúcleos, ambos em células da medula óssea de camundongos suíços (NT 89 pag. 37).

Ainda agregamos a análise da agência canadense Pest Management Regulatory Agency (PMRA) que em sua revisão apontou que para a maioria dos estudos de genotoxicidade/mutagenicidade não houve resposta significativa, no entanto assinalam os resultados positivos obtidos em ensaios citogenéticos *in vitro* para doses muito elevadas ou citotóxicas. Esta mesma agência (PMRA) alertou que estudos publicados na literatura sugerem resultados citogenéticos positivos em medula óssea de camundongos e células esplênicas em ensaios *in vivo* e *in vitro* específicos para a linhagem de camundongos Swiss, observando que estes achados não foram reproduzidos em diversos estudos *in vivo* em medula óssea de camundongos CD-1, sugerindo um efeito espécie-específico. Na Nota Técnica 89 citou-se ainda as investigações de Naturforsch (1987) que mostra em baixa dose de metamidofós (0,25 µg/ml) a indução de uma alta frequência de metáfases com aberrações cromossômicas e o estudo de Karabay; Oguz (2005) que apontaram positividade em teste de aberrações cromossômicas e indução de micronúcleos em ratos Wistar (Nota técnica 89, pág 37).

Os signatários (Entidades representantes do setor agrícola e PLANITOX) reconheceram que para a Califórnia Environmental Protection Agency (2005) o metamidofós tem baixo efeito



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

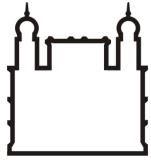
genotóxico para humanos, porém essa agência não descarta a genotoxicidade potencial desse produto técnico.

Aqui também merece a observação recorrente sobre os estudos epidemiológicos. Apesar da falta desses estudos para avaliar a carcinogenicidade do metamidofós é importante salientar que a associação de exposição a agrotóxicos e a indução de câncer se faz difícil, menos pela insuficiência de modelos sensíveis e específicos para esse fim e mais pela falta de um sistema de monitoramento (vigilância) com indicadores preditivos disponíveis. É possível ser este o motivo pelo qual muitas substâncias que se mostram carcinogênicas e apresentam diversos indicadores de mutagenicidade positivos para animais, não recebem a classificação de carcinogênicos para humanos.

Na Nota Técnica foram citados estudos como os Mohammed, (1999); Matsuhita; Matsui; Matsui, (2005) e Matsuhita et al, (2005) que apontam a mutagenicidade de vários organofosforados. A carta das entidades do setor agrícola e da *PLANITOX* à consulta pública traz críticas a utilização de resultados de estudos realizados com organofosforados (grupo a que pertence o metamidofós). Como vimos no início deste documento, todos os agrotóxicos têm uma ação comum a seu grupo químico. A NT em vários momentos fez uso das características gerais de toxicidade dos organofosforados para inferir perigo para a saúde humana, pois são características de todos os produtos organofosforados, sem prejuízo da análise de efeitos específicos do metamidofós.

Ao referir os resultados de estudos epidemiológicos onde são observadas altas taxas de mortalidade para câncer de estômago, de esôfago, laringe e leucemias na região serrana do Rio de Janeiro, possivelmente associados à exposição a misturas de organofosforados, incluiu também a ressalva de seus autores (Meyer et al. 2003) que ao discutirem o estudo observam a necessidade de se considerar os fatores de confundimento para se proceder a uma melhor conclusão.

As dificuldades metodológicas para se atribuir associação de um desfecho negativo na saúde por exposição a uma específica substância são frequentes, frente às condições realísticas em que se dá a exposição humana aos agrotóxicos, em que estão presentes múltiplas exposições e uma grande diversidade de outros condicionantes bio-sócio-ambientais que podem interferir no



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

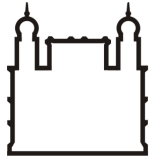
fenômeno de toxicidade. No entanto, como já afirmado anteriormente, as limitações metodológicas desses estudos podem ser contornados mediante desenhos e testes estatísticos apropriados.

