

RUDMAR LUIZ PEREIRA DOS SANTOS



**CONSUMO DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS –
ÊNFASE NO INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS – NA REGIÃO DE PATO
BRANCO-PR, ALIADO A ASPECTOS AGRONÔMICOS E TOXICOLÓGICOS**

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista, no Curso de Especialização Gestão em Defesa Agropecuária, Ênfase em Defesa Sanitária Vegetal, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Orientador: Eng^o agrônomo Adriano Luiz Ceni Riesemberg, mestre.

CURITIBA

2010

TERMO DE APROVAÇÃO

RUDMAR LUIZ PEREIRA DOS SANTOS

CONSUMO DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS – ÊNFASE NO INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS – NA REGIÃO DE PATO BRANCO-PR, ALIADO A ASPECTOS AGRONÔMICOS E TOXICOLÓGICOS

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista, no Curso de Especialização Gestão em Defesa Agropecuária, Ênfase em Defesa Sanitária Vegetal, da Universidade Federal do Paraná (UFPR), pela seguinte Banca Examinadora:

Orientador: Adriano Luiz Ceni Riesemberg, mestre.

Membro: Arlei Maceda, mestre.

Membro: Bráulio Santos, professor doutor.

Curitiba-PR, 20 de outubro de 2010.

DEDICATÓRIA

Querido pai (*in memoriam*)... Querida mãe (*in memoriam*)... Mesmo ausentes continuam sendo meus professores...

“Você deixou seus sonhos para que eu sonhasse.
Derramou lágrimas para que eu fosse feliz.
Você perdeu noites de sono para que eu dormisse tranquilo.
Acreditou em mim, apesar dos meus erros.
Ser educador é ser um poeta do amor.
Jamais esqueça que eu levarei para sempre um pedaço do seu ser dentro do meu próprio ser...”

(Cury, Augusto. *Pais brilhantes, professores fascinantes*. Ed. Sextante)

Aos meus filhos Murillo e Matheus... A preciosa mensagem de Augusto Cury (*Filhos brilhantes, alunos fascinantes*):

“Bons filhos conhecem o prefácio da história de seus pais. Filhos brilhantes vão muito mais longe, conhecem os capítulos mais importantes das suas vidas. Bons jovens se preparam para o sucesso. Jovens brilhantes se preparam para as derrotas. Eles sabem que a vida é um contrato de risco e que não há caminhos sem acidentes.
Bons jovens têm sonhos ou disciplina. Jovens brilhantes têm sonhos e disciplina. Pois sonhos sem disciplina produzem pessoas frustradas, que nunca transformam seus sonhos em realidade, e disciplina sem sonhos produz servos, pessoas que executam ordens, que fazem tudo automaticamente e sem pensar.
Bons alunos escondem certas intenções, mas alunos fascinantes são transparentes. Eles sabem que quem não é fiel à sua consciência tem uma dívida impagável consigo mesmo. Não querem, como alguns políticos, o sucesso a qualquer preço. Só querem o sucesso conquistado com suor, inteligência e transparência. Pois sabem que é melhor a verdade que dói do que a mentira que produz falso alívio. A grandeza de um ser humano não está no quanto ele sabe, mas no quanto ele tem consciência que não sabe.
O destino não é frequentemente inevitável, mas uma questão de escolha. Quem faz escolha, escreve sua própria história, constrói seus próprios caminhos. Os sonhos não determinam o lugar onde vocês vão chegar, mas produzem a força necessária para tirá-los do lugar em que vocês estão. Sonhem com as estrelas para que vocês possam pisar pelo menos na Lua. Sonhem com a Lua para que vocês possam pisar pelo menos nos altos montes. Sonhem com os altos montes para que vocês possam ter dignidade quando atravessarem os vales das perdas e das frustrações. Bons alunos aprendem a matemática numérica, alunos fascinantes vão além, aprendem a matemática da emoção, que não tem conta exata e que rompe a regra da lógica. Nessa matemática você só aprende a multiplicar quando aprende a dividir, só consegue ganhar quando aprende a perder, só consegue receber quando aprende a se doar.
Uma pessoa inteligente aprende com os seus erros, uma pessoa sábia vai além, aprende com os erros dos outros, pois é uma grande observadora.
Procurem um grande amor na vida e cultivem-no. Pois, sem amor, a vida se torna um rio sem nascente, um mar sem ondas, uma história sem aventura! Mas, nunca esqueçam, em primeiro lugar tenham um caso de amor consigo mesmos.”

AGRADECIMENTOS

À Secretaria da Agricultura e do Abastecimento do Estado do Paraná (Seab) e à Universidade Federal do Paraná (UFPR) que possibilitaram a especialização em Gestão em Defesa Agropecuária para atender aos profissionais do Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária (Defis), proporcionando que as ações públicas na área da agropecuária sejam referenciadas por espaços e oportunidades de reflexão-ação-reflexão, tendo como agentes os servidores públicos da área, com potencial e motivação para intervirem na avaliação, inovação, formulação e consolidação das ações públicas no desenvolvimento da agropecuária paranaense.

Aos profissionais do Defis, engenheiros agrônomos e médicos veterinários, pelos esforços para melhor intervirem em prol dos serviços oficiais de defesa sanitária animal e vegetal, fiscalização e inspeção agropecuária do Estado do Paraná.

Aos colegas do Defis, engenheiros agrônomos Adriano Luiz Ceni Riesemberg, Ralph Rabelo Andrade e Jean Sander Gonçalves, respectivamente, pela orientação, análises estatísticas e sugestões que muito ajudaram na elaboração deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora, mestre Arlei Maceda e professor doutor Bráulio Santos, pelas sugestões que contrituíram para aprimorar este trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE GRÁFICOS	9
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	14
RESUMO	15
ABSTRACT	16
1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 MANEJO INTEGRADO DE PRAGAS (MIP) NA CULTURA DA SOJA.....	19
2.2 AGROTÓXICOS ORGANOFOSFORADOS: HISTÓRIA E TOXICIDADE AGUDA E CRÔNICA PARA O HOMEM.....	21
2.2.1 História organofosforados.....	21
2.2.2 Síndrome colinérgica aguda.....	23
2.2.3 Síndrome intermediária ou <i>intermediate syndrome</i>	26
2.2.4 Neuropatia tardia ou <i>organophosphate-induced delayed neuropathy – Opidn</i>	27
2.2.5 Síndrome neurocomportamental ou <i>chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder – Copind</i>	33
2.2.6 Agrotóxicos organofosforados e a ototoxicidade.....	35
2.2.7 Agrotóxicos organofosforados e a miotoxicidade.....	37
2.2.8 Suicídios e os agrotóxicos organofosforados.....	38
2.2.9 Intoxicação e morbidade psiquiátrica associados aos organofosforados em áreas rurais.....	45
2.3 INGREDIENTE ATIVO ORGANOFOSFORADO METAMIDOFÓS.....	46
2.3.1 Índice monográfico.....	46
2.3.2 Classificação toxicológica.....	47

3 METODOLOGIA.....	49
3.1 LEVANTAMENTO DA QUANTIDADE DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS COMERCIALIZADA NA REGIÃO POLÍTICO-ADMINISTRATIVA DA SECRETARIA DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO DO ESTADO DO PARANÁ, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, PATO BRANCO-PR.....	49
3.2 LEVANTAMENTO DAS ÁREAS CULTIVADAS PELAS PRINCIPAIS CULTURAS NA REGIÃO POLÍTICO-ADMINISTRATIVA DA SECRETARIA DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO DO ESTADO DO PARANÁ, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, PATO BRANCO-PR.....	50
3.3 METODOLOGIA ESTATÍSTICA E CORRELAÇÃO.....	50
3.3.1 Correlação.....	51
3.4 LEVANTAMENTO DA QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO POLÍTICO-ADMINISTRATIVA DA SECRETARIA DE ESTADO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO DO PARANÁ, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, E OS REGISTROS DE INTOXICAÇÕES DO SISTEMA DE EPIDEMIOLOGIA OFICIAL DO ESTADO DO PARANÁ.....	52
3.5 ANÁLISE, DESCRIÇÃO E COMPARAÇÃO DOS DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA CONTIDOS NAS BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600 E RIVAT, APROVADAS PELO ÓRGÃO FEDERAL COMPETENTE.....	52
3.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE A CONSULTA PÚBLICA Nº 89, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2009, DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) – REGULAMENTO TÉCNICO PARA O INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS EM DECORRÊNCIA DA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO MESMO	53
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54
4.1 QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS.....	54
4.1.1 Quantidade comercializada nos anos de 2005 a 2009 de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas de ingrediente ativo Metamidofós.....	57

4.1.2 Quantidade comercializada nos anos de 2005 a 2009 das principais marcas comerciais de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas de ingrediente ativo Metamidofós.....	59
4.2 ÁREAS CULTIVADAS NA REGIÃO POLÍTICO-ADMINISTRATIVA DA SECRETARIA DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO DO ESTADO DO PARANÁ, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, PATO BRANCO-PR.....	62
4.2.1 Áreas cultivadas pelas principais culturas (soja, trigo, feijão, amendoim e batata) registradas para o ingrediente ativo organofosforado Metamidofós.....	62
4.2.2 Demais áreas cultivadas pelas principais culturas (cevada, azevém, triticale, aveia e milho) na região, não registradas para o ingrediente ativo organofosforado Metamidofós, porém, eventualmente registradas para outros agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas organofosforados ou não.....	63
4.2.3 Principais marcas comerciais de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas de ingrediente ativo Metamidofós e respectivos registros para as culturas de amendoim, batata, feijão, soja e trigo.....	64
4.3 METODOLOGIA ESTATÍSTICA E CORRELAÇÃO.....	65
4.3.1 Correlação entre variáveis.....	65
4.3.2 Correlações estatisticamente significativas entre os agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas comercializados.....	70
4.3.3 Correlações estatisticamente significativas entre as áreas cultivadas pelas principais culturas.....	75
4.4 REGISTROS DO SISTEMA OFICIAL DE EPIDEMIOLOGIA DO ESTADO DO PARANÁ SOBRE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS E A QUANTIDADE OFICIALMENTE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS.....	87
4.5 ANÁLISE, DESCRIÇÃO E COMPARAÇÃO DOS DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA CONTIDOS NAS BULAS DOS AGROTÓXICOS ORGANOFOSFORADOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600 E RIVAT, APROVADAS PELO ÓRGÃO FEDERAL COMPETENTE.....	94
4.5.1 Aspectos gerais.....	94

4.5.2 Bulas: Dados Relativos à Proteção da Saúde Humana registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).....	97
4.5.2.1 Tamaron BR (Metamidofós, 600 G/L).....	97
4.5.2.2 Stron (Metamidofós, 600 G/L).....	98
4.5.2.3 Dinafós (Metamidofós, 600 G/L).....	99
4.5.2.4 Metamidofós Fersol 600 (Metamidofós, 600 G/L).....	100
4.5.2.5 Metafos (Metamidofós, 600 G/L).....	102
4.5.2.6 Rivat (Metamidofós, 600 G/L).....	104
4.5.3 Bulas: Análise, comparação e descrição dos dados relativos à proteção da saúde humana.....	106
4.5.3.1 Padronização de textos toxicológicos.....	106
4.5.3.2 Síndrome muscarínica.....	107
4.5.3.3 Síndrome nicotínica.....	107
4.5.3.4 Síndrome neurológica.....	108
4.5.3.5 Síndrome intermediária e neuropatia retardada.....	108
4.5.3.6 Outros efeitos sobre o sistema nervoso central.....	109
4.5.3.7 Mecanismos de ação, absorção e excreção e sintomatologia de alarme.....	111
4.5.3.7.1 Mecanismos de ação.....	111
4.5.3.7.2 Mecanismos de absorção e excreção.....	113
4.5.3.7.3 Sintomatologia de alarme.....	114
4.5.3.7.4 Bulas: Informações sobre animais de experimentação.....	116
4.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE A CONSULTA PÚBLICA Nº 89, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2009, DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) – REGULAMENTO TÉCNICO PARA O INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS EM DECORRÊNCIA DA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA.....	119
5 CONCLUSÕES.....	122
6 SUGESTÕES.....	124
REFERÊNCIAS.....	126
ANEXOS.....	132

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 –	EVOLUÇÃO, ENTRE 2005 A 2009, DA QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE ORGANOFOSFORADOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, BEM COMO, DA QUANTIDADE DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DOS DEMAIS GRUPOS QUÍMICOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	55
GRÁFICO 2 –	QUANTIDADE COMERCIALIZADA, ENTRE 2005 A 2009, DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DISTRIBUÍDAS ENTRE OS GRUPOS QUÍMICOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	57
GRÁFICO 3 –	EVOLUÇÃO, ENTRE 2005 A 2009, DA QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS E DOS ORGANOFOSFORADOS DOS DEMAIS INGREDIENTES ATIVOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	59
GRÁFICO 4 –	EVOLUÇÃO, ENTRE 2005 A 2009, DAS QUANTIDADES COMERCIALIZADAS DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS E DAS QUANTIDADES PERTENCENTES AOS DEMAIS ORGANOFOSFORADOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	61
GRÁFICO 5 –	EVOLUÇÃO, ENTRE 2005 A 2009, DA QUANTIDADE TOTAL COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, BEM COMO, DE ORGANOFOSFORADOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	62
GRÁFICO 6 –	QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	90
GRÁFICO 7 –	QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2009, DISTRIBUÍDAS POR TIPOS DE AGROTÓXICOS, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	91

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 –	ESPECIFICAÇÕES DAS PRINCIPAIS FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS COMERCIALIZADOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	48
QUADRO 2 –	QUANTIDADE OFICIALMENTE COMERCIALIZADA, ENTRE 2005 A 2009, DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DISTRIBUÍDA ENTRE OS GRUPOS QUÍMICOS.....	56
QUADRO 3 –	QUANTIDADE COMERCIALIZADA, ENTRE 2005 A 2009, DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS E DEMAIS ORGANOFOSFORADOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	58
QUADRO 4 –	QUANTIDADE COMERCIALIZADA, ENTRE 2005 A 2009, DAS PRINCIPAIS MARCAS COMERCIAIS DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	60
QUADRO 5 –	ÁREAS DAS CULTURAS REGISTRADAS PARA O METAMIDOFÓS (TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT), ENTRE AS SAFRAS AGRÍCOLAS DE 2004/2005 A 2008/2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	63
QUADRO 6 –	ÁREAS DAS CULTURAS CULTIVADAS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, NÃO REGISTRADAS PARA OS PRINCIPAIS AGROTÓXICOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS, PORÉM, EVENTUALMENTE REGISTRADAS PARA OUTROS ORGANOFOSFORADOS OU NÃO, ENTRE AS SAFRAS AGRÍCOLAS DE 2004/2005 A 2008/2009.....	63
QUADRO 7 –	PRINCIPAIS MARCAS COMERCIAIS DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS COMERCIALIZADAS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, BEM COMO, RESPECTIVAS CULTURAS REGISTRADAS PARA O MESMO NOS ÓRGÃOS COMPETENTES.....	64
QUADRO 8 –	INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS (MUNICÍPIO E RESIDÊNCIA), ENTRE 2005 A 2008, NA REGIÃO DA SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ, 7ª REGIONAL DE SAÚDE.....	88
QUADRO 9 –	QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	89

QUADRO 10 – BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: SITUAÇÃO DOS MALEFÍCIOS AGUDOS E CRÔNICOS RELACIONADOS AOS EFEITOS COLINÉRGICOS, NICOTÍNICOS E NEUROLÓGICOS, SÍNDROME INTERMEDIÁRIA, NEUROPATIA RETARDADA E OUTROS EFEITOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	110
QUADRO 11 – BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: SITUAÇÃO DOS MECANISMOS DE AÇÃO.....	112
QUADRO 12 – BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: SITUAÇÃO DOS MECANISMOS DE ABSORÇÃO E EXCREÇÃO.....	114
QUADRO 13 – BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: SITUAÇÃO DA SINTOMATOLOGIA DE ALARME.....	115
QUADRO 14 – BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: USO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS INFERIDAS NA EXPERIMENTAÇÃO EM ANIMAIS TESTE.....	118
QUADRO 15 – QUANTIDADE OFICIALMENTE COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	121

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS <i>ANO SAFRA</i> E <i>ÁREA CULTIVADA DE FEIJÃO DA SECA</i> NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	67
FIGURA 2 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS <i>ANO SAFRA</i> E <i>ÁREA CULTIVADA DE TRIGO</i> NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	67
FIGURA 3 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS <i>ANO SAFRA</i> <i>COMÉRCIO DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS</i> NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	68
FIGURA 4 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS <i>ANO SAFRA</i> E <i>COMÉRCIO DE ORGANOFOSFORADOS</i> NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	68
FIGURA 5 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS <i>ANO SAFRA</i> E <i>COMÉRCIO DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE OUTROS GRUPOS QUÍMICOS</i> NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	69
FIGURA 6 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS <i>ANO SAFRA</i> E <i>COMÉRCIO DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS</i> NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	69
FIGURA 7 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS <i>QUANTIDADE TOTAL COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS</i> E <i>QUANTIDADE DE ORGANOFOSFORADOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS E INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE OUTROS GRUPOS QUÍMICOS</i> NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	72
FIGURA 8 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS <i>COMÉRCIO DE ORGANOFOSFORADOS</i> E <i>COMÉRCIO DE ORGANOFOSFORADO DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS</i> NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	73
FIGURA 9 –	PROPORÇÃO DOS AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS COMERCIALIZADOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, DESTACANDO A EVOLUÇÃO DO INGREDIENTE ATIVO ORGANOFOSFORADO METAMIDOFÓS.....	74
FIGURA 10 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO DE CORRELAÇÃO ENTRE O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE CEVADA E SOJA SAFRINHA.....	76
FIGURA 11 –	DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE TRITICALE E MILHO SAFRINHA.....	76

FIGURA 12 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE MILHO COM A REDUÇÃO DA DE SOJA.....	77
FIGURA 13 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE SOJA COM A DE FEIJÃO DA SECA.....	79
FIGURA 14 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE SOJA COM A DE TRIGO.....	79
FIGURA 15 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE SOJA COM A DE AMENDOIM.....	80
FIGURA 16 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE FEIJÃO DA SECA COM A DE TRIGO.....	80
FIGURA 17 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE FEIJÃO DA SECA COM A DE AMENDOIM.....	81
FIGURA 18 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE AMENDOIM COM A DE TRIGO.....	81
FIGURA 19 – CULTURA DA SOJA: CORRELAÇÃO ENTRE ANO E QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE ORGANOFOSFORADOS; ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS, AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE OUTROS GRUPOS QUÍMICOS E ÁREA CULTIVADA DE SOJA NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	85
FIGURA 20 – CULTURA DO MILHO: CORRELAÇÃO ENTRE ANO E QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE ORGANOFOSFORADOS; ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS, AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE OUTROS GRUPOS QUÍMICOS E ÁREA CULTIVADA DE MILHO.....	86
FIGURA 21 – QUANTIDADE DE AGROTÓXICOS COMERCIALIZADA E NÚMERO DE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2008, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	92
FIGURA 22 – GRÁFICO DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS CONSUMO DE AGROTÓXICOS E NÚMERO DE INTOXICAÇÕES, ENTRE 2005 A 2008, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	92
FIGURA 23 – CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS COM BASE NOS DADOS OFICIAIS DO COMÉRCIO DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	132