Mesmo considerando estas limitações não se invalidam seus resultados, pois são realizados com rigor científico, apresentando evidências de danos para a saúde, cujos dados gerados auxiliam na construção de hipóteses de causalidade que foram investigadas e confirmadas por outros estudos. Os achados de Meyer e colaboradores (2003, Nota técnica 89, pág. 33) são corroborados por outros autores (ARAÚJO et al, 2007, Nota técnica 89, pág. 33), potencializando suas conclusões, em função de recorrência das observações em contextos de exposição humana a agrotóxicos.

As decisões da ANVISA devem considerar todos os estudos apresentados na própria Agência, os publicados na literatura científica, bem como se basear em outras agências regulatórias. É com esse conjunto de evidências sobre os graves efeitos negativos do metamidofós em seres vivos que deve se posicionar, lembrando ainda o recurso do princípio da precaução que também procede no caso.

O Princípio da Precaução se aplica quando, em relação ao estado do conhecimento sobre um produto, três situações são características: a ignorância, onde nem a probabilidade de ocorrência de um evento, nem a magnitude de seus efeitos são conhecidas; as incertezas, quando os efeitos são conhecidos mas a frequência de um efeito adverso é incerta e o risco, quando ambas, a magnitude dos efeitos e frequência de ocorrência são conhecidas (NODARI, 2008). Quando a tomada de ações antecipatórias para proteger a saúde das pessoas e dos ecossistemas é constrangida por falta de dados científicos (a maioria das vezes por falta de estudos) também deve-se evocar o princípio da precaução e que está previsto na legislação brasileira (UN, 1992 apud OLIVEIRA, 2005).

A mutação no DNA é a alteração genuína do processo de carcinogenicidade. Apesar de poucos, há dados na literatura que apontam o metamidofós como indutor de micronúcleos e troca entre cromátides irmãs em células de camundongos e ratos, assim como induz também aberrações cromossômicas nessa última espécie. Em baixas doses esse composto induziu uma alta porcentagem de metáfases com aberrações cromossômicas (Nota técnica 89, pág 37) como



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

já apontado acima. É importante salientar que aumento de micronúcleos é considerado indicador precoce de carcinogênese. A insuficiência de modelos sensíveis e específicos para o estabelecimento de associações entre exposição humana a um princípio ativo e a ocorrência de câncer infelizmente tem impedido, pelas convenções adotadas, que, mesmo diante de muitas substâncias se mostrarem ação mutagênica e ou carcinogênica em estudos experimentais animais, não são classificadas como carcinogênicas para humanos (BEDOR, 2008 Nota Técnica 89, págs. 73 e 74), uma clara desconsideração ao princípio da precaução.

É com esse conjunto de evidências sobre os graves efeitos negativos do metamidofós sobre a saúde humana que a proposta de banimento se baseia na previsão do art. 3º parágrafo 6º da Lei 7.802, de 11 de julho de 1989, lembrando ainda o recurso do princípio da precaução que também procede no caso.

Considerando:

- os diversos estudos experimentais, epidemiológicos e relatos de casos de intoxicação humana aportados na ANVISA e os publicados em revistas científicas;
- as diversas possibilidades de exposição humana ao metamidofós: ocupacionais, ambientais, acidentais, dietéticas e intencionais;
- o elevado impacto negativo da exposição ao metamidofós sobre a saúde humana

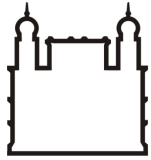
Conclui-se que a continuidade da utilização do metamidofós no Brasil é incompatível com a proteção e a prevenção de danos à saúde conforme previstas na legislação brasileira.

ⁱ Referências Bibliográficas

HUSAIN K, ANSARI RA, FERDER L. Pharmacological agents in the prophylaxis/treatment of organophosphorous pesticide intoxication. **Indian J Exp Biol.** 2010 Jul;48(7):642-50.

JOKANOVIĆ M, PROSTRAN M. Pyridinium oximes as cholinesterase reactivators. Structure-activity relationship and efficacy in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds. **Curr Med Chem.** 2009;16(17):2177-88.

JOKANOVIĆ M. Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. **Toxicol Lett.** 2009 Oct 28;190(2):107-15. Epub 2009 Aug 3.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

ANTONIJEVIC B, STOJILJKOVIC MP. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. **Clin Med Res.** 2007 Mar;5(1):71-82.