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	GRUPO DE CULTURAS QUE APRESENTARAM CORRELAÇÃO POSITIVA OU NEGATIVA COM O COMÉRCIO DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.....	82
TABELA 2 –	TESTE DE CORRELAÇÃO ENTRE A VARIÁVEL 1 (<i>OUTROS GRUPOS QUÍMICOS DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS</i>) E VARIÁVEL 2 (<i>METAMIDOFÓS E ORGANOFOSFORADOS</i>).....	83

RESUMO

O presente trabalho aliou aspectos agronômicos e toxicológicos envolvendo o comércio de agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas, com atenção aos organofosforados, em especial o Metamidofós. Com base nas informações oficiais da Secretaria da Agricultura e do Abastecimento do Estado do Paraná (Seab), Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária (Defis), Divisão da Fiscalização de Insumos e Serviços Agrícolas (DFI), Núcleo Regional de Pato Branco, Pato Branco, Estado do Paraná, Brasil, foi possível mensurar entre 2005 a 2009 as quantidades comercializadas de inseticidas e/ou acaricidas, e correlacioná-las estatisticamente com a evolução das áreas cultivadas pelas principais culturas dessa região, nas safras agrícolas correspondentes. Foi constatado que está havendo aumento significativo na quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas, especialmente os organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós; não houve aumento significativo nas áreas cultivadas pelas principais culturas dessa região que justificasse este aumento; fragilização da extensão rural oficial; falta de apoio do Poder Público para difusão de programas que visem alternativas ao comércio excessivo de agrotóxicos, especialmente o Manejo Integrado de Pragas (MIP); existência de deficiências no registro das intoxicações por agrotóxicos pelo sistema epidemiológico oficial; problemas nos dados relativos à proteção da saúde humana presentes nas bulas dos principais organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós e necessidade da implantação do Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Estado do Paraná (Siagro), possibilitando não apenas conhecer informações sobre o comércio de agrotóxicos, mas também a quantidade efetivamente usada em território paranaense, quais os alvos biológicos controlados, entre outras informações, permitindo ao Poder Público adotar medidas que possam minorar o impacto decorrente do comércio excessivo de agrotóxicos. As constatações deste trabalho indicam que medidas são necessárias para conter o comércio excessivo de organofosforados nessa região reduzindo os impactos ocupacional-ambientais, mediante ações nas áreas da agropecuária, saúde e educação, com difusão das alternativas disponíveis, como o fortalecimento da extensão rural oficial; resgate do objetivo do receituário agronômico; resgate da importância do MIP, em especial o MIP-soja; necessidade de reavaliação toxicológica para o Metamidofós, banindo-o do território brasileiro; implantação do Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Estado do Paraná (Siagro); aperfeiçoamento do registro das intoxicações por agrotóxicos pelo sistema epidemiológico oficial e necessidade de revisão dos textos toxicológicos contidos nas bulas dos agrotóxicos de ingrediente ativo Metamidofós. Este trabalho destaca o quanto é importante à manutenção de sistemas oficiais de controle que possibilitem informações fidedignas sobre o comércio de agrotóxicos, apontar quais são os agrotóxicos predominantes, permitindo ao Poder Público à indução de estratégias que efetivamente possam reduzir o impacto dos agrotóxicos sobre as vias suscetíveis (ocupacional, alimentar, ambiental e indireta).

Palavras-chave: Comércio de agrotóxicos. Organofosforados. Metamidofós. Manejo Integrado de Pragas.

ABSTRACT

The present work incorporated agronomic and toxicological aspects involving the trade of chemicals and insecticides and/or acaricides, with attention to organophosphate, in particular the Metamidophos. Based on official information of the Secretaria da Agricultura e do Abastecimento do Estado do Paraná (Seab), Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária (Defis), Divisão da Fiscalização de Insumos e Serviços Agrícolas (DFI), Núcleo Regional de Pato Branco, Pato Branco, State of Paraná, Brazil, it was possible to measure between 2005 and 2009 for quantities marketed and/or insecticides, acaricides and correlate them statistically with the evolution of areas cultivated by the major cultures of this region, in the corresponding agricultural harvests. It was found that there is significant increase in the marketed quantity of insecticide and/or acaricides, especially those of organophosphate Metamidophos active ingredient; There was no significant increase in the areas cultivated by the major cultures of this region that justified this increase; official undermining of rural extension; lack of support from public authorities to broadcast programs that aim alternatives to trade excessive pesticides, especially the integrated pest management; deficiencies in the registry of poisoning by pesticides by official epidemiological system; problems in the data concerning the protection of human health present leaflets of the main active ingredient organophosphate Metamidophos and necessity of monitoring system deployment of trade and use of agrochemicals in the State of Paraná (Siagro), making it not only knowing information about trade in pesticides, but also the quantity actually used in the territory of Paraná, which controlled biological targets, among other information, allowing the Government to adopt measures which may alleviate the impact of excessive pesticides trade. The findings of this work indicated that measures are necessary to contain excessive organophosphate trade in the region by reducing occupational-environmental impacts through actions in the areas of agriculture, health and education, with dissemination of available alternatives, such as the strengthening of rural extension; official rescue of the goal of agronomic prescriptions; rescue of the importance of the integrated pest management, in particular the integrated pest management-soy; need for reassessment for toxicological Metamidophos gag-the Brazilian territory; system deployment monitoring trade and use of agrochemicals in the State of Paraná (Siagro); improvement of record of poisoning by pesticides by official epidemiological system and a need for review of toxicological texts contained leaflets of agrochemicals Metamidophos of active ingredient. This work highlights how important it is for the maintenance of official control systems that allow reliable information on trade in pesticides, pointing out what are the predominant agrochemicals, allowing the Government to the induction of strategies that can effectively reduce the impact of pesticides on ways susceptible (occupational, environmental and food, indirect).

Key words: Commerce of pesticides. Organophosphorus. Metamidophos. Integrated Pest Management.

1 INTRODUÇÃO

As informações oficiais da Secretaria da Agricultura e do Abastecimento do Estado do Paraná (Seab), Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária (Defis), Divisão da Fiscalização de Insumos e Serviços Agrícolas (DFI), Núcleo Regional de Pato Branco, Pato Branco, Estado do Paraná, Brasil, região político-administrativa que compreende os municípios de Bom Sucesso do Sul, Chopinzinho, Clevelândia, Coronel Domingos Soares, Coronel Vivida, Honório Serpa, Itapejara do Oeste, Mangueirinha, Mariópolis, Sulina, Palmas, Pato Branco, São João, Saudade do Iguaçu e Vitorino, referentes aos anos de 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009, possibilitaram mensurar as quantidades comercializadas de inseticidas e/ou acaricidas, e correlacioná-las estatisticamente com a evolução nas áreas cultivadas pelas principais culturas nas safras agrícolas correspondentes.

Os dados levantados indicam um comércio excessivo de agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas, prevalecendo os organofosforados, especialmente os de ingrediente ativo Metamidofós, sem crescimento significativo das áreas cultivadas pelas principais culturas dessa região.

Outras implicações são decorrentes desse comércio excessivo, ou seja: a fragilização da extensão rural oficial; a falta de apoio do Poder Público para a difusão de programas oficiais que visem alternativas ao uso excessivo de agrotóxicos, especialmente o Manejo Integrado de Pragas (MIP); existência de deficiências no registro das intoxicações por agrotóxicos pelo sistema epidemiológico oficial; problemas nos dados relativos à proteção da saúde humana presentes nas bulas dos principais organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós e necessidade da implantação do Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Estado do Paraná (Siagro), criado pelo Decreto Estadual nº 6.107/10, ampliando e aperfeiçoando a base de informações da Seab/Defis/DFI, o que possibilitará mensurar a quantidade efetivamente usada de agrotóxicos em território paranaense, quais os alvos biológicos controlados, entre outras importantes informações, permitindo ao Poder Público adotar medidas que minorem o impacto decorrente desse comércio excessivo.

As constatações do presente trabalho sugerem medidas para evitar o excessivo comércio dos inseticidas e/ou acaricidas nessa região, especialmente os

organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós, minimizando os impactos ocupacional-ambientais, mediante ações nas áreas da agropecuária, saúde e educação.

Este trabalho destaca a importância da manutenção de mecanismos oficiais de controle que possam fornecer informações fidedignas sobre o comércio de agrotóxicos, possibilitando apontar os agrotóxicos predominantes, e permitindo ao Poder Público à indução de estratégias que atenuem o impacto desses produtos sobre as vias suscetíveis (ocupacional, alimentar, ambiental e indireta).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MANEJO INTEGRADO DE PRAGAS (MIP) NA CULTURA DA SOJA

Existem tecnologias (como é o caso dos agrotóxicos) cuja eficiência está restrita à sua capacidade de aumentar a produção agrícola, porém, prejudicam o meio ambiente. O problema maior é produzir sem destruir a base dos recursos que sustentam a produção (DALL'AGNOL; MOSCARDI, 2007).

O programa de Manejo Integrado de Pragas (MIP) é sustentado pela pesquisa, extensão rural oficial, indústria de agrotóxicos e usuários. O MIP na cultura da soja foi adotado em meados dos anos 70, no entanto, foi gradativamente abandonado, sendo atualmente pouco utilizado (PANIZZI, 2006). O MIP na cultura da soja é um dos programas que visam à integração de várias táticas de controle de pragas de maior sucesso, com redução do consumo de agrotóxicos, porém, atualmente tem sido relegado a um plano pouco importante, fato que se traduz pela crescente demanda por inseticidas e consequentes impactos ambientais e de saúde humana. A fragilização da extensão rural e a falta de apoio governamental para difusão de programas oficiais que visem alternativas ao consumo de agrotóxicos, é o componente que mais contribui para o gradativo abandono do MIP, levando os usuários à desinformação sobre as vantagens de sua adoção.

No Brasil, o MIP na cultura da soja reduziu em mais de 50% o uso de inseticidas, sem quebra na produtividade desta cultura (GAZZONI, 1994). O controle biológico da lagarta-da-soja, *Anticarsia gemmatalis* (Hübner) deu uma nova contribuição ao MIP na cultura da soja, pelo uso de um vírus, o baculovirus, um bioinseticida, passando o mesmo a ser o principal produto para o controle da praga citada (MOSCARDI, 1983). Para o controle biológico dos percevejos, na década de 90, outro método de controle foi acrescentado ao MIP pela produção e liberação de vespinhas parasitóides de ovos de percevejos que atacam a cultura da soja (CORRÊA-FERREIRA, 1993).

Com relação ao controle de pragas, é preciso ainda salientar a economia, a proteção ambiental, bem como, a melhoria dos aspectos relacionados à toxicidade dos agrotóxicos ao homem, representada por milhões de quilos e litros de

agrotóxicos que deixariam de ser aplicados nos cultivos agrícolas caso fosse massificado o MIP e, dentre outras práticas de manejo, o uso de agentes biológicos.

Estima-se que o potencial econômico e ambiental do uso das diferentes técnicas do MIP na cultura da soja representaria um ganho aproximado de R\$ 600 milhões anuais para os sojicultores e a redução de 1,5 quilos e litros de inseticidas/ha/ano, deixando de serem usados 35 milhões de quilos e litros de inseticidas (DALL'AGNOL; MOSCARDI, 2007).

Bueno *et al.* (2010) em publicação da Embrapa Soja tratando do MIP-soja, descreve:

No início da década de 70, antes da implantação do MIP-soja, ocorria uma média de aproximadamente seis aplicações de inseticidas por ciclo da cultura, utilizando produtos de largo espectro de ação para o controle das pragas como o DDT, monocrotofós, entre outros. Com a criação da Embrapa Soja, em 1975, iniciaram-se, junto com diferentes instituições parceiras, os trabalhos de MIP-soja. Com a adoção desta tecnologia, cuja uma das premissas é uso do inseticida no momento certo e apenas quando necessário, esse quadro foi revertido para a média de duas aplicações de inseticidas por safra.

Infelizmente, nos últimos anos tem havido um grande retrocesso na adoção do MIP-soja com um aumento do uso abusivo e errôneo de inseticidas de largo espectro de ação, em detrimento do controle biológico, cujo uso e/ou preservação tem sido reduzido a cada ano. Isso é desastroso e representa mais inseticida à nossa mesa além de maior desequilíbrio ambiental e maior custo de produção ao sojicultor. É claro que os inseticidas são ferramentas importantes na produção agrícolas, mas devem ser usados com critérios.

A cultura da soja teve ocorrências importantes com o aparecimento da ferrugem asiática e a transgenia. Aplicações de agrotóxicos, respectivamente, fungicidas e herbicidas passaram a ser frequentes e muitos agricultores, visando aproveitar essas aplicações, acabam por adicionar à calda de pulverização, ilegalmente e de aspecto agrônômico questionável, inseticidas, aplicando na soja o coquetel fungicida + herbicida + inseticida, desconsiderando os critérios estabelecidos pelo MIP-soja (BUENO, 2010).

O manejo adequado e esperado dá-se por algumas práticas de cultura, dentre uma das mais importantes, a rotação de grupos químicos e de ingredientes ativos de inseticidas e/ou acaricidas, evitando o aparecimento de pragas resistentes. Assim sendo, o problema do consumo quase exclusivo de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós, é que além das pragas de interesse agrônômico, esses agrotóxicos também estão eliminando os seus inimigos naturais. Alguns

indivíduos são mais resistentes a determinado ingrediente ativo, fazendo com que a praga que se pretende controlar não seja completamente eliminada, fato que promove aumento da população resistente ao agrotóxico e em níveis maiores. Espécies antes suscetíveis a determinados agrotóxicos, sob pressão dos mesmos, não são mais controláveis nas dosagens normais recomendadas, passando a tolerar doses que antes matavam quase a totalidade de seus progenitores (PASCHOAL, 1979). É o que se pode chamar de círculo vicioso, ou seja, a necessidade de uso aumenta cada vez mais (ALVES FILHO, 2001).

2.2 AGROTÓXICOS ORGANOFOSFORADOS: HISTÓRIA E TOXICIDADE AGUDA E CRÔNICA PARA O HOMEM

2.2.1 História dos organofosforados

Os primeiros compostos organofosforados foram preparados por alquimistas na Idade Média, mas seu estudo sistemático teve início no século XIX, por Lassaigne em 1820, com a esterificação de ácido fosfórico. Vinte cinco anos mais tarde, uma série de derivados de fosfinas foi preparada por Thnard e colaboradores e a partir destes trabalhos o progresso da investigação dos compostos de fósforo foi rápido (SANTOS *et al.*, 2007).

Seu desenvolvimento, a partir da segunda metade do século XIX, foi dominado por Michaelis, sendo sucedido por A. E. Arbuzov e, mais tarde, pelo seu filho B. A. Arbuzov, além de pesquisadores britânicos e alemães (STODDART, 1979). A descoberta das propriedades tóxicas e agroquímicas de certos compostos de fósforo por Schrader e colaboradores, no ano de 1930, criou novos compostos organofosforados para fins industriais (STODDART, 1979).

Segundo Santos *et al.* (2007) a química dos compostos organofosforados foi estudada, em 1949, por G. M. Kosolapoff e trabalhos mais recentes de revisão podem ser encontrados na literatura de Coffey. O crescente interesse na síntese de compostos organofosforados, particularmente os derivados pentavalentes tipo fosforoamidatos e fosforotioatos, é devido à sua aplicabilidade como agrotóxico. Nas décadas de 50 a 70, ocorreu uma explosão no desenvolvimento da síntese orgânica,

inclusive de agrotóxicos com atividade inseticida que se mostraram mais potentes e mais específicos, substituindo rapidamente o inseticida de origem natural. Hoje, historicamente, postula-se que os organofosforados surgiram na década de 40, mas os principais representantes desta classe foram introduzidos na década de 60 e 80 e mesmo com a implantação de outras classes de agrotóxicos e de novas metodologias de controle de pragas, 40% do mercado mundial de agrotóxicos em 1999 era representado por organofosforados. A principal razão para o sucesso dos compostos organofosforados de propriedade inseticida é sua forte atividade biológica acoplada com sua relativa instabilidade na biosfera, que se traduz em uma meia-vida em plantas da ordem de 2 até 10 dias. Embora os derivados de ácido fosforoamídico tenham sido ativamente investigados desde o início do desenvolvimento da química dos compostos organofosforados, inclusive como agrotóxicos, somente um pequeno número de compostos desta classe foi desenvolvido com práticas inseticidas, provavelmente devido à dificuldade na síntese desses compostos e pela sua forte toxidez para mamíferos. Pesquisas, no entanto, têm superado alguns destes problemas e revelado uma grande possibilidade de utilização dos fosforamidatos como agrotóxicos. Os fosforamidatos (caso do Metamidofós) derivados de amins secundárias e terciárias são geralmente menos ativos como inseticidas que os derivados a partir de amins primárias e amônia.

Durante a II Guerra Mundial os alemães observaram a qualidade inseticida dos organofosforados, estudando os gases sarin, soman e tabun, os quais extremamente tóxicos para o Sistema Nervoso Central (ROSATI *et al.*, 1995). Os organofosforados foram introduzidos na década de 1970 como biocidas e substitutos dos organoclorados, apesar da sua alta toxicidade (MURPHY, 1986).

Santos *et al.* (2007) explicam que os organofosforados, assim como os carbamatos, são largamente usados como inseticidas, inibindo a enzima acetilcolinesterase nos sistemas nervosos das espécies de vertebrados e invertebrados. O principal sítio de ação dos organofosforados é o sistema nervoso na junção neuromuscular, interagindo com a acetilcolinesterase (AChE), cuja função é catalisar a hidrólise da acetilcolina (ACh) em ácido acético e colina, interrompendo a transmissão dos impulsos nervosos nas sinapses dos neurônios colinérgicos dos sistemas nervosos central e periférico. A ACh é um mediador químico, necessário para transmissão dos impulsos nervosos, presente nos mamíferos e insetos e

quando a AChE é inibida, acontece paralisia e morte dos insetos. De modo geral, as principais classes de substâncias químicas usadas no controle de pragas têm sido os organofosforados, os organoclorados (banidos no Brasil) e os piretróides. Todas estas classes apresentam como alvo em comum o sistema nervoso dos insetos: os organofosforados e os carbamatos atuam como inibidores da AChE, e os piretróides e os organoclorados têm como alvo os canais de sódio dependentes de voltagem.