AHLBOM, J.; FREDRIKSSON, A.; ERIKSSON, P. Exposure to an organophosphate (DFP) during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behavior in adult mice. **Brain Res**, v. 677, p. 13-19, 1995.

AMR, M. M.; HALIM, Z.S.; MOUSSA, S. S. Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators. **Environ Res**, v. 73, p. 193-199, 1997.

ATHANASOPOULOS P. E.; KYRIAKIDIS, N. V.; STAVROPOULOS, P. A study on the environmental degradation of pesticides azinphos methyl and parathion methyl. **J Environ Sci Health B**. v. 39, n. 2 p. 297-309, 2004.

BESLER, C.L.; STALLONES, L.; HOPPIN, J. A.; ALAVANJA, M. C.; BLAIR, A.; KEEFE, T., et al. Depression and pesticide exposures among private pesticide applicators enrolled in the agricultural health study. **Environ Health Perspect**, v. 116, p. 1713-1719, 2008.

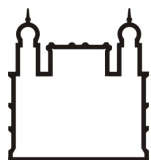
BJØRLING-POULSEN, M.; ANDERSEN, H. R.; GRANDJEAN, P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. **Environmental Health**, v. 7, 2008.

CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION (CDPR). Evaluation of methyl parathion as a toxic air contaminant. Part C. **Human Health Assessment**, 1999. TAC 99-02C. Disponível em: <www.cdpr.ca.gov/docs/emon/pubs/methylpa/exsumoct.pdf>. Acesso em 05 mai. 2009.

CASTRO, J. S. M.; CONFALONIERI, U. Uso de agrotóxicos no Município de Cachoeiras de Macacu (RJ). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, n. 2, p. 473-482, 2005.

COSTA, L. G. Current issues in organophosphate toxicology. **Clinica Chimica Acta**, v. 366, p. 1-13, 2006.

ESKENAZI, B.; BRADMAN, A.; CASTORINA, R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, s. 3, p. 409-419, 1999.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FARIA, N.M.X; FASSA, A.G.; FACHINNI, L.A. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. **Ciênc. Saúde Coletiva**. v.12 no.1: 25-38, 2007.

FIEDLER, N.; KIPEN, H.; KELLY-MCNEIL, K.; FENSKE, R. Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. **Am J Ind Med**, v. 32, p. 487-496, 1997.

HARNLY, M.; McLAUGHLIN, R.; BRADMAN, A.; ANDERSON, M.; GUNIER, R. Correlating agricultural use of organophosphates with outdoor air concentrations: a particular concern for children. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 9, p. 1184-1189, 2005.

HSIEH, B. H.; DENG, J. F.; GER, J.; TSAI, W. J. Acetylcholinesterase inhibition and the extrapyramidal syndrome: a review of the neurotoxicity of organophosphate. **Neurotoxicology**, v. 22, n. 4, p. 423-427, 2001.

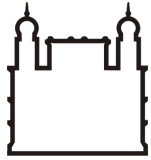
JAGA, K.; DHARMANI, C. The interrelation between organophosphate toxicity and the epidemiology of depression and suicide. **Rev Environ Health**, v. 22, p. 57-73, 2007.

JAMESON, R. R.; SEIDLER, F. J.; SLOTKIN, T. A. Nonenzymatic functions of acetylcholinesterase splice variants in the developmental neurotoxicity of organophosphates: chlorpyrifos, chlorpyrifos oxon, and diazinon. **Environmental Health Perspectives**. v. 115, n. 1, 2007.

KAMANYIRE, R.; KARALLIEDDE, L. Organophosphate Toxicity and Occupational Exposure. **Occupational Medicine**, v.54, p. 69-75, 2004.

LONDON, L.; MYERS, J. E.; NELL, V.; TAYLOR, T.; THOMPSON, M. L. An investigation into neurologic and neurobehavioral effects of long-term agrichemical use among deciduous fruit farm workers in the Western Cape, South Africa. **Environ Res**, v. 73, p. 132-145, 1997.