Segundo Moraes (1999), os envenenamentos por organofosforados são um importante problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, nos quais ocorrem os maiores índices de intoxicações e mortes. Nesses países, há dificuldades técnicas para o manejo dos pacientes intoxicados, que inclui dificuldade para a análise da quantidade e do tipo de agente, para a dosagem da atividade da enzima colinesterase, que é inibida nestes envenenamentos, e que nem sempre estão disponíveis na rotina clínica; além do suporte ventilatório, muitas vezes necessário, e que normalmente só é possível em grandes hospitais. Assim, existe uma necessidade urgente de esforço para regular o uso e sensibilizar as autoridades de saúde com relação aos riscos dos organofosforados, e para instituir medidas para prevenir o aumento destes envenenamentos. Os médicos generalistas devem ser capazes de diagnosticar precocemente a intoxicação causada pelos organofosforados, que pode ser fatal, a menos que seja corretamente diagnosticada e tratada.

Cocker *et al.* (2002) comprovaram que a alta toxicidade para os mamíferos e conseqüentemente para os seres humanos de diversos organofosforados está relacionada às ligações P=O presentes em sua estrutura molecular ou em seus metabólitos, fato que possibilita maior transferência de elétrons do fósforo para o oxigênio, resultando em cargas mais intensas nos dois elementos e, como consequência, interações mais fortes entre o organofosforado com o centro esterásico da enzima acetilcolinesterase.

2.2.2 Síndrome colinérgica aguda

Conforme Rocha Junior *et al.* (2004), os organofosforados são altamente tóxicos e seus principais efeitos são causados pela inibição da enzima acetilcolinesterase, cuja função é hidrolisar a acetilcolina (o acúmulo da acetilcolina

provoca intoxicação que pode levar à morte) liberada na fenda sináptica do sistema nervoso autônomo, central e na junção neuromuscular. Após exposição acidental ou suicida, os organofosforados induzem três bem definidas síndromes neurológicas: síndrome colinérgica aguda, síndrome intermediária e neuropatia tardia ou *organophosphate-induced delayed neuropathy* - Opidn. Essas síndromes podem ocorrer após exposição aguda a alguns derivados organofosforados (OFs) ou mesmo depois da exposição crônica de baixa intensidade. Em adição a essas três síndromes neurológicas clássicas, várias alterações neurocomportamentais foram observadas e juntas descritas como *chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorders* – Copind.

Rocha Junior *et al.* (2004, p. 55) em estudo sobre síndromes neurológicas induzidas por praguicidas organofosforados e motivado pelos fatos denunciados pela imprensa a respeito do elevado índice de suicídios praticados por agricultores expostos aos organofosforados, revela:

Uma única e elevada dose de OF pode desencadear a síndrome aguda, caracterizada por uma crise colinérgica decorrente da inibição da acetilcolinesterase. Redução maior que 30-50% na atividade dessa enzima pode ser suficiente para produzir a crise colinérgica. A duração é de um a cinco dias (mas às vezes leva semanas, dependendo do tipo de OF e da dose). Os sintomas são bem caracterizados e incluem cefaléia, irritação dos olhos, cansaço, sudorese, fasciculações, respiração curta, fraqueza, problemas de concentração e memória, ansiedade e depressão. Em casos severos, a hospitalização e o tratamento imediato devem ser instituídos para prevenir a morte. Os sintomas da exaustão das sinapses colinérgicas dependem da estimulação dos receptores muscarínicos e/ou nicotínicos e podem ser vistos na tabela 1.

TABELA 1 - SINAIS E SINTOMAS DA INTOXICAÇÃO POR AGROTÓXICOS ANTICOLINESTERÁSICOS

TECIDO NERVOSO E RECEPTORES AFETADOS	SÍTIO AFETADO	MANIFESTAÇÕES
Sistema autonômico PS (receptores muscarínicos) fibras nervosas pós-ganglionares	Glândulas exócrinas	Sialorréia, lacrimejamento, sudorese.
	Olhos	Miose, ptose, visão borrada.
	Trato gastrointestinal	Náusea, vômito, cólica/dor abdominal, diarreia, tenesmo, incontinência fecal, edema e espasmos.

	Trato respiratório	Excessiva secreção bronquial, rinorréia, edema, dores no peito, broncoespasmo, broncoconstrição, tosse, bradipnéia, dispnéia.
	Sistema Cardiovascular	Bradicardia, hipotensão.
	Bexiga	Incontinência urinária e aumento da frequência urinária.
Fibras autonômicas PS e S (receptores nicotínicos)	Sistema cardiovascular	Taquicardia, hipertensão, palidez.
Fibras nervosas motoras somáticas (receptores nicotínicos)	Músculo esquelético	Fasciculações musculares, câibras, diminuição do reflexo tendinoso, fraqueza muscular generalizada em músculos periféricos e respiratórios, paralisia, tônus rígido ou flácido. Intranquilidade, agitação motora generalizada, reação a estímulos acústicos, tremores, labilidade emocional
Cérebro (receptores ACh)	Sistema nervoso central	Sonolência, letargia, fadiga, confusão mental, dificuldade em concentrar, cefaléia, pressão na cabeça, fraqueza generalizada. Coma com ausência de reflexos, tremores, respiração Cheyne-Stokes, dispnéia, convulsões, depressão de centros respiratórios, cianose.

Fonte: Ecobichon. ACh - acetilcolina; PS - parassimpático; S – simpático (ROCHA JÚNIOR *et al.*, 2004, p. 55).

Os agrotóxicos organofosforados são os que mais causam intoxicação no Brasil. A toxicodinâmica causadora da neurotoxicidade dos organofosforados em seres humanos consiste na inibição de enzimas colinesterases pela ligação da enzima com organofosforado, especialmente as acetilcolinesterases, desencadeando o acúmulo de acetilcolina nas junções neuroreceptoras e nos gânglios. Assim, ocorre a passagem direta de estímulos nervosos sem interrupção, surgindo uma síndrome parassimpaticomimética, muscarínica ou colinérgica. A síndrome nicotínica é a atuação do organofosforado sobre as placas neuromusculares, e a síndrome neurológica sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). O quadro clínico da síndrome colinérgica aguda é caracterizado pela ocorrência de sudorese, sialorréia, miose, hipersecreção brônquica, colapso respiratório, tosse, vômitos, cólicas e diarréia. A síndrome nicotínica é caracterizada por fasciculações musculares, hipertensão arterial transitória. A síndrome

neurológica é caracterizada por confusão mental, ataxia, convulsões, depressão dos centros cardiorrespiratórios, coma e morte (RAMOS; SILVA FILHO, 2004).

Conforme Ecobichon (2001) as intoxicações agudas por organofosforados variam em relação ao tipo de ação e ao órgão afetado. No Sistema Nervoso Autônomo, os efeitos muscarínicos ocorrem no aparelho digestivo, com perda de apetite, náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia e defecação involuntária; no aparelho respiratório: rinorreia, hiperemia de vias aéreas superiores, broncoespasmo e aumento da secreção brônquica e edema pulmonar; no sistema circulatório: bradicardia, bloqueio aurículo-ventricular; no sistema ocular: lacrimejamento, dor ocular, congestão da conjuntiva, distúrbio de visão, espasmo ciliar, dor no supercílio e miose; no aparelho urinário: diurese frequente e involuntária; nas glândulas exócrinas: transpiração excessiva, salivação extrema. Na síndrome nicotínica são observadas fadiga e fraqueza generalizada, câibras, contrações involuntárias, fasciculações disseminadas e paralisia muscular, incluindo os músculos respiratórios, e hipertensão arterial transitória. A ação no Sistema Nervoso Central leva aos sintomas de distúrbios do sono, dificuldade de concentração, comprometimento da memória, ansiedade, agitação, tremores, disartria, confusão mental, ataxia, fala indistinta, perda dos reflexos, convulsões generalizadas, torpor, depressão respiratória, paralisia respiratória central com respiração de Cheyne-Stokes e coma. Ocorre também ação vasomotora em outros centros cardiovasculares e no bulbo que causam hipotensão, podendo evoluir para coma e morte.

2.2.3 Síndrome intermediária ou *intermediate syndrome*

A síndrome intermediária reversível foi primeiramente descrita como uma entidade clínica distinta, que se desenvolve após a crise colinérgica aguda (entre 24 e 96 horas) e antes da neuropatia tardia, ou seja, a síndrome intermediária aparece após a recuperação da crise colinérgica e antes de um esperado aparecimento da Neuropatia tardia ou *organophosphate-induced delayed neuropathy - Opidn*. Foi comprovada por estudos eletromiográficos que mostraram um enfraquecimento sobre a estimulação tetânica, ausência de enfraquecimento a estímulos de baixa frequência e ausência de facilitação pós-tetânica, sugestivo de um efeito pós-

sináptico. Esse efeito na junção neuromuscular explicaria a causa predominante dos sintomas de paralisia, como componentes neural e central contribuindo em vários graus. Em decorrência, o maior efeito é a fraqueza muscular que pode acometer os músculos responsáveis pela respiração, durante esse período, com risco potencial de morte e a intensa estimulação aguda na junção neuromuscular, é capaz de levar à necrose da fibra muscular. Supõe-se que o mecanismo de ação da paralisia seja a despolarização e dessensibilização induzida por ACh na junção neuromuscular. Os efeitos colinérgicos podem desaparecer entre 40 e 72 horas, mas a recuperação total pode levar semanas (ROCHA JÚNIOR *et al.*, 2004).

Falk *et al.*, (1996, p. 10-11), tratando da ocorrência do suicídio e doença mental em Relatório Preliminar de Pesquisa na cidade de Venâncio Aires, Estado do Rio Grande do Sul, reporta sobre a síndrome intermediária:

Tem sido descrita pelo termo *intermediate syndrome* e foi relatada por Senanayke & Karalliede em 1987. Ela aparece após a recuperação da crise colinérgica e antes de um esperado aparecimento da Opidn (de um a quatro dias após o envenenamento).

O sintoma principal é uma paralisia que afeta principalmente músculos flexores do pescoço, músculos das pernas e músculos respiratórios. Acontece também uma diarreia intensa, com perda severa de potássio, complicando ainda mais o quadro de envenenamento.

Ao contrário da polineurite retardada (Opidn), esta síndrome apresenta risco de morte devido à depressão respiratória associada.

O processo fisiológico desta síndrome parece ser diverso dos que caracterizam a crise colinérgica (sintomas da intoxicação aguda) e as neuropatias retardadas, sugerindo que a intoxicação humana por organofosforados apresenta um efeito trifásico (três diferentes situações clínicas).

Os compostos organofosforados comumente envolvidos com a Síndrome Intermediária são: Fenthion, Dimethoate, Monocrotophos e Metamidophos.

2.2.4 Neuropatia tardia ou *organophosphate-induced delayed neuropathy* - Opidn

Rocha Júnior *et al.*, (2004, p. 56) em estudo sobre as síndromes neurológicas induzidas por organofosforados e a relação com o suicídio, considera:

Uma Terceira síndrome, denominada neuropatia tardia induzida por OFs (Opidn), surge de uma a três semanas após a exposição a alguns

compostos OFs capazes de inibir notavelmente uma esterase distinta chamada *neuropathy target esterase* (NTE), durante um período de tempo crítico. Enquanto todos os OFs inibem a AchE, apenas alguns (ésteres de fosfato, fosfonato e fosforamidatos) agem sobre a NTE.

Essa síndrome caracteriza-se por fraqueza muscular dos braços e pernas, dando ao indivíduo um andar desajustado, substituído por espasmos clônicos, hipertonicidade, hiperreflexia e reflexos anormais, indicativos de dano aos tratos piramidais e síndrome permanente em motoneurônios superiores. Em muitos pacientes, a recuperação ficou limitada aos membros superiores e o dano às extremidades inferiores revelou-se permanente, sugerindo também prejuízos à medula espinhal.

Sugere-se que a fosforilação da enzima NTE e o posterior envelhecimento (clivagem da cadeia lateral da enzima fosforilada) sejam responsáveis pelo desencadeamento da neuropatia tardia, cujo envelhecimento ocorreria no axônio, e não no corpo celular do neurônio. Essa enzima, presente no cérebro, na medula espinhal e no sistema nervoso periférico, e cuja função não foi esclarecida, parece estar envolvida no metabolismo de lipídios nos neurônios.

Falk *et al.*, (1996, p. 10) tratando da ocorrência do suicídio e doença mental em Relatório Preliminar de Pesquisa na cidade de Venâncio Aires, Estado do Rio Grande do Sul, reporta:

1. Polineuropatia retardada: Tem sido descrita pela organophosphate induced delayed neuropathy (Opidn). É resultado do efeito de uma inibição da enzima acetilcolinesterase, durante o episódio de uma intoxicação aguda por certos organofosforados que causam inibição irreversível daquela enzima, conforme Holmstedt, Cavanagh, Johnson, Abou-Donia & Lapadula e Hollinghaus & Fukoto. Podem também resultar de efeito cumulativo por exposição crônica mesmo em pessoas que jamais vivenciaram uma intoxicação aguda.

Ela aparece duas a três semanas após a intoxicação aguda, sendo o tempo de aparecimento nas exposições crônicas menos possíveis. O processo é desencadeado quando o processo da fosforilação de uma proteína do sistema nervoso, chamada esterase neurótica (NTE), ocasiona sua inibição em níveis superiores a 70%.

A apresentação clássica destas neuropatias inclui fraqueza progressiva e ataxia das pernas, podendo evoluir até uma paralisia flácida. Se por um lado, as lesões dos nervos periféricos das pernas podem regredir e estabilizar os danos na coluna vertebral (sic) podem persistir como espasmos, ataxia e quadriplegia. Os jovens parecem ser mais resistentes à Opidn e podem se recuperar completamente, enquanto que a recuperação em adultos é menor.

No grupo dos OFs, onde já existem evidências de causarem a Opidn, incluem-se o Triclorphon, o Triclomato, o Metamidophos e o Clorpyriphos, alguns empregados em Venâncio Aires.

Araújo (1997, 75-77), em estudo relacionado às neuropatias provocadas por organofosforados, descreve:

Os ésteres organofosforados (OF) representam proporção significativa da produção mundial de pesticidas. Além da sua utilidade na agricultura, servem como aditivos de petróleo, fluidos hidráulicos, anti-flamejantes e modificadores de plásticos. Na época da primeira guerra mundial foram utilizados nas guerras de trincheiras com o nome de gases de nervo. A principal via de absorção dos OF é a cutânea e a mais importante forma de intoxicação é através do uso de pesticidas agrícolas.

Os principais OF produzidos no mundo são o paration e o malation. Basicamente, atuam nos organismos vivos ligando-se ao sítio esteárico da acetilcolinesterase (ACHase), impedindo a sua ligação à molécula de acetilcolina. A enzima então, já fosforilada, sofre um processo denominado de “envelhecimento”. Neste processo, a molécula OF, ligada à enzima, é desalquilizada, tornando a enzima fosforilada, refratária à hidrólise, quer espontânea, quer induzida. Assim, a enzima é inativada permanentemente nas várias sinapses colinérgicas do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). Como conseqüências deste processo, surgem manifestações clínicas ao nível do sistema nervoso autônomo (SNA), do SNP, do músculo esquelético e do SNC1.

A intoxicação aguda, resultante da inibição da ACHase, caracteriza-se por sinais de hiperatividade colinérgica no SNA, inibição da transmissão sináptica através da placa motora dos músculos esqueléticos e interferência na transmissão sináptica central. Os sintomas têm início minutos ou horas após a exposição ao agente, sendo esta latência dependente fundamentalmente da dose e da via de exposição. Os sintomas mais precoces são: cefaléia, turvação visual, taquicardia e cólicas abdominais. Nos casos mais intensos surgem também sudorese e salivação proeminentes, além de fraqueza muscular generalizada. Nas intoxicações mais graves os pacientes podem apresentar coma, arreflexias pupilar e osteo-tendinosa, miofasciculações, tetraplegia flácida e paralisia respiratória. Ansiedade e agitação psicomotora podem indicar, quando presentes, o acometimento do SNC (...) Casos de acometimento mais grave, principalmente quando associados a outras complicações clínicas secundárias à intoxicação (anóxia, infecções hospitalares, etc), podem ter curso mais arrastado. Além da inibição da acetilcolinesterase, os OF podem produzir uma axonopatia distal de início tardio acometendo tanto o SNP (polineuropatia tardia dos OF - PTOF) como o SNC. Este efeito se deve à inibição de uma esterase distinta da acetilcolinesterase e encontrada principalmente no sistema nervoso, a esterase neuropática específica (*neuropathy target esterase*) - ENE . Esta inibição ocorre dentro de algumas horas após a exposição, sendo, posteriormente, revertida espontaneamente. Apesar disso, 3 a 4 semanas após, surge, por razões ainda não completamente elucidadas, a PTOF.

A PTOF é rara e ocorre mais freqüentemente com determinados compostos tais como malation, paration, mipafox, triclorfonato, leptofós, clorpirifós, metrifonato, metamidofós e, finalmente, o triortocresilfosfato (TOCF), este último o mais comum OF a causar neuropatia periférica no homem. O paradigma químico das PTOF, e o mais estudado composto a nível experimental, é o TOCP. Esta substância é altamente lipossolúvel - portanto rápida e facilmente absorvida pela pele e mucosas. Costuma ser utilizado como amaciante de plásticos e lubrificantes em altas temperaturas. Muitos casos de PTOF descritos na literatura surgiram da sua utilização adulterada como óleo de cozinha, ou mesmo na preparação de bebidas ou alimentos. A PTOF decorrente da intoxicação pelo TOCF caracteriza-se anatomopatologicamente por degeneração walleriana no SNP, associada à degeneração dos fascículos gráceis e dos tratos cortico-espinais. Aparentemente, as fibras mielinizadas de grande diâmetro são as mais

vulneráveis por esta axonopatia distal. À microscopia eletrônica observa-se proliferação do retículo endoplasmático liso dos axônios.

Do ponto de vista patogênico especula-se que o TOCF fosforile a ENE. A função fisiológica da ENE não está bem esclarecida. Acredita-se que funcione como receptor no cérebro, medula e nervos periféricos, estando presente também nos linfócitos e em outras células do baço. Uma vez fosforilada a enzima, já formando um complexo fosforil-enzimático, sofre um segundo processo, já descrito, de “envelhecimento”, com clivagem das cadeias contendo fósforo resultando na criação de um resíduo fosforil com carga negativa. Isso promove uma transformação alostérica nessa enzima, que fica refratária à hidrólise. Esta ENE inativada nas sinapses colinérgicas do SNC e SNP levará à inibição do fluxo axonal retrógrado e, em consequência, à neuropatia periférica.

A sintomatologia básica da PTOF é consistente com quadro de uma polineuropatia simétrica motora distal. A sintomatologia colinérgica costuma ser leve e transitória. Segue-se um período assintomático variando de uma a duas semanas após as quais surgem câimbras dolorosas nas pernas, parestesias e disestesias nos pés e, mais raramente, nas mãos. A partir deste momento, o indivíduo começa a apresentar, de forma subaguda, uma fraqueza de predomínio distal, simétrica, nos quatro membros. O ponto máximo de acometimento nunca ultrapassa as primeiras duas semanas do início da sintomatologia. A despeito das parestesias iniciais, o quadro motor predomina. Alterações sensitivas, quando pesquisadas com atenção, ocorrem na maioria dos casos sendo, no entanto, sempre de menor monta. Ataxia desproporcional ao grau de acometimento sensitivo ou motor, arreflexia profunda e amiotrofias são freqüentes. Disautonomia e acometimento de nervos cranianos, por sua vez, nunca são encontrados. Na maioria dos casos, há sinais de comprometimento do SNC, principalmente na esfera piramidal. Estes sinais são usualmente obscurecidos, inicialmente, pela profunda síndrome periférica, tornando-se mais evidentes à medida que o tempo passa. Desta forma, estes pacientes, decorridos vários anos da intoxicação, podem permanecer com uma paraparesia espástica crural associada à amiotrofia distal.

O diagnóstico é fundamentalmente clínico, sendo importante pista a história de prévia exposição ao OF. Exames laboratoriais de rotina são normais e os níveis de colinesterase eritrocitária são apenas discretamente deprimidos na fase de PTOF. O líquido pode ser normal ou exibir discreta hiperproteinorraquia. A eletroneuromiografia (ENMG) costuma revelar: denervação, discreta lentificação das velocidades de condução motoras e diminuição das amplitudes, ou ausência, dos potenciais de ação sensitivos. A PTOF pode ser antecipada em alguns dias mediante a constatação de inibição da enzima ENE em células do sangue periférico. Os diagnósticos diferenciais mais importantes são com a Síndrome de Guillain-Barré e as encefalomielites agudas disseminadas. O prognóstico depende do grau de exposição ao agente. Como há, com freqüência, envolvimento simultâneo de vias longas medulares, a recuperação é, em geral, incompleta. Além da síndrome piramidal, o acometimento do SNC na PTOF pode também se expressar pelo surgimento de dificuldades de concentração e de memorização, ansiedade, irritabilidade, descontrole emocional e cefaléia. Sintomatologia puramente psiquiátrica também tem sido descrita, embora raramente, em indivíduos submetidos à exposição crônica aos OF.

Como não há tratamento específico para a PTOF, as medidas profiláticas se revestem de maior importância. Desta forma, recomenda-se a proteção de mucosas e da pele em trabalhadores que lidem com OF. Idealmente os indivíduos que estejam expostos continuamente a estes compostos deveriam ser submetidos rotineiramente ao monitoramento da colinesterase

eritrocitária, de modo a se detectar precocemente aquelas pessoas com níveis enzimáticos de risco para complicações. Estes indivíduos devem ser afastados do contato com estes compostos até que os seus níveis de colinesterase retornem a faixas seguras. Nas intoxicações agudas por qualquer OP, as primeiras medidas objetivam diminuir a sua absorção pelo organismo. Assim, nas exposições cutâneo-mucosas procede-se à lavagem abundante das áreas expostas com água e sabão alcalino e nas ingestões acidentais faz-se lavagem gástrica.

Araújo *et al.*, (2007) em estudo sobre a neuropatia tardia induzida por organofosforados através de história clínica, em relato de sobre-exposição recente a organofosforados com efeitos agudos, provas neurológicas e exames toxicológicos e diagnóstico diferencial com outros quadros clínicos, especialmente polineuropatia alcoólica e diabetes, permitiu definir os quadros com maior probabilidade de neuropatia tardia. A prevalência de neuropatia tardia, nesse estudo, foi elevada: 12,8% de casos. Entre os fatores de risco para o desencadeamento de quadros de neuropatia tardia na amostra de trabalhadores, concluiu-se que 90% utilizavam organofosforados à base do ingrediente ativo metamidofós. Os quadros de neuropatia tardia apresentavam sintomatologia sugestiva traduzida por sinais de polineuropatia periférica simétrica, tipo sensório-motora, ascendente, atingindo na maioria das vezes os membros inferiores, sendo acompanhados de sintomas de queimação, fraqueza e, em menor grau, por ataxia e acometimento dos membros superiores. Neste estudo, uma das dificuldades para estabelecer o diagnóstico em relação ao intervalo e tempo em que ocorreu o episódio agudo ou subagudo de intoxicação por organofosforado, foram as exposições concorrentes realizadas após o episódio inicial. Como muitas manifestações clínicas eram percebidas pelos agricultores como “consequência natural” da aplicação desses agrotóxicos, em geral eles não se afastavam do processo de trabalho, saldo em situações mais críticas.

Em seis casos, a sintomatologia era característica da fase inicial (em torno de 14 a 21 dias após sobre-exposição), e em outros sete casos era típica da fase de recuperação (resultante de quadros mais severos de intoxicação, com maior lapso de tempo em relação ao episódio de intoxicação) demonstrando, ao exame físico, aumento do tônus muscular com hiperatividade dos reflexos tendinosos patelares.

Relato de caso humano de neuropatia tardia por organofosforado, afirma que esta síndrome é condição clínica incomum. Geralmente ocorre após intoxicação aguda, seguindo-se a fase de hiperestimulação colinérgica. O quadro clínico é

caracterizado por déficit motor distal nos membros inferiores associado a sintomas sensitivos. O estudo eletroneuromiográfico tem demonstrado padrão axonal motor na maioria dos casos, podendo ocorrer sinais de comprometimento do sistema nervoso central. Este estudo descreveu o caso de uma paciente de 39 anos que ingeriu organofosforado à base do ingrediente ativo Dichlorvos e, transcorridos quatorze dias da ingestão, apresentou quadro de hiperestesia associado a parestesia distal nos membros inferiores. Foi realizado eletroneuromiografia que se caracterizou por padrão compatível com polineuropatia axonal. Sinais piramidais, de aparecimento mais tardio, foram também observados nos membros inferiores. Chegou-se a conclusão que, diante do comprometimento do sistema nervoso periférico e central, o termo neuropatia tardia por organofosforado (NTOF) é mais adequado do que tão somente PTOF (VASCONCELLOS *et al.*, 2002).

Em nota clínica de caso humano de neuropatia tardia por organofosforado, foi relatado predomínio motor e simétrico, com atrofia muscular e sinais piramidais (manifestações neurotóxicas) pela inibição da esterase alvo da neuropatia. Os estudos histopatológicos mostraram uma degeneração axonal do tipo *dying back* (degeneração axonal distal retrógrada). O caso clínico apresentado era de um homem de 24 anos de idade, com uma neuropatia sensitivo-motora grave, de predomínio distal, com importante atrofia da musculatura interóssea, mão em garra e pé pendente, juntamente com um aumento dos reflexos profundos. O paciente tinha trabalhado na agricultura, na cultura do milho, desde os 14 anos, época em que iniciaram os sintomas, com uma evolução progressiva. O estudo eletroneuromiográfico mostrou uma polineuropatia periférica sensitivo-motora primariamente axonal, de predomínio motor e distal. A biópsia de nervo periférico confirmou a presença de uma axonopatia tipo *dying back*. O extenso estudo bioquímico excluiu outras causas de polineuropatia. Concluiu-se que os trabalhadores rurais expostos aos organofosforados, de forma crônica, têm um risco aumentado de desenvolver neuropatia tardia por organofosforado (NTOF). O risco aumentado de desenvolver neuropatia progressiva não está necessariamente relacionado com os antecessores de intoxicação aguda, pois a exposição crônica subletal pode fazer passar por subclínica, ou seja, sem percepção dos sintomas anticolinérgicos agudos prévios. (CAROD-ARTAL; SPECK-MARTINS, 1999).

2.2.5 Síndrome neurocomportamental ou *chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder* – *Copind*

Conforme Araújo *et al.* (2007), o termo *Copind* é usado para distinguir dos outros efeitos produzidos pelos organofosforados. O mecanismo pelo qual o dano neurológico ou neurocomportamental crônico é produzido ainda é desconhecido, mas sabe-se que não é relacionado à inibição da esterase neurótica (NTE) ou da AChE. Não existem evidências que os organofosforados diferem em sua capacidade em produzir quadros de *Copind*. Os sintomas crônicos são classificados em dois tipos de fenômenos de síndrome neurocomportamental e neurológica crônica, ocorrendo, segundo este estudo, do seguinte modo: *Copind* Tipo 1: Após episódio(s) de intoxicação aguda com organofosforados; *Copind* Tipo 2: Após exposição a longo termo, a níveis baixos (doses subclínicas) de organofosforados. A avaliação quanto aos quadros característicos de *Copind* Tipo 1, considerando os dados disponíveis na literatura, demonstrou um percentual significativo de casos de intoxicação crônica por organofosforados, que eram utilizados por 90% dos agricultores. Em 26,5% dos agricultores estudados foram encontrados casos com sintomas persistentes, com intensidade, combinação e duração viáveis de alguns meses até cinco anos. O conjunto de sintomas referidos foi cefaléia habitual, fadiga, astenia, desânimo, dificuldade de concentração, esquecimento frequente, confusão mental, insônia, nervosismo e crises de ausência. Para a certificação de que o conjunto de sintomas era possivelmente atribuído a *Copind*, foram analisadas e afastadas outras causas passíveis de desenvolver a síndrome neurocomportamental, tais como a encefalopatia alcoólica e outros distúrbios neuropsiquiátricos. Diagnosticou-se a possibilidade de haver quadros relacionados à *Copind* Tipo 2 pelo menos em duas situações clínicas, nas quais predominaram manifestações neuropsiquiátricas e neurológicas periféricas sem que tenham havido comemorativos de episódio agudo ou subagudo de contaminação e, além disso, sem história de alcoolismo ou outra condição mórbida.

A exposição a concentrações elevadas de agrotóxicos organofosforados pode produzir efeitos que persistem por vários meses e incluem súbitas alterações das funções neurocomportamentais, cognitivas e neuromusculares, sendo estas alterações descritas como uma desordem neuropsiquiátrica crônica induzida por organofosforados. Outros tipos de efeitos neurocomportamentais tardios têm sido

relatados entre pessoas expostas a baixas doses de organofosforados por prolongados períodos, pois encontraram alto nível de ansiedade em desinsetizadores, mas não em agricultores. A exposição crônica a baixas concentrações de organofosforados desencadeava uma síndrome psicológica semelhante à síndrome de fadiga crônica. Avaliações clínicas, neuropsiquiátricas e laboratoriais em fumicultores evidenciaram que a exposição crônica a baixos níveis de agrotóxicos organofosforados pode produzir sintomas neuropsiquiátricos, mesmo em níveis normais de atividade da enzima AChE, reforçando a necessidade de outros parâmetros, que não a determinação enzimática, para monitorar as consequências da exposição crônica a baixas concentrações de agrotóxicos organofosforados (ROCHA JÚNIOR *et al.*, 2004).

Falk et al. (1996) em Relatório Preliminar de Pesquisa aponta a Síndrome neurocomportamental ou *chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder - Copind* como:

“3. **Efeitos comportamentais:** Considerados como efeitos subagudos, resultantes da intoxicação aguda, ou de exposições contínuas a baixos níveis de OFs, que se acumulam através do tempo, ocasionando intoxicações leves e moderadas.

Eles se apresentam, em muitos casos, como efeitos crônicos sobre o sistema nervoso central (SNC), especialmente do tipo neurocomportamental, como insônia ou sono conturbado (com excesso de sonhos e/ou pesadelos), ansiedade, retardo de reações, dificuldade de concentração e uma variedade de sequelas psiquiátricas: apatia, irritabilidade, depressão e esquizofrenia. O grupo prevalente de sintomas compreende perda de concentração, dificuldade de raciocínio e, especialmente, falhas de memória.

Os quadros de depressão também são frequentes, conforme a Organização Mundial de Saúde.

Quadro 2 - Variáveis comportamentais que podem ser afetadas pela exposição a OF

Variável Comportamental	Prejuízo
1. Cognição (formação de símbolos)	Processamento de informações, velocidade psicomotora e memória.
2. Fala	Performance e percepção.
3. Estado emocional	Tendências aumentadas a: depressão, ansiedade e instabilidade.

Fonte: OMS, 1987.

Os experimentos realizados em animais de laboratório têm sugerido que, após uma exposição controlada, eles se tornam tolerantes aos OPs, provavelmente porque houve diminuição de receptores muscarínicos, tanto no sistema nervoso central como no periférico. Isto é resultado, possivelmente, de uma adaptação à inibição prolongada da acetilcolinesterase. A inibição prolongada e a diminuição de receptores causariam os efeitos comportamentais descritos acima.

Por outro lado, estudos experimentais e relato de casos humanos têm demonstrado que várias funções cerebrais superiores, incluindo a memória, podem ser afetadas, tanto por lesões químicas do cérebro, como pelo bloqueio da transmissão colinérgica. O envelhecimento dos indivíduos também tem importante papel neste processo, pela diminuição da densidade destes mesmos receptores.

Robert Rodnitzky, da Universidade de Iowa, em estudo epidemiológico realizado com trabalhadores expostos a organofosforados, concluiu que “a intoxicação resulta em substanciais disfunções do sistema nervoso central, incluindo ataxia, tremores, vertigens, convulsões, coma, ansiedade, confusão, irritabilidade, depressão, falhas de memória e dificuldade de concentração”. Gherson & Shaw reportam síndromes esquizofrênicas às exposições com organofosforados (FALK *et al.*, 1996, pp. 11-12).

Agrotóxicos de vários grupos, como organofosforados, carbamatos e outros, associam-se a efeitos neurológicos agudos quando em exposições em altas doses. Pode haver sequelas tanto sensitivas quanto motoras, além de déficits cognitivos transitórios ou permanentes. Exposições crônicas a baixas doses também têm sido associadas à presença de sintomas neuropsíquicos, assim como cabe destaque à possível interrelação entre exposição crônica a agrotóxicos e o desenvolvimento de doenças degenerativas do Sistema Nervoso Central (WAISSMANN, 2007).

2.2.6 Agrotóxicos organofosforados e a ototoxicidade

Hoshino *et al.* (2008, pp. 916-918), em estudo sobre a exposição ocupacional e ambiental de trabalhadores expostos aos organofosforados com o objetivo de apurar sua ototoxicidade, realizado em Teresópolis, Estado do Rio de Janeiro, revela:

“A Agência de Proteção ao Meio Ambiente americana (EPA, 1980) define agrotóxico como qualquer substância ou mistura de substâncias que tem a intenção de prevenir, destruir, matar ou repelir qualquer peste. Entre os mais utilizados na agricultura estão os agentes anticolinesterásicos como os

organofosforados, que inibem a acetilcolinesterase (AChE), que é uma enzima responsável pela destruição da atividade biológica do neurotransmissor acetilcolina (ACh). Uma vez acumulado nas terminações nervosas (ACh), a estimulação elétrica do nervo não para. Os sinais de toxicidade incluem a estimulação dos receptores muscarínicos do sistema parassimpático do sistema nervoso autônomo.

A ototoxicidade deve ser considerada e estudada como um problema de saúde pública. Existem mais de 200 substâncias que já foram citadas na literatura como ototóxicas, sendo a maioria delas não identificadas como nocivas ao homem.

Para os toxicologistas industriais, os ototóxicos compreendem todos os elementos físicos e químicos capazes de provocar danos à função auditiva. Jerger acredita que a ototoxicidade é uma reação tóxica indesejável sobre os sistemas auditivo e vestibular. A ototoxicidade pode ser definida como sendo o resultado da ação de determinadas drogas que lesionam o labirinto anterior e/ou posterior, causando perda auditiva com ou sem vertigem, náusea e instabilidade de marcha.

A perda auditiva pode ser de rápida instalação ou insidiosa e a gravidade depende da quantidade, tempo de exposição e interação com o ototóxico. Pode ocorrer durante a exposição ou meses depois e será de forma irreversível. Normalmente é uma perda bilateral simétrica, podendo ser unilateral e assimétrica. O quadro vestibular, embora muitas vezes concomitante, pode aparecer precocemente e mais intenso que o auditivo.

E, no caso específico da tonteira, encontramos várias pesquisas que relatam esta como um sintoma subjetivo de exposição ao agrotóxico.

Martin e Adams, em seu estudo, ressaltam a importância do conhecimento por parte dos profissionais da área da saúde sobre os sintomas das armas químicas e biológicas, tornando-se um instrumento para um diagnóstico rápido e preciso. O organofosforado, Por exemplo, foi caracterizado por sua atuação neurológica e sintomas não específicos como dor de cabeça e tonteira.

.....
Considerando o tempo médio de exposição aos agrotóxicos organofosforados nos trabalhadores avaliados e afastando-se os diversos fatores contribuintes ou desencadeantes para o aparecimento da tonteira, como idade, alterações metabólicas e hormonais, hábitos sociais, entre outros, os dados obtidos neste estudo sugerem que os agrotóxicos organofosforados induzem alterações do sistema vestibular e do sistema auditivo tendo sido evidenciado seu potencial neuro-ototóxico nesta população exposta.