McCONNELL, R.; DELGADO-TÉLLEZ, E.; CUADRA, R.; TÓRRES ,E.; KEIFER, M.; ALMENDÁREZ, J.; MIRANDA, J.; EL-FAWAL, H. A.; WOLFF, M.; SIMPSON, D.; LUNDBERG, I. Organophosphate neuropathy due to methamidophos: biochemical and neurophysiological markers. **Arch Toxicol**, v. 73, n. 6, p. 296-300, 1999.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

MÜLLER-VAHL, K. R.; KOLBE, H.; DENGLER, R. Transient severe parkinsonism after acute organophosphate poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 66, n. 2, p. 253-254, 1999.

PARRÓN, T.; HERNÁNDEZ, A. F.; VILLANUEVA, E. Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study. *Forensic Sci Int*, v. 79, n. 1, p. 53-63, 1996.

PELEGRINO, J. R.; CALORE, E. E.; SALDIVA, P. H. N.; ALMEIDA, V. F.; PERES, N. M.; VILELA-DE-ALMEIDA, L.. Morphometric studies of specific brain regions of rats chronically intoxicated with the organophosphate methamidophos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 64, p. 251-255, 2006.

PIRES, D. X.; CALDAS, E. D.; RECENA, M. C. P. Intoxicações provocadas por agrotóxicos de uso agrícola na microrregião de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil, no período de 1992 a 2002. *Cad Saúde Pública*, v. 21, n. 3, p. 804-814, 2005a.

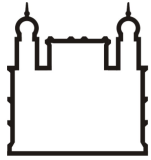
RAY, D. E.; RICHARDS, P. G. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicology Letters*, v. 120, p. 343-351, 2001.

SCHMIDT, M. L. G., GODINHO, P. H. Um breve estudo acerca do cotidiano do trabalho de produtores rurais: intoxicações por agrotóxicos e subnotificação. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, São Paulo v. 31, n. 113, p. 27-40, 2006.

SENANAYAKE, N., KARALLIEDDE, L. 1987. Neurotoxic Effects of Organophosphorus Insecticides. An intermediate syndrome. *N. Engl. J. Med.* v. 761, p. 761-763, 1987.

SENANAYAKE, N.; JOHNSON, M. K. Acute Polyneuropathy after Poisoning by a New Organophosphate Insecticide. *The New England Journal of Medicine*, v. 306, p. 155-157, 1982.

SLOTKIN, T. A.; BODWELL, B. E.; LEVIN, E. D.; SEIDLER, F. J. Neonatal exposure to low doses of diazinon: long-term effects on neural cell development and acetylcholine systems. *Environmental Health Perspectives*, v. 116, n. 3, p. 340-348, 2008a.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

SLOTKIN, T. A.; LEVIN, E. D.; SEIDLER, F. J. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides: effects on brain development are separable from systemic toxicity. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 5, p. 746-751, 2006.

SLOTKIN, T. A.; SEIDLER, F. J. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems. **Brain Res Bull**, v. 72, n. 4-6, p. 232-274, 2007.

SOBREIRA, A.G.P.; ADISSI P.J. Agrotóxicos: falsas premissas e debates. **Ciência & Saúde Coletiva** v. 8, n. 4, p. 985-90, 2003.

STEENLAND, K.; JENKINS, B.; AMES, R. G.; O'MALLEY, M.; CHRISLIP, D.; RUSSO, J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. **Am J Public Health**, v. 84, p. 731-736, 1994.

STEPHENS, R.; SPURGEON, A.; CALVERT, I. A.; BEACH, J.; LEVY, L. S.; BERRY, H., et al. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. **Lancet**, v. 345, p. 1135-1139, 1995.

SUN, D. H.; ZHOU, H. D.; XUE, S. Z et al; Epidemiologic survey on organophosphate-induced delayed polyneuropathy (OPIDP) among patients recovered from Methamidophos poisoning. **Med Lav**, v. 89, n. 2, p. 123-128. 1998.

VAN WIJNGAARDEN, E. An exploratory investigation of suicide and occupational exposure. **JOEM**, v. 45, 96-101, 2003.

VEIGA, M.M., DUARTE, F.J.C.M., MEIRELLES, L.A., GARRIGOU, A., BALDI, I. A contaminação por agrotóxicos e os equipamentos de proteção individual (EPIs). **Ver Bras Saúde Ocup.** São Paulo 2007; 32(116):57-68.