Portanto, os efeitos dos agrotóxicos organofosforados sobre a saúde humana englobam uma variedade de sinais e sintomas, muito além da visibilidade clínica, necessitando de uma abordagem complexa da saúde, de forma a assegurar uma intervenção terapêutica e preventiva nas ações de saúde ambiental e do trabalhador no Sistema Único de Saúde, assim como na prática cotidiana dos ambulatórios e consultórios de saúde. (HOSHINO *et al.*, 2008)

2.2.7 Agrotóxicos organofosforados e a miotoxicidade

Cavaliere *et al.* (1996), em estudo sobre a miotoxicidade causada por organofosforados, sugere que este malefício decorre de insuficiência cardiorrespiratória por comprometimento do sistema nervoso autônomo. Alguns organofosforados induzem em humanos uma miopatia caracterizada por degeneração de células musculares, comprometendo a musculatura respiratória e contribuindo para a piora da função respiratória. Os organofosforados atuam inibindo as colinesterases, principalmente a acetilcolinesterase, aumentando o nível de acetilcolina nas sinapses nervosas. Alterações estruturais e funcionais observadas nos músculos esqueléticos estão relacionadas com as estruturas químicas dos organofosforados e com o tipo de músculo, sendo o diafragma o mais afetado em estudos experimentais com animais de laboratório. Necrose muscular foi encontrada em músculos diafragma e intercostais de pessoas intoxicadas pelo parathion, diazinon, triclornato e combinação de malathion e diazinon. Como a insuficiência respiratória é uma das consequências mais graves das intoxicações por organofosforados, é possível que o envolvimento dos músculos da respiração constitua agravante do distúrbio respiratório, o qual é devido à disfunção do sistema nervoso autônomo. Alguns dos compostos organofosforados induzem em animais de laboratório e em humanos, uma miopatia caracterizada por degeneração de células musculares comprometendo, sobretudo, a musculatura respiratória. Baseado no fato de que este comprometimento contribui para a piora da função respiratória, o estudo propõe um protocolo de avaliação rotineira de miotoxicidade por compostos organofosforados, através de uma bateria mínima e suficiente de colorações e reações histoquímicas para quantificação da necrose muscular. O estudo utilizou como modelo experimental grupos de ratos albinos Wistar intoxicados com o organofosforado paraoxon, com e sem antídotos (atropina ou pralidoxima). Verificou-se nos grupos tratados com paraoxon e paraoxon mais atropina, necrose de fibras musculares do diafragma, que atingia em determinadas áreas até 15% das fibras. No grupo tratado com paraoxon e paraoxon mais pralidoxima, a necrose foi mínima, evidenciando o papel mioprotetor deste último antídoto. Com relação aos antídotos, a atropina age como inibidor competitivo da colinesterase em nível dos receptores muscarínicos, porém não tem ação nos receptores nicotínicos, que são os existentes na placa motora. Isto explica o fato de que a atropina não impediu o

desenvolvimento da miopatia no diafragma e que a atropina não prevenia o desenvolvimento da miopatia mesmo com doses altas (20 mg/kg). O uso da pralidoxima imediatamente após a administração do paraoxon impediu a inibição da colinesterase plasmática e preveniu o desenvolvimento da miopatia. O uso das oximas é capaz de reativar a colinesterase por um período que varia de 24 a 36 horas após a intoxicação. No entanto, não há relatos quanto ao papel da pralidoxima como agente preventivo da miopatia no homem. A análise do músculo diafragma, corados por uma bateria mínima e suficiente de técnicas histológicas e histoquímicas, mostrou-se satisfatória, considerando-se que esta metodologia é adequada para avaliação de miotoxicidade por diferentes organofosforados, que pode ser realizada rotineiramente (CAVALIERE *et al.*, 1996).

2.2.8 Suicídios e os agrotóxicos organofosforados

É polêmica a questão se a exposição crônica de baixa intensidade aos organofosforados leva ou não a distúrbios neurocomportamentais induzindo ao suicídio. Um estudo sobre síndromes neurológicas induzidas por organofosforados e a relação com o suicídio revela:

Os comprometimentos comportamentais decorrentes de sequelas da intoxicação por OFs incluem: vigilância prejudicada, concentração diminuída, lentidão no processamento da informação e da velocidade psicomotora, déficit de memória, distúrbios linguísticos, depressão, ansiedade e irritabilidade. Os efeitos comportamentais desencadeados após uma exposição aguda a OFs não causam divergências entre os pesquisadores. A questão polêmica é se a exposição crônica de baixa intensidade leva ou não a distúrbios neurocomportamentais.

Pesquisas nessa linha (exposição crônica aos OFs) têm sido realizadas desde a década de 70. Num desses estudos, comparou-se desinsetizadores e agricultores recentemente expostos a OFs em relação ao grupo-controle (não exposto), sobre testes de personalidade, entrevista estruturada e determinação da atividade colinesterásica. Os desinsetizadores, mas não os agricultores expostos, mostraram elevada ansiedade e baixos níveis de acetilcolinesterase em relação ao grupo-controle.

Na década de 90, vários estudos realizados incluíram investigações de sequelas neuropsicológicas crônicas decorrentes da exposição ocupacional aos OFs, por meio de pesquisas de coorte em trabalhadores rurais, além de publicações alertando sobre os riscos da exposição a agrotóxicos e alguns achados psicológicos, ainda que de limitadas amostras de grupos-teste. Contudo, dados mais concretos relacionando suicídio com efeitos neurotóxicos resultantes de exposição química foram relatados por

Stallones. Outros autores apresentaram, em um artigo de revisão, as consequências da exposição aguda e crônica ao “gás dos nervos” e outros organofosforados. Mearns et al. chamaram a atenção de psicólogos aos efeitos psicológicos (déficits cognitivos e emocionais) decorrentes da exposição aos OFs.

Nota-se, portanto, uma preocupação crescente com exposição crônica aos OFs. Um estudo foi designado para determinar como crianças são expostas a altos níveis de agrotóxicos e comparadas com outras crianças não expostas, mediante análise do pó doméstico e do solo das áreas em que as crianças brincavam, ao passo que outra pesquisa verificou os efeitos nocivos (doenças respiratórias) provocadas por OFs em crianças.

A avaliação de estudos científicos é crucial para resolver a questão da exposição crônica aos OFs e os principais critérios são controles adequados, tamanho da amostra/poder estatístico, seleção parcial e desenho do estudo. Para sanar as dificuldades encontradas na realização de estudos epidemiológicos, um modelo bastante útil é o realizado em animais. Há evidência toxicológica substancial de que baixo e repetido nível de exposição a OFs pode afetar o neurodesenvolvimento e o crescimento de animais (por exemplo, efeitos neurocomportamentais, como o prejuízo sobre a performance em labirinto e na locomoção). Possíveis mecanismos para esses efeitos, incluindo o reduzido peso cerebral na prole, seriam a inibição da AChE cerebral, *down-regulation* de receptores muscarínicos e diminuição da síntese de DNA no cérebro.

No Brasil, a elevada incidência de suicídios na região da Serra Gaúcha é bastante grave e continua até os dias atuais. Os resultados de um estudo transversal sobre a saúde mental de agricultores dessa região mostraram a prevalência de morbidade psiquiátrica menor (MPM) em 37,5% dos agricultores. Em 1999, Clegg e Gemert publicaram as conclusões de um painel de toxicologistas e médicos, ocorrido em 1997, de que os “OFs não causam problemas no sistema nervoso central ou periférico, a menos que a intoxicação seja aguda e severa. A manifestação clínica de efeitos neurocomportamentais é improvável. Todas as evidências disponíveis mostram que distúrbios não ocorrem a menos que a inibição da colinesterase esteja claramente exibida”.

Em outro artigo de revisão, Candura et al. incluíram os OFs entre as substâncias químicas causadoras de uma variedade de efeitos neuropsiquiátricos originados por intoxicações aguda, crônica e suas sequelas. Uma avaliação de risco crônico da ingestão de resíduos de agrotóxicos na dieta brasileira foi conduzida por Caldas et al., de grande valor para avaliar a exposição humana. Faria et al. também publicaram estudo descritivo do processo de produção rural e da saúde na Serra Gaúcha, em que uma das principais contribuições foi soar o alarme aos problemas de saúde do trabalhador rural, entre eles, intoxicações agudas por agrotóxicos, acidentes de trabalho e morbidade psiquiátrica.

Em estudo epidemiológico relacionado a exposição a OFs e índices de neuropatia periférica crônica e anormalidades neuropsicológicas em pecuaristas e aplicadores de agrotóxicos Pilkington et al. sugeriram a ocorrência de efeitos crônicos em alguns aplicadores de agrotóxicos expostos a OFs, embora o mecanismo não esteja esclarecido. Ray e Richards publicaram artigo de revisão sobre o potencial dos OFs para os efeitos tóxicos resultantes da exposição crônica e em baixas doses. Argumentaram que os mecanismos envolvidos não são bem compreendidos, mas se OFs fossem agentes causais, isso não necessariamente ocorreria via inibição da AChE. Doses muito baixas para manifestar sinais colinérgicos produzem uma variedade de efeitos em

animais experimentais que vão da baixa capacidade de aprendizado em labirinto à lentificada condução nervosa. É provável que outras proteínas cerebrais mais sensíveis sejam alvo de tais reações.

Ainda em outro estudo, Stallone et al. teve por objetivo avaliar a associação entre praguicidas e sintomas depressivos entre a população exposta a agrotóxicos utilizados na agricultura. Esses autores concluíram que a exposição aos OFs em elevadas concentrações suficientes para causar sintomas de intoxicação (relatados pelos próprios entrevistados) associava-se a altos sintomas depressivos, independentemente de outros fatores de risco conhecidos quanto à depressão entre agricultores.

Salvi et al. encontraram sintomas neuropsiquiátricos em indivíduos cronicamente expostos aos praguicidas OFs que apresentavam níveis normais de acetilcolinesterase, evidenciando as consequências da exposição crônica aos OFs. Eles sugeriram que os indivíduos manifestaram efeitos psiquiátricos e motores não apenas quando expostos, mas também podendo se desenvolver na vigência dos sintomas extrapiramidais.

Os cientistas procuram metodologias adequadas para comprovar se a exposição crônica e em baixas concentrações causaria a síndrome neurocomportamental. Entretanto, há concordância de que tais distúrbios ocorrem após elevadas exposições, como consequência da crise colinérgica aguda. Esse fato per se já é suficiente para mostrar que existe uma relação entre suicídio e organofosforado. (grifos meus)

No Brasil, Falk et al. relacionaram altos índices de suicídios em uma população rural (Venâncio Aires, no interior do Rio Grande do Sul, em 1996) com o uso de OFs utilizados na cultura do fumo. Sete anos depois, muitas pesquisas foram realizadas, (...) Porém, nada mudou para aquela população. Suicídios continuam acontecendo.

A classificação das síndromes neurológicas ampliou-se nos últimos anos. A síndrome colinérgica aguda, resultante da inibição da AChE e do consequente acúmulo de ACh na fenda sináptica, é marcada pelos efeitos especialmente muscarínicos da ACh. A síndrome intermediária sugere originar-se do excesso de ACh sobre receptores nicotínicos, sendo compreensível que isso ocorra, uma vez que o tratamento não envolve nenhuma estratégia contra os efeitos da ACh nas junções neuromusculares em receptores nicotínicos, já que a atropina atua em receptores muscarínicos da ACh e o Contrathion® age sobre a enzima AChE, restabelecendo-a. Por outro lado, apenas alguns tipos de OFs têm acesso à enzima cerebral NTE e desencadeiam uma polineuropatia tardia (Opidn).

A síndrome neuropsiquiátrica/neurocomportamental (Copidn) é a que causa grande polêmica. Não há divergência entre os pesquisadores quanto aos efeitos comportamentais ocasionados poderem decorrer da crise colinérgica aguda. Contudo, precisam ainda ser esclarecidas dúvidas sobre se tais efeitos podem ou não resultar da exposição crônica a baixas concentrações de OFs. A hipótese de Singh e Sharma é de que, talvez, os efeitos neurocomportamentais possam ser sequelas de constantes convulsões, anóxia, falha respiratória e arritmias cardíacas sofridas pelos pacientes durante o histórico da crise colinérgica aguda. Hipótese contrária foi formulada para explicar essa síndrome, a exposição a baixas doses de OFs por um longo período.

Um estudo experimental realizado por Thiesen et al., relacionando alterações neurocomportamentais com a atividade da colinesterase,

mostrou que intoxicações com baixas doses de Propoxur podem ser dissociadas de sinais periféricos característicos da superestimulação colinérgica, mas acompanham a inibição da atividade da colinesterase cerebral. Um documento do parlamento britânico mencionou que os "OFs podem atuar em outros alvos (enzimas, receptores) no sistema nervoso central" e sugere essas interações como "o mecanismo mais provável para a explicação dos efeitos à saúde mental". Salvi et al. avançam ao concluir a possibilidade de consequências psiquiátricas e motoras por conta da exposição crônica a baixas concentrações e que estas também poderiam se desenvolver durante as manifestações extrapiramidais.

Assim, este artigo teve a pretensão de reunir os trabalhos publicados relacionando OFs com os sintomas de depressão, preenchendo uma lacuna nos livros didáticos nacionais na área e, dessa forma, encontrar algumas evidências para a alarmante condição de vida dos agricultores rurais da Serra Gaúcha. Em conclusão, tributar aos OFs o status de agente causador do elevado número de suicídios não é tão improvável; ao contrário, esse artigo mostrou que isso ocorre em outras regiões do mundo onde esses praguicidas são utilizados. Além disso, como muito se aprende com os fatos históricos, os gases de nervos empregados na guerra são a prova mais marcante da relação dos OFs com os sintomas de depressão, mesmo aqueles expostos apenas de forma crônica (ROCHA JÚNIOR *et al.*, 2004, p. 56-59).

Reportagem da *Veja* (1998) informa que o alto número de mortes por suicídios em Venâncio Aires, Estado do Rio Grande do Sul, localizado em tradicional região produtora de fumo, deve-se à intoxicação por organofosforados. Segundo os médicos, os organofosforados desencadeiam malefícios neurológicos que resultariam nos óbitos por suicídios.

Reportagem da *Galileu* (2002) dá conta que Venâncio Aires, Estado do Rio Grande do Sul, é recordista mundial de suicídios. Entre as várias correntes de especialistas gaúchos que tentam explicar a cruel estatística, uma responsabiliza os organofosforados utilizados intensivamente no cultivo do fumo, a principal atividade econômica dessa região que abastece as multinacionais do tabaco instaladas na localidade próxima de Santa Cruz do Sul. A depressão é um dos muitos malefícios que os organofosforados inalados durante a pulverização dos cultivos, podem causar ao ser humano. A tese de que os suicídios se devem aos organofosforados é sustentada por relatório apresentado à Comissão de Direitos Humanos da Assembleia Legislativa do Estado do Rio Grande do Sul. Os autores deste relatório alegam que enquanto o índice de suicídios em Venâncio Aires sobe, o de todo o Estado do Rio Grande do Sul desce. Investigando as estatísticas de suicídio, descobriu-se que a maior parte dos suicidas é constituída por agricultores. As suspeitas recaem principalmente sobre os organofosforados, pois estes compostos

são inibidores da enzima acetilcolinesterase, cuja função é degradar o neurotransmissor acetilcolina. Entre outras atribuições, a acetilcolina desempenha importante papel no controle dos estados afetivos, sendo o excesso de acetilcolina um desencadeador de efeitos neurocomportamentais, especialmente a depressão.

Segundo reportagem da Folha de S. Paulo (1996), uma onda de suicídios, que pode estar associada ao uso intensivo de um determinado grupo de agrotóxicos nas lavouras, assombra as cidades do fumo situadas no Vale do Rio Pardo, Estado do Rio Grande do Sul, e região de Arapiraca, Estado de Alagoas.

Em Venâncio Aires, Estado do Rio Grande do Sul, 21 pessoas cometeram suicídio em 95, sendo a maioria agricultores. Esse número corresponde ao coeficiente de 37,22 casos para cada 100 mil habitantes, próximo à média da Hungria, país que lidera as estatísticas mundiais de suicídio. Em outras cidades da região, onde tradicionalmente o fumo é cultivado, como Santa Cruz do Sul, Lajeado e Candelária, são registrados índices elevados de suicídios. Com base na principal hipótese do Relatório Azul, elaborado pelo Grupo Interdisciplinar de Pesquisa e Ação em Agricultura e Saúde (Gipas), de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, os organofosforados podem estar associados ao elevado número de suicídios nas cidades gaúchas produtoras de fumo. Segundo o médico João Werner Falk, professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, vários estudos toxicológicos apontam os organofosforados como degenerativos do sistema nervoso central, pois estes inibem a produção de acetilcolinesterase, além de o bloqueio dessa enzima impedir a ação sobre a acetilcolina, provocando uma espécie de “curto-circuito” nos neurônios dos seres humanos. Para Anthony Wong, médico toxicologista do Hospital das Clínicas de São Paulo, há relação entre alguns tipos de organofosforados e depressão, já que os mesmos afetam a atuação dos neurotransmissores, acelerando a atividade dos sistemas neuronais responsáveis pela depressão.

Em Arapiraca, Estado de Alagoas, pólo do cultivo do fumo, segundo investigação realizada pelo jornal Folha de S. Paulo, até meados de novembro de 1996, pelo menos 28 pessoas se suicidaram ingerindo o organofosforado Tamaron BR à base do ingrediente ativo Metamidofós. Os suicidas têm em comum o fato de trabalharem com o Tamaron BR ou pertencerem a famílias de agricultores que o aplicam nas lavouras vizinhas às suas residências. Nessa região alagoana o número

de suicídios equivale a 16 para cada 100 mil habitantes, o mesmo que o Japão e quase cinco vezes superior ao do Estado.

Vários estudos médicos relacionam a intoxicação por organofosforados com a depressão e outros distúrbios mentais. A Bayer S. A., que produz o organofosforado Tameron BR, um dos agrotóxicos usados nas lavouras de Arapiraca, decidiu retirar o produto do mercado alagoano por 15 dias, embora tenha descartado oficialmente que o agrotóxico em questão possa induzir a pessoa intoxicada ao suicídio (FOLHA DE S. PAULO, 1996).

Reportagem do Diário do Povo (2000) denunciou o crescente número de suicídios na Região Sudoeste do Estado do Paraná. O comandante do 3º Batalhão da Polícia Militar, Major Ivo Patrício Bandalize, informou na ocasião que o índice de suicídios nessa região é um dos maiores do Paraná, sendo que a maioria deles ocorre na área rural, especificando a depressão como um dos motivos para os suicídios. O psicólogo Valmir Dalla Costa disse também, na ocasião, que o índice de suicídios nessa região sempre foi muito alto e se tornou até tema de estudos feitos por ele próprio e outros colegas de profissão, citando também a depressão profunda como um dos motivos para os suicídios (DIÁRIO DO POVO, 2000).

Delgado e Paumgarten (2004), em estudo sobre intoxicações e uso de agrotóxicos por agricultores de Paty do Alferes, Estado do Rio de Janeiro, verificaram que em mais da metade dos casos (51%, em que os agricultores identificaram os agrotóxicos que usavam quando “passaram mal”), foram citados organofosforados da classe toxicológica I. Particularmente preocupante é o uso frequente dos inseticidas organofosforados Metamidofós e Vamidotion, já que estes compostos são bem absorvidos por via dérmica e 92% dos agricultores relataram que não usam qualquer tipo de equipamento de proteção individual quando preparam e aplicam agrotóxicos. Este estudo aponta ser provável que a exposição ocupacional aos organofosforados seja importante na região estudada e que, após análise dos dados apresentados neste trabalho, alguns aspectos tornaram-se evidentes como, por exemplo, o uso intenso de agrotóxicos organofosforados e a falta de utilização de equipamentos de proteção individual (EPI) pelos agricultores que preparam e aplicam estes compostos químicos.

Pires (2005) constatou que as intoxicações por agrotóxicos na microrregião de Dourados, Estado do Mato Grosso do Sul, no período entre 1992 e 2002, indicaram que os organofosforados foram responsáveis por 34.3% dos casos e,

também, foram os mais utilizados nas tentativas de suicídio, levando ao maior número de óbitos, seja por exposição involuntária (intoxicação) ou voluntária (suicídio). Dentre os agrotóxicos organofosforados, os de ingrediente ativo metamidofós foram responsáveis pela maioria dos registros das intoxicações e tentativas de suicídio, representando, em média, 29% das ocorrências reportadas aos inseticidas. Os organofosforados foram a principal classe de agrotóxicos envolvidos nas ocorrências de intoxicações involuntárias e voluntárias, confirmando estudos conduzidos em vários países. Este estudo apurou que as intoxicações pela exposição involuntária podem refletir uma falta de conhecimento dos riscos dos agrotóxicos à saúde, o uso predominante dos organofosforados na tentativa de suicídio reflete, paradoxalmente, um conhecimento real da toxicidade aguda destes compostos. Os organofosforados inibem a enzima acetilcolinesterase, responsável pela hidrólise da acetilcolina, bloqueando um acúmulo deste neurotransmissor nos terminais nervosos e causando estimulação e subsequente bloqueio dos receptores nicotínicos com efeitos no sistema nervoso, ocasionando diversos sintomas agudos. Causam também efeitos neurológicos retardados após exposições agudas e crônicas. A exposição crônica aos organofosforados pode levar ao desenvolvimento de sintomas de depressão, um fator importante nos suicídios.

Estudo com produtores de algodão egípcios mostrou que a exposição aos organofosforados está associada à deficiência das funções neurológicas ligadas ao comportamento, bem como a prejuízos da capacidade de abstração verbal, atenção e memória. Atividades que envolveram o uso desses agrotóxicos estavam associadas ao risco de letalidades como consequência de desordens mentais, principalmente em mulheres. Foi correlacionada em dois municípios da Serra Gaúcha a prevalência de transtornos psiquiátricos menores com a incidência de casos de intoxicação aguda provocadas pela exposição aos organofosforados (PIRES, 2005 apud FARAHAT *et al.*, 2003, apud WIJNGAARDEN, 2003, apud FARIAS *et al.*, 2000).

Reportagem do Jornal Zero Hora (1999) divulgou que a Agência de Proteção do Meio Ambiente (EPA) dos Estados Unidos da América (EUA), impôs restrições ao uso de dois agrotóxicos organofosforados nos EUA: o Paration Metílico e o Azinfos Metílico. Segundo a Cable News Network (CNN), a restrição estaria ligada à desconfiança de que os organofosforados em questão possam provocar danos ao cérebro e ao sistema nervoso, especialmente de crianças (ZERO HORA, 1999).

2.2.9 Intoxicação e morbidade psiquiátrica associados aos organofosforados em áreas rurais

Soares *et al.* (2003), em estudo sobre a caracterização do processo do trabalho rural envolvendo nove municípios do Estado de Minas Gerais, onde foram considerados os indicadores sócio-demográficos, a estrutura agrária dos estabelecimentos rurais, práticas de trabalho relacionadas ao uso de agrotóxicos e a intoxicação associada ao seu uso, diagnosticou que em relação as culturas da região, o organofosforado Tamaron BR à base do ingrediente ativo Metamidofós é o mais utilizado, ou seja, 530 dos 1.064 entrevistados admitiram o seu uso. A pesquisa também indicou que 71% trabalhadores rurais informaram o uso de organofosforados, 9% de carbamatos, 19% de outros grupos químicos, e 1% sequer sabiam qual era o agrotóxico utilizado. O estudo indicou que cerca de 50% dos entrevistados se encontravam ao menos moderadamente intoxicados, diagnosticando uma proporção alarmante de trabalhadores rurais intoxicados, em termos de atividade da colinesterase sanguínea. A variável “cita um ou mais organofosforados ou carbamatos como agrotóxicos principais” que, segundo este trabalho, mostrou-se como importante fator de risco para a intoxicação por agrotóxicos. Descobriu-se também que entre os indivíduos que não citaram os organofosforados ou carbamatos como agrotóxicos principais, 46,5% dos pesquisados estavam com nível de colinesterase indicando a intoxicação por organofosforados ou carbamatos, implicando um uso secundário por parte dos trabalhadores rurais, levando à conclusão que esses não possuem pleno conhecimento do tipo de agrotóxico que estão utilizando. Os resultados encontrados em 1.064 trabalhadores rurais de nove municípios mineiros evidenciaram o alto grau de riscos e agravos à saúde a que estão sujeitos aqueles em contato com agrotóxicos, sobretudo os organofosforados, e destacou “a necessidade de que a informação sobre os riscos do uso inadequado de agrotóxicos seja adequadamente incorporada a políticas públicas de prevenção e saúde do trabalhador rural”.

Faria *et al.* (1999), em estudo transversal (estudo epidemiológico no qual fator e efeito são observados num mesmo momento histórico) sobre a saúde mental de agricultores da Serra Gaúcha, no Estado do Rio Grande do Sul, indicou que a intoxicação por agrotóxicos apresentou uma forte associação com transtornos psiquiátricos menores e tem mostrado sequelas neuropsicológicas persistentes em

peças que tiveram intoxicações agudas moderadas e graves por organofosforados, ao mesmo tempo em que se apuraram escassas evidências conclusivas sobre efeitos psicológicos de longo prazo de exposições crônicas aos agrotóxicos. O fato de 75% dos casos de intoxicação ter ocorrido mais de seis meses antes da data desse estudo transversal fez com que Faria et. al. chegasse à conclusão que esta informação [escassas evidências conclusivas sobre efeitos psicológicos de longo prazo de exposições crônicas aos agrotóxicos] apresenta problemas ligados ao viés de memória e, devido às limitações de temporalidade do delineamento, não foi possível definir a direcionalidade da associação, porém, a plausibilidade de ambas às condições, ou seja, intoxicações por agrotóxicos e transtornos psiquiátricos são causa e/ou efeito quando associadas.

A forte associação de intoxicação aguda por agrotóxicos com morbidade psiquiátrica indicou a necessidade de novos estudos com “delineamento apropriado que indique sua direcionalidade e investigue os mecanismos envolvidos na associação”, além de justificar a abordagem conjunta de ambos os problemas pelos serviços de saúde, bem como urgentes medidas devem ser adotadas visando à redução das intoxicações agudas por agrotóxicos (FARIA *et al.*, 1999).

2.3 INGREDIENTE ATIVO ORGANOFOSFORADO METAMIDOFÓS

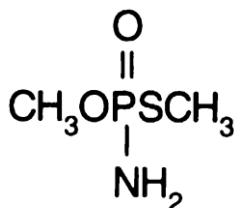
2.3.1 Índice monográfico

O índice monográfico M10 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o ingrediente ativo Metamidofós, mantido até janeiro de 2010 para fins de programas de monitoramento de resíduos de agrotóxicos nos alimentos, por força de Consulta Pública nº 89, de 27 de novembro de 2009, D.O.U de 30 de novembro de 2009 (BRASIL, 2010), descreve:

ÍNDICE MONOGRÁFICO	NOME
M10	METAMIDOFÓS

M10 – Metamidofós

- a) Ingrediente ativo ou nome comum: METAMIDOFÓS (metamidophos)
 b) Sinonímia: Fósforo-amino-tioato-0,S-dimetílico
 c) N° CAS: 10265-92-6
 d) Nome químico: 0,S-dimethyl phosphoramidothiate
 e) Fórmula bruta: C₂H₈NO₂PS
 f) Formula estrutural (...)



- g) Grupo químico: Organofosforado
 h) Classe toxicológica: Classe I
 j) Uso agrícola: autorizado conforme indicado.
 Modalidade de emprego: aplicação foliar nas culturas de algodão, amendoim, batata, feijão, soja, tomate (*) e trigo.

Culturas	Modalidade de Emprego (Aplicação)	LMR (mg/kg)	Intervalo de Segurança
Algodão	Foliar	0,05	21 dias
Amendoim	Foliar	0,1	21 dias
Batata	Foliar	0,1	21 dias
Feijão	Foliar	0,01	21 dias
Soja	Foliar	0,01	23 dias
Tomate	Foliar	0,5	21 dias
Trigo	Foliar	0,1	21 dias

(*) Uso autorizado somente para tomate rasteiro, com fins industriais.
 OBS.: Para todas as culturas o uso deverá ser exclusivamente via trator, pivô central ou aérea.

l) Ingestão Diária Aceitável (IDA) = 0,004 mg/kg p. c.

m) Reavaliação estabelecida pelas Resoluções n° 06 e n° 07, de 14/10/99 e concluída em abril de 2002. (BRASIL, 2009)

2.3.2 Classificação toxicológica

Os organofosforados Metafos e Stron, ambos à base do ingrediente ativo Metamidofós na concentração de 600 g/L, são comercializados na condição de classe toxicológica I, que corresponde à faixa colorida nos respectivos rótulos de cor vermelha, significando serem extremamente tóxicos. Os organofosforados Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Rivat e Tamaron BR, todos também à base do ingrediente

ativo Metamidofós na concentração de 600 g/L, são comercializados na condição de classe toxicológica II, que correspondente à faixa colorida nos respectivos rótulos de cor amarela, significando serem altamente tóxicos (PARANÁ, 2009, p. 11-20-27-30-31), conforme o quadro 1.

Devem ser considerados, para a classificação toxicológica de um agrotóxico, os aspectos toxicológicos envolvendo o seu ingrediente ativo e os demais componentes (os chamados “ingredientes inertes”) da sua formulação comercial. Isso pode explicar as classes toxicológicas distintas considerando que os agrotóxicos em questão possuem em comum o mesmo ingrediente ativo Metamidofós na mesma concentração. A monografia M10 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) considera o ingrediente ativo Metamidofós (item h) como “Classe Toxicológica: Classe I” (BRASIL, 2009).

Marcas Comerciais	Usos	IA	Concentração (g/L)	CT	Grupo Químico	Formulação
Metafós	I e A	Metamidofós	600	I	Organofosforado	CS
Stron	I e A	Metamidofós	600	I	Organofosforado	CS
Dinafós	I	Metamidofós	600	II	Organofosforado	CS
Metamidofós Fersol 600	I e A	Metamidofós	600	II	Organofosforado	CS
Rivat	I e A	Metamidofós	600	II	Organofosforado	CS
Tamaron BR	I e A	Metamidofós	600	II	Organofosforado	CS

QUADRO 1 - ESPECIFICAÇÕES DAS PRINCIPAIS FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS COMERCIALIZADOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO¹ (PARANÁ, 2009).

I: Inseticida; A: Acaricida; IA: ingrediente ativo; CT: Classe Toxicológica; CS: Concentrado Solúvel

¹ Com base na Lista de Agrotóxicos Aptos para Comércio e Uso no Paraná da Secretaria da Agricultura e do Abastecimento do Estado do Paraná (Seab), Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária (Defis), Setor de Cadastramento de Agrotóxicos (Seca).

3 METODOLOGIA

3.1 LEVANTAMENTO DA QUANTIDADE DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS COMERCIALIZADA NA REGIÃO POLÍTICO-ADMINISTRATIVA DA SECRETARIA DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO DO ESTADO DO PARANÁ, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, PATO BRANCO-PR

A Secretaria da Agricultura e do Abastecimento do Estado do Paraná (Seab), através do Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária (Defis) e da Divisão da Fiscalização de Insumos e Serviços Agrícolas (DFI), exige que as pessoas físicas ou jurídicas que comercializam agrotóxicos em território paranaense promovam o registro como comerciante de agrotóxicos, conforme dispõe a Lei Federal nº 7.802, de 11 de julho de 1989, art. 4º (BRASIL, 2009); o Decreto Federal nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002, art. 37 (BRASIL, 2009); a Lei Estadual nº 7.827, de 29 de dezembro de 1983, art. 9 (PARANÁ, 1997, p. 3) e o Decreto Estadual nº 3.876, de 20 de setembro de 1984, art. 7º (PARANÁ, 1997, p. 9-10).

Além do registro em questão, as pessoas físicas e jurídicas que comercializam agrotóxicos no Estado do Paraná são obrigadas a manter a disposição da Seab/Defis/DFI um sistema de controle que possibilite apurar, entre outras informações, as quantidades comercializadas de agrotóxicos, conforme dispõe o Decreto Federal nº 4.074/02, art. 42, inc. I (BRASIL, 2009), bem como devem encaminhar trimestralmente para a Seab/Defis/DFI planilhas eletrônicas contendo as quantidades de agrotóxicos comercializadas aos agricultores, utilizando-se do aplicativo Office Excel® 2007 registrado pela Microsoft®, até o 10º dia do primeiro trimestre subsequente, conforme dispõe a Lei Estadual 7.827/83, art. 9, § 2º (PARANÁ, 1997, p. 3) e o Decreto Estadual nº 3.876/84, art. 21, nº 8 (PARANÁ, 1997, p. 17),

A quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas, bem como, sua evolução, durante os anos de 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009, com ênfase nos organofosforados e no Metamidofós, foram possíveis graças às informações encaminhadas por todos os comerciantes de agrotóxicos registrados na região da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, região político-administrativa que compreende os municípios de Bom Sucesso do Sul, Chopinzinho, Clevelândia,

Coronel Domingos Soares, Coronel Vivida, Honório Serpa, Itapejara do Oeste, Mangueirinha, Mariópolis, Sulina, Palmas, Pato Branco, São João, Saudade do Iguaçu e Vitorino.

O Defis/DFI da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, não dispõe de metodologia oficial que permita identificar e quantificar o percentual dos agrotóxicos que são efetivamente usados nessa região. Assim sendo, considerando a ausência de metodologia adequada que pudesse adequadamente correlacionar a quantidade comercializada com a quantidade consumida, assume-se no presente trabalho que toda a quantidade comercializada foi usada nessa região. Todas as correlações estatísticas feitas, portanto, foram realizadas de acordo com esse pressuposto.

3.2 LEVANTAMENTO DAS ÁREAS CULTIVADAS PELAS PRINCIPAIS CULTURAS NA REGIÃO POLÍTICO-ADMINISTRATIVA DA SECRETARIA DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO DO ESTADO DO PARANÁ, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, PATO BRANCO-PR

Foi efetuado levantamento, entre as safras agrícolas de 2004/2005, 2005/2006, 2006/2007, 2007/2008 e 2008/2009, das áreas cultivadas nessa região, com base dos dados oficiais da Seab, Departamento de Economia Rural (Deral), Núcleo Regional de Pato Branco, com o objetivo de correlacionar a quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas com a evolução das áreas cultivadas com soja, trigo, feijão, amendoim e batata, as quais registradas para o ingrediente ativo Metamidofós. Da mesma forma, com relação às áreas cultivadas com cevada, azevém, tritcale, aveia e milho, as quais não registradas para o ingrediente Metamidofós, porém, eventualmente registradas para alvo de outros inseticidas e/ou acaricidas organofosforados ou não.

3.3 METODOLOGIA ESTATÍSTICA E CORRELAÇÃO

A metodologia estatística e correlação foram efetuadas mediante o levantamento da evolução da quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas, durante os anos de 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009, bem como,

mediantes a evolução das áreas cultivadas pelas principais culturas, durante as safras agrícolas do mesmo período.

As marcas comerciais dos inseticidas e/ou acaricidas foram separadas em grupos químicos e, dentro destes, foi dada atenção especial aos organofosforados e ao ingrediente ativo Metamidofós.

As tabelas, cálculos e gráficos foram feitos utilizando-se do aplicativo Office Excel® 2007 registrado pela Microsoft®.

3.3.1 Correlação

A relação entre variáveis quantitativas pode ser medida através da correlação entre elas. O valor da correlação varia entre -1 (correlação negativa perfeita) e $+1$ (correlação positiva perfeita), passando por 0 (ausência de correlação). Uma correlação negativa significa que, quando uma variável aumenta, a outra tende a diminuir. No caso de uma correlação positiva, ambas as variáveis tendem a aumentar ou diminuir ao mesmo tempo. O que este teste faz, após calcular a correlação, é testar se esta é diferente de zero, ou seja, se existe a correlação.

O cálculo da correlação é feito através da equação: $r_{XY} = \frac{S_{XY}}{S_X S_Y}$ onde:

$$\left\{ \begin{array}{l} X \text{ é uma variável referente a um banco de dados;} \\ Y \text{ é outra variável referente a um mesmo banco de dados;} \\ S_X \text{ é o desvio padrão da variável X;} \\ S_Y \text{ é o desvio padrão da variável Y;} \end{array} \right.$$

$S_{XY} = \frac{\sum (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{n-1}$ é a covariância entre duas variáveis X e Y.

Além do cálculo da correlação em si, é necessário testar se a correlação calculada é estatisticamente significativa, ou seja, testar as hipóteses:

$$\left\{ \begin{array}{l} H_0: r = 0 \text{ - Não há correlação entre as variáveis.} \\ H_1: r \neq 0 \text{ - Há correlação entre as variáveis.} \end{array} \right.$$

Testa-se aqui a probabilidade de a correlação entre duas variáveis ser diferente de zero, utilizando-se a equação: $T = r \cdot \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$, onde T possui uma distribuição t de Student com $(n-2)$ graus de liberdade. As correlações que

apresentaram probabilidade de ocorrência menores que 5% (0,05) foram consideradas estatisticamente significativas.

3.4 LEVANTAMENTO DA QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO POLÍTICO-ADMINISTRATIVA DA SECRETARIA DE ESTADO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO DO PARANÁ, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, E OS REGISTROS DE INTOXICAÇÕES DO SISTEMA DE EPIDEMIOLOGIA OFICIAL DO ESTADO DO PARANÁ

Diante da necessidade de correlacionar o comércio de inseticidas e/ou acaricidas e aliar o mesmo com os aspectos toxicológicos, foram levantados os casos registrados de intoxicação por agrotóxicos, durante os anos de 2005, 2006, 2007 e 2008, pela Secretaria da Saúde do Estado do Paraná (Sesa), 7ª Regional de Saúde, Pato Branco-PR, Superintendência de Vigilância em Saúde, Divisão de Zoonoses e Intoxicações.

Foi também levantada a quantidade comercializada, bem como, a sua evolução, envolvendo todos os tipos de agrotóxicos (herbicidas, inseticidas, fungicidas, adjuvantes, espalhantes e outros), durante os anos de 2005, 2006, 2007 e 2008, com base nos dados oficiais da Seab/Defis/DFI, Núcleo Regional de Pato Branco, considerando a necessidade de correlacionar o número de casos de intoxicações apurados pela Sesa, 7ª Regional de Saúde, com a quantidade comercializada de agrotóxicos.

3.5 ANÁLISE, DESCRIÇÃO E COMPARAÇÃO DOS DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA CONTIDOS NAS BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600 E RIVAT, APROVADAS PELO ÓRGÃO FEDERAL COMPETENTE

Foi feita a análise, descrição e comparação das informações toxicológicas dos dados relativos à proteção da saúde humana das bulas dos organofosforados

inseticidas e/ou acaricidas Tamaron BR, Stron, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafos e Rivat de ingrediente ativo Metamidofós – aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) –, que reportam os mecanismos de ação, absorção e excreção, efeitos agudos e crônicos e sintomatologia de alarme para o homem.

3.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE A CONSULTA PÚBLICA Nº 89, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2009, DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) – REGULAMENTO TÉCNICO PARA O INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS EM DECORRÊNCIA DA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO MESMO

Foi feita a análise da proposta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Consulta Pública nº 89, de 27 de novembro de 2009, D. O. U de 30 de novembro de 2009, que concedeu o prazo de 30 (trinta) dias para a apresentação de críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico para o ingrediente ativo organofosforado Metamidofós.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS

Durante o ano de 2005, os inseticidas e/ou acaricidas organofosforados representaram 50,5% (191.955 quilos ou litros) da quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas; em 2006, 59,9% (303.158 quilos ou litros); em 2007, 55,6% (340.506 quilos ou litros); em 2008, 61,3% (420.729 quilos ou litros) e em 2009, 56,4% (386.607 quilos ou litros) totalizando nesse período, 1.642.955 (um milhão, seiscentos e quarenta e dois mil, novecentos e cinquenta e cinco) quilos ou litros. Durante o mesmo período, os agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas dos demais grupos químicos representaram 49,5% (188.135 quilos ou litros) da quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas. Em 2006, 40,1% (202.950 quilos ou litros); em 2007, 44,4% (271.591 quilos ou litros); em 2008, 38,7% (265.805 quilos ou litros) e em 2009, 43,6% (298.405 quilos ou litros) totalizando, durante esses anos, a quantidade de 1.226.886 (um milhão, duzentos e vinte e seis mil, oitocentos e oitenta e seis) quilos ou litros (PARANÁ, 2010), conforme é demonstrado no quadro 2 (p. 56).

A evolução (em porcentagem), entre 2005 a 2009, da quantidade comercializada do grupo químico dos organofosforados, bem como, dos demais grupos químicos de inseticidas e/ou acaricidas é demonstrada no gráfico 1 a seguir.

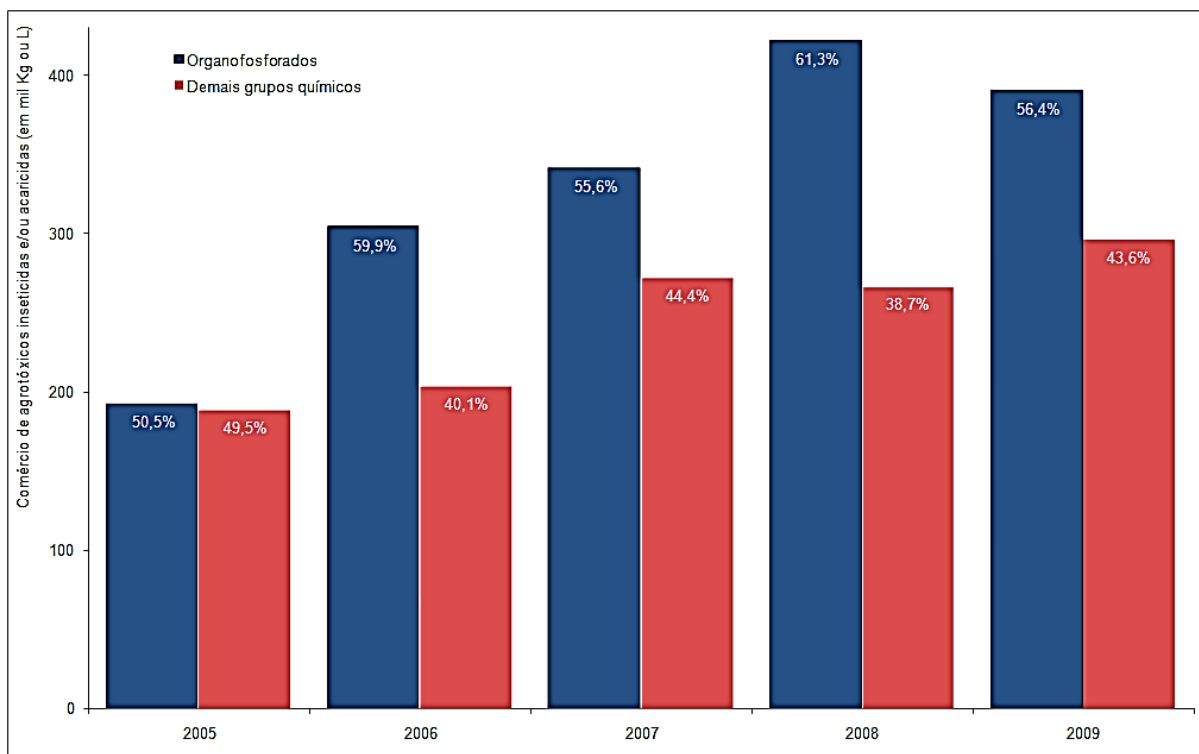


GRÁFICO 1 - EVOLUÇÃO, ENTRE 2005 A 2009, DA QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE ORGANÓFOSFORADOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, BEM COMO, DA QUANTIDADE DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DOS DEMAIS GRUPOS QUÍMICOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

A quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas (grupo químico dos organofosforados e dos demais grupos químicos), entre 2005 a 2009, totalizou 2.869.841 quilos ou litros (PARANÁ, 2010).

Chama atenção a quantidade comercializada de inseticidas biológicos que, no período apurado, somou apenas 2.550 quilos e litros (PARANÁ, 2010).

A quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas no período, distribuídas entre os grupos químicos, é demonstrada no quadro 2 (p. 56) e no gráfico 2 (p. 57).

QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARIDADAS											
GRUPOS QUÍMICOS	Anos										TOTAL
	2005		2006		2007		2008		2009		
	Quilos e litros										
	Quant.	%	Quant.	%	Quant.	%	Quant.	%	Quant.	%	
Agrotóxicos organofosforados inseticidas e/ou acaricidas											
Organofosforado	191.955	50,5	303.158	59,9	340.506	55,6	420.729	61,3	386.607	56,4	1.642.955
SUBTOTAL	191.955		303.158		340.506		420.729		386.607		1.642.955
Outros grupos químicos de agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas											
Ciclodienoclorado	41.941	11,0	42.222	8,3	54.009	8,8	50.088	7,3	92.633	13,5	280.893
Metilcarbamato de Oxima	21.683	5,7	44.235	8,7	50.982	8,3	50.129	7,3	41.001	6,0	208.030
Piretróide	35.577	9,4	35.194	7,0	42.520	6,9	34.708	5,1	48.143	7,0	196.142
Benzoiluréia	8.795	2,3	16.297	3,2	29.115	4,8	29.826	4,3	15.560	2,3	99.593
Hidrocarbonetos Alifáticos	16.040	4,2	14.840	2,9	19.752	3,2	8.560	1,2	15.685	2,3	74.877
Piretróide + Neonicotinóide	2.344	0,6	12.268	2,4	19.480	3,2	23.811	3,5	26.196	3,8	84.099
Pirazol	22.978	6,0	12.296	2,4	8.980	1,5	7.352	1,1	6.168	0,9	57.774
Metilcarbamato de Benzoiluréia	17.537	4,6	4.982	1,0	7.677	1,3	7.841	1,1	5.563	0,8	43.600
Organofosforado + Benzoiluréia	625	0,2	5.153	1,0	10.834	1,8	11.118	1,6	11.329	1,7	39.059
Neonicotinóide	5.739	1,5	5.791	1,1	6.391	1,0	8.063	1,2	8.258	1,2	34.242
Metilcarbamato de Oxima + Neonicotinóide	0.0	0,0	0.0	0,0	7.701	1,3	17.478	2,5	10.973	1,6	36.152
Sulfonamias Fluoroalifáticas	4.608	1,2	8.158	1,6	5.418	0,9	5.595	0,8	2.705	0,4	26.484
Outros Grupos Químicos ¹	5.535	1,5	236	0,0	2.691	0,4	4.072	0,6	3.244	0,5	15.778
Organofosforado + Piretróide	566	0,1	449	0,1	3.293	0,5	5.850	0,9	6.209	0,9	16.367
Diacilhidrazina	2.113	0,6	442	0,1	1.178	0,2	1.029	0,1	2.486	0,4	7.248
Avermectina	1.519	0,4	99	0,0	111	0,0	248	0,0	2.021	0,3	3.998
Biológico	535	0,1	288	0,1	1.459	0,2	37	0,0	231	0,0	2.550
SUBTOTAL	188.135	49,5	202.950	40,1	271.591	44,4	265.805	38,7	298.405	43,6	1.226.886
TOTAL	380.090	100,0	506.108	100,0	612.097	100,0	686.534	100,0	685.012	100,0	2.869.841

QUADRO 2 - QUANTIDADE OFICIALMENTE COMERCIALIZADA, ENTRE 2005 A 2009, DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DISTRIBUÍDA ENTRE OS GRUPOS QUÍMICOS (PARANÁ, 2010).

¹ Ácido Dioxo-ciclohexanocarboxílico, Alifático Halogenado, Análogo do Pirazol, Cetoenol, Espinosina, Eter Difenílico, Fipronil, Feniltiuréia, Inorgânico Precursor da Fosfina, Metilcarbamato de Naftila, Metilcarbamato de Oxima, Neonicotinóide + Triazol, Oxidiazina, Piretróide + Benzoiluréia, Piridazinona, Tiadiazinona, Tiocarbamato, Sulfluramida e Triazinamina.

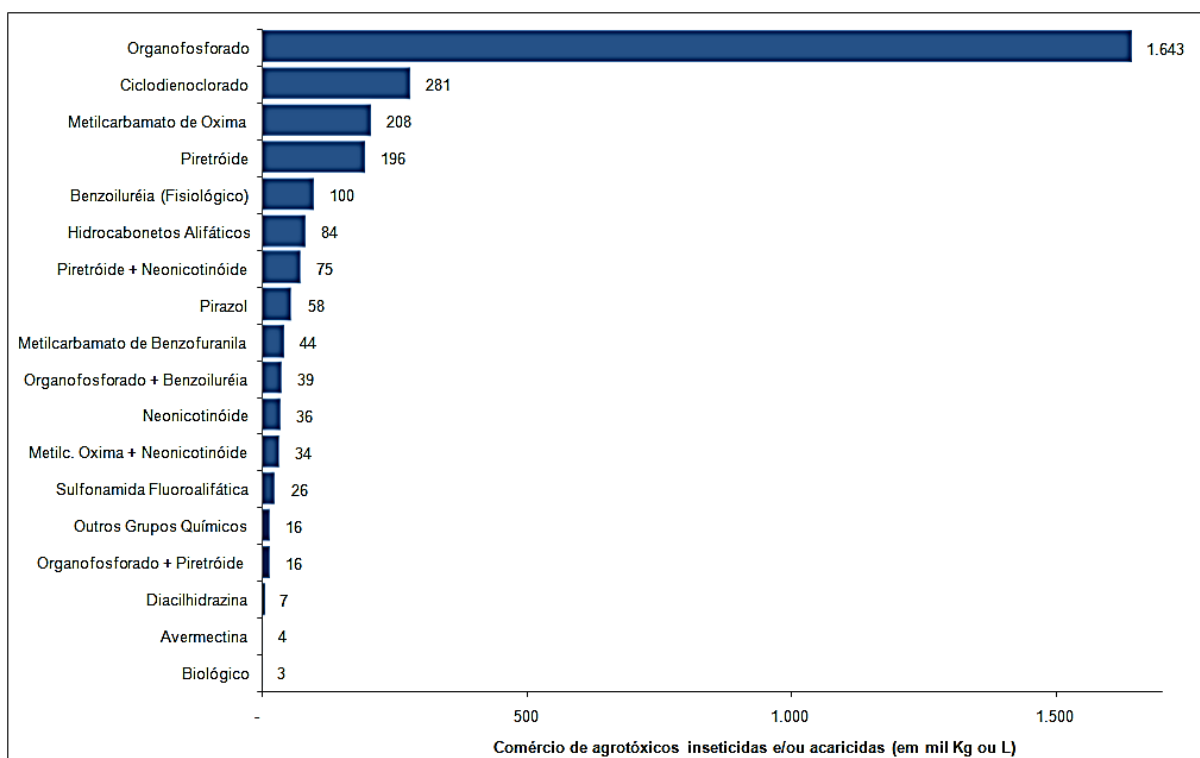


GRÁFICO 2 - QUANTIDADE COMERCIALIZADA, ENTRE 2005 A 2009, DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DISTRIBUÍDA ENTRE OS GRUPOS QUÍMICOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

4.1.1 Quantidade comercializada nos anos de 2005 a 2009 de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas de ingrediente ativo Metamidofós

A quantidade comercializada de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas de ingrediente ativo Metamidofós passou de 62,7% (120.396 litros) em 2005 para 82,0% (316.960 litros) em 2009, enquanto a participação dos inseticidas e/ou acaricidas dos demais grupos químicos decresceu de 37,3% para 18,0% (PARANÁ, 2010).

A evolução da quantidade comercializada de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós e de outros organofosforados de outros ingredientes ativos, entre 2005 a 2009, é demonstrada no quadro 3 (p. 58).

INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS ORGANOFOSFORADOS (OFs) INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS E DEMAIS INGREDIENTES ATIVOS											
OFs	Anos – Quantidades em Kg ou L										Total
	2005		2006		2007		2008		2009		
	Quant.	%	Quant.	%	Quant.	%	Quant.	%	Quant.	%	
Metamidofós	120.396	62,7	221.925	73,2	259.693	76,3	344.130	81,8	316.960	82,0	1.263.104
Outros OFs	71.559	37,3	81.233	26,8	80.813	23,7	76.599	18,2	69.647	18,0	379.851
Total de OFs	191.955	100,0	303.158	100,0	340.506	100,0	420.729	100,0	386.607	100,0	1.642.955

QUADRO 3 - QUANTIDADE COMERCIALIZADA, ENTRE 2005 A 2009, DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS E DEMAIS ORGANOFOSFORADOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

A evolução (em porcentagem), entre os anos de 2005 a 2009, da quantidade comercializada de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós, bem como, da quantidade comercializada de organofosforados dos demais ingredientes ativos, é demonstrada no gráfico 3 (p. 59).

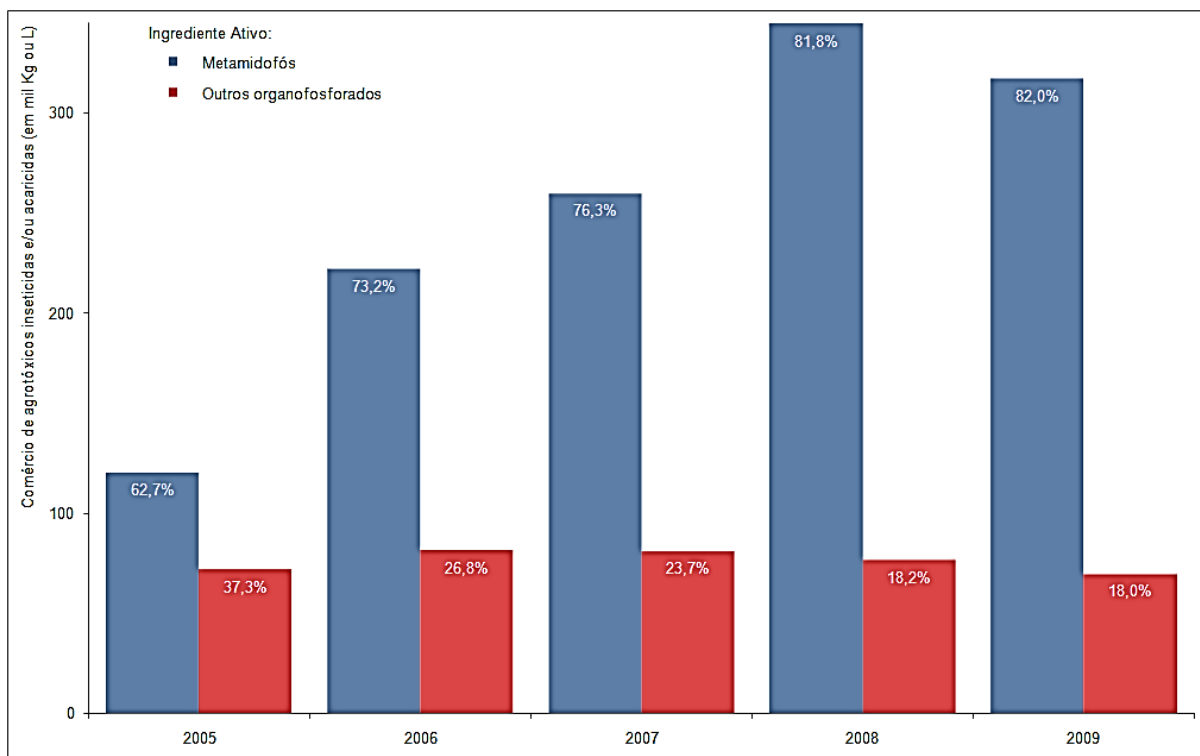


GRÁFICO 3 - EVOLUÇÃO, ENTRE 2005 A 2009, DA QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS¹ E DOS ORGANOFOSFORADOS DOS DEMAIS INGREDIENTES ATIVOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

4.1.2 Quantidade comercializada entre os anos de e 2005 a 2009 das principais marcas comerciais de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas de ingrediente ativo Metamidofós

A quantidade comercializada, entre os anos de 2005 e 2009, das principais marcas comerciais de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós (Tameron BR, Stron, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafos e Rivat) foi de 1.263.104 litros.

¹ As proporções apenas mostram a relação entre as quantidades comercializadas de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós para os outros ingredientes ativos organofosforados dentro de cada ano. É possível observar que de 2008 para 2009, houve diminuição do consumo dos organofosforados (de 420 mil para 386 mil litros), e isso se traduz no tamanho da barra.

Destaca-se o organofosforado Taron BR (Metamidofós, 600 g/L), responsável por 542.822 litros (42,97%) da quantidade comercializada de Metamidofós, conforme é demonstrado no quadro 4.

ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS (600 g/L) Quantidades oficialmente comercializadas e conseqüentemente consumidas (em litros)							
Marcas Comerciais	Anos					Total	%
	2005	2006	2007	2008	2009		
Taron BR	56.089	93.383	115.937	110.071	167.342	542.822	42,97
Stron	36.559	58.010	90.436	54.717	45.416	285.138	22,57
Metamidofós Fersol 600	7.854	15.562	18.912	51.465	63.919	157.712	12,48
Dinafós	4.445	25.111	14.117	62.726	27.175	133.574	10,57
Rivat	0.0	2.140	8.008	52.741	9.835	72.724	5,7
Metafós	15.449	27.719	12.283	12.410	3.273	71.134	5,6
TOTAIS	120.396	221.925	259.693	344.130	316.960	1.263.104	100,0

QUADRO 4 - QUANTIDADE COMERCIALIZADA, ENTRE 2005 A 2009, DAS PRINCIPAIS MARCAS COMERCIAIS DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

A quantidade comercializada, entre 2005 a 2009, de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós apresentou uma evolução muito significativa (163%), ou seja, de 120.396 litros em 2005 para 316.960 litros em 2009 (PARANÁ, 2010). Por outro lado, no mesmo período levantado, a quantidade de organofosforados dos demais ingredientes ativos, apresentou um declínio (2,7%), ou seja, 71.559 litros em 2005 para 69.647 litros em 2009 (PARANÁ, 2010), conforme é demonstrado no gráfico 4 (p. 61).

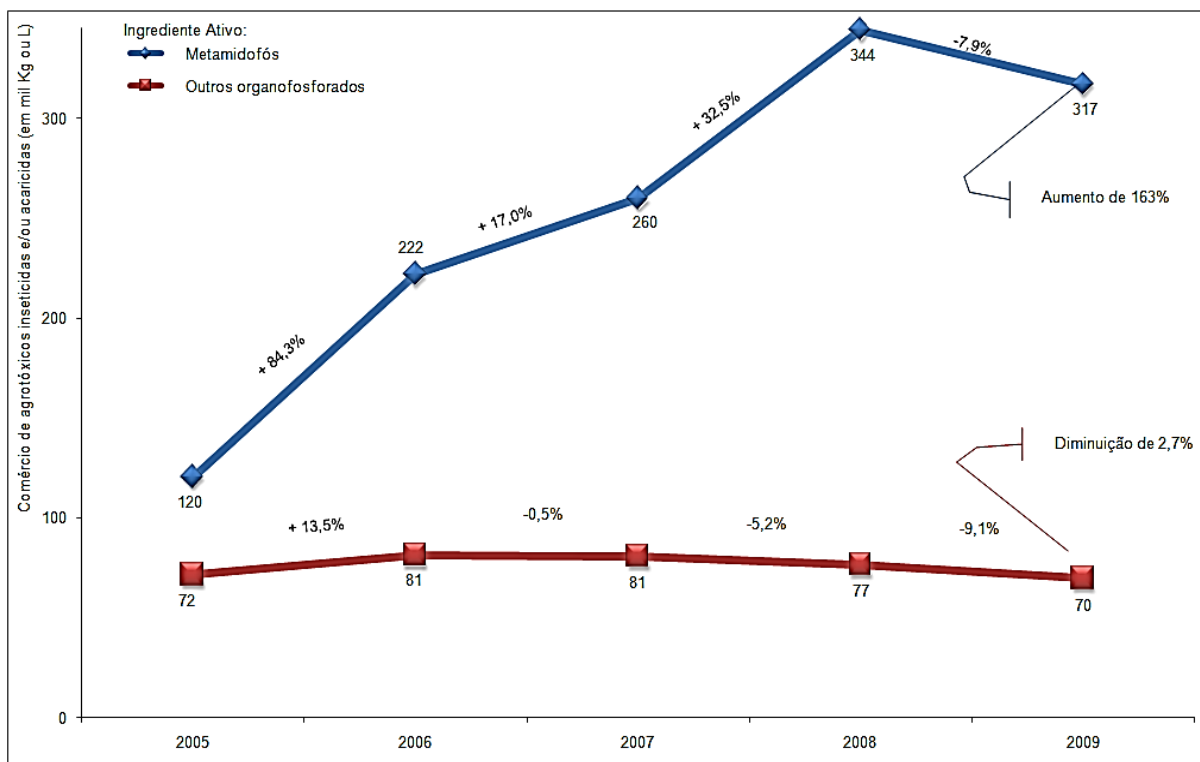


GRÁFICO 4 - EVOLUÇÃO, ENTRE 2005 A 2009, DAS QUANTIDADES COMERCIALIZADAS DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS E DAS QUANTIDADES PERTENCENTES AOS DEMAIS ORGANOFOSFORADOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

Entre 2005 a 2009 houve uma evolução (80,2%) na quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas, ou seja, passou de 380.090 litros em 2005 para 685.012 litros em 2009, apresentando um declínio (-7,4%) de 2008 para 2009 (PARANÁ, 2010). Durante o mesmo período levantado, houve uma evolução (103%) na quantidade comercializada de organofosforados que passou de 191.955 litros em 2005 para 386.607 litros em 2009, porém, apresentando um declínio (-0,2%) de 2008 para 2009 (PARANÁ, 2010).

O declínio (-7,4%) apurado na quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas, provavelmente, é resultante do aumento da quantidade comercializada de inseticidas do grupo químico dos ciclodienoclorados, cuja quantidade de 50.088 litros comercializados em 2008 passou para 92.966 litros em 2009 (PARANÁ, 2010), conforme é demonstrado no gráfico 5 (p. 62).

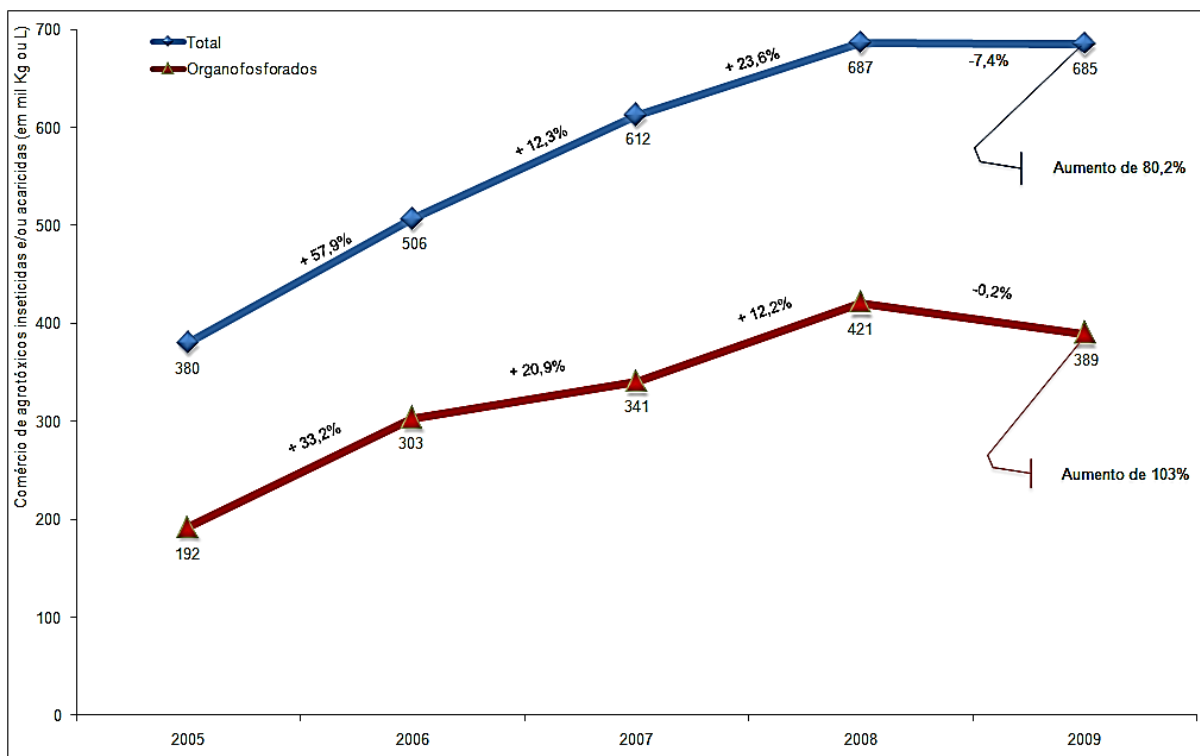


GRÁFICO 5 - EVOLUÇÃO, ENTRE 2005 A 2009, DA QUANTIDADE TOTAL COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU AÇARICIDAS, BEM COMO, DE ORGANOFOSFORADOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

4.2 ÁREAS CULTIVADAS NA REGIÃO POLÍTICO-ADMINISTRATIVA DA SECRETARIA DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO DO ESTADO DO PARANÁ, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, PATO BRANCO-PR

4.2.1 Áreas cultivadas pelas principais culturas (soja, trigo, feijão, amendoim e batata) registradas para o ingrediente ativo organofosforado Metamidofós

As áreas cultivadas de soja, feijão, trigo, amendoim e batata da água, entre as safras agrícolas de 2004/2005, 2005/2006, 2006/2007, 2007/2008 e 2008/2009, registradas para o Metamidofós (PARANÁ, 2010), conforme é demonstrado no quadro 5 (p. 63)

CULTURAS	SAFRAS				
	2004/2005	2005/2006	2006/2007	2007/2008	2008/2009
	Áreas cultivadas (em hectares)				
SOJA NORMAL	221.240	208.770	234.620	234.640	243.010
SOJA SAFRINHA	11.550	14.000	23.830	12.380	10.950
FEIJÃO DA SECA	9.360	800	14.100	27.070	35.650
FEIJÃO DAS ÁGUAS	5.100	9.600	18.440	9.290	15.670
TRIGO	41.560	28.450	47.860	71.850	87.000
AMENDOIM	63	59	65	67	70
BATATA DA ÁGUA	2	1	1	1	1

QUADRO 5 - ÁREAS DAS CULTURAS REGISTRADAS PARA O METAMIDOFÓS (TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT), ENTRE AS SAFRAS AGRÍCOLAS DE 2004/2005 A 2008/2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

4.2.2 Demais áreas cultivadas pelas principais culturas (cevada, azevém, triticales, aveia e milho) na região, não registradas para o ingrediente ativo organofosforado Metamidofós, porém, eventualmente registradas para outros agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas organofosforados ou não

As áreas cultivadas de cevada, azevém, triticales, aveia e milho na região, entre as safras agrícolas de 2004/2005, 2005/2006, 2006/2007, 2007/2008 e 2008/2009, não registradas para o ingrediente ativo organofosforado Metamidofós, porém, eventualmente registradas para outros inseticidas e/ou acaricidas organofosforados ou não, são demonstradas no quadro 6 (PARANÁ, 2010).

CULTURAS	SAFRAS				
	2004/2005	2005/2006	2006/2007	2007/2008	2008/2009
	Áreas cultivadas (em hectares)				
CEVADA	3.270	3.162	8.035	2.361	2.332
AZEVÉM	2.920	2.110	2.650	1.600	2.410
TRITICALE	2.540	1.285	2.390	1.940	900
AVEIA	8.300	9.265	11.350	4.850	7.550
MILHO	98.000	100.180	68.250	76.450	75.850
MILHO SAFRINHA	2.250	1.000	2.260	1.920	1.365

QUADRO 6 - ÁREAS DAS CULTURAS CULTIVADAS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, NÃO REGISTRADAS PARA OS PRINCIPAIS AGROTÓXICOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS, PORÉM, EVENTUALMENTE REGISTRADAS PARA OUTROS ORGANOFOSFORADOS OU NÃO, ENTRE AS SAFRAS AGRÍCOLAS DE 2004/2005 A 2008/2009 (PARANÁ, 2010).

Todas as culturas citadas neste item não são registradas para o Metamidofós, porém, eventualmente podem estar registradas para outros inseticidas e/ou acaricidas organofosforados ou não, supondo que a cultura do milho é o principal alvo de registro.

4.2.3 Principais marcas comerciais de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas de ingrediente ativo Metamidofós e respectivos registros para as culturas de amendoim, batata, feijão, soja e trigo

As principais marcas comerciais comercializadas de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós na região da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, conforme o quadro 4 (p. 60), são o Tamaron BR, Stron, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafos e Rivat, todos com 600 g/L nas respectivas composições.

Os agrotóxicos supracitados são registrados para serem utilizados como inseticidas e/ou acaricidas nas culturas da soja, feijão, trigo, tomate, amendoim e batata, as quais cultivadas essa região, conforme é demonstrado no quadro 7.

MARCAS COMERCIAIS (I. A. METAMIDOFÓS*)	CULTURAS REGISTRADAS (USO) ¹				
	Amendoim	Batata	Feijão	Soja	Trigo
TAMARON BR	X	X	X	X	X
STRON	X	X	X	X	X
DINAFÓS			X	X	
METAMIDOFÓS FERSOL 600	X	X	X	X	
METAFOS	X	X	X	X	
RIVAT	X	X	X	X	X

* Todos os agrotóxicos na concentração de 600 g/L de Metamidofós.

QUADRO 7 - PRINCIPAIS MARCAS COMERCIAIS DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS COMERCIALIZADAS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, BEM COMO, RESPECTIVAS CULTURAS REGISTRADAS PARA O MESMO NOS ÓRGÃOS COMPETENTES.

¹ Com base nas informações (instruções de uso) contidas nas respectivas bulas registradas nos órgãos competentes.

4.3 METODOLOGIA ESTATÍSTICA E CORRELAÇÃO

4.3.1 Correlação entre variáveis

A correlação entre variáveis mostra se existe algum padrão de comportamento que as afetam mutuamente, podendo ou não haver relação de causa e efeito entre as mesmas. A comprovação de relação de causa e efeito entre duas variáveis pode ser feita de duas formas:

- a) Uma prévia revisão da literatura que já a comprove em função da experimentação ou experiência técnica;
- b) A realização de experimentação agrônômica através de estudos de caso, delineamentos experimentais, entre outros aspectos, objetivando sua comprovação estatística.

Uma correlação não pode ser avaliada apenas pelo seu valor, mas também deve ser testada estatisticamente para descartar os efeitos da aleatoriedade sobre os dados.

Assim sendo, os dados, para análise da correlação do presente trabalho, foram divididos entre:

- a) Dados temporais: ano;
- b) Dados das áreas cultivadas com as principais culturas da região em questão: amendoim, aveia, azevém, batata, cevada, feijão das águas, feijão da seca, milho, milho safrinha, soja, soja safrinha, trigo e triticale;
- c) Dados envolvendo a quantidade comercializada inseticidas e/ou acaricidas: total comercializado de inseticidas e/ou acaricidas; total comercializado de inseticidas e/ou acaricidas do grupo químico dos organofosforados; total comercializado de inseticidas e/ou acaricidas dos demais grupos químicos; total comercializado de inseticidas e/ou acaricidas do grupo químico organofosforado de ingrediente ativo Metamidofós.

A correlação entre variáveis é apresentada na figura 23 (p. 132).

A análise da correlação significativa com a variável *ano* indica que todas apresentaram correlação positiva, ou seja, conforme os anos passam (o período aferido foi entre os anos de 2005 e 2009), há aumento comprovado da área plantada

do feijão da seca e do trigo, conforme mostram as figuras 1 e 2 (p. 67), bem como, do comércio e consequente consumo de inseticidas e/ou acaricidas, conforme figura 3 (p. 68); dos organofosforados, conforme figura 4 (p. 68); dos inseticidas e/ou acaricidas dos demais grupos químicos, conforme figura 5 (p. 69), e dos organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós, conforme figura 6 (p. 69).

As figuras 1 e 2 (p. 67) mostram um claro aumento da área cultivada para as culturas de feijão e do trigo no decorrer entre os anos de 2005 e 2009. Esse aumento é importante para compreender as outras análises estatísticas feitas adiante.

As figuras 3 (p. 68), 4 (p. 68) e 6 (p. 69) mostram um claro aumento do comércio de inseticidas e/ou acaricidas, em geral, ao longo dos anos estudados. Nota-se que houve correlação positiva entre o tempo e o comércio de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas, mas, dentro dos organofosforados, só houve correlação positiva para o Metamidofós, sendo este o mais representativo do seu grupo em termos de quantidade comercializada.

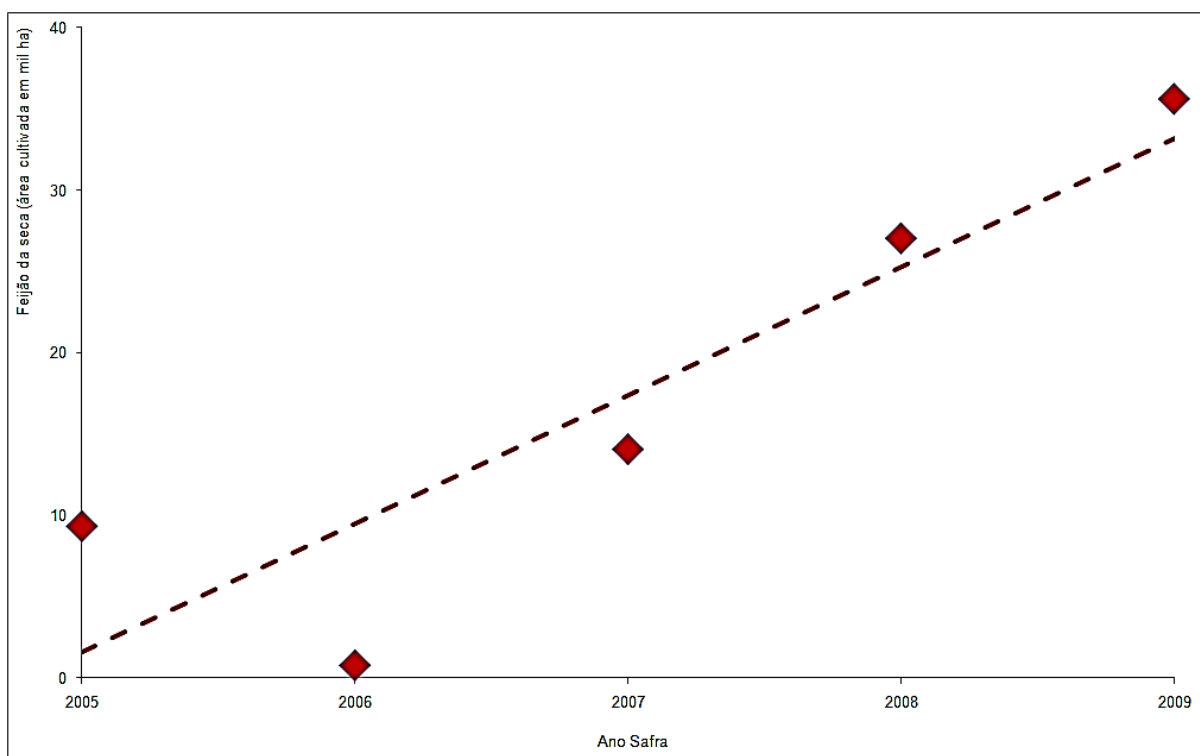


FIGURA 1 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS ANO SAFRA E ÁREA CULTIVADA DE FEIJÃO DA SECA NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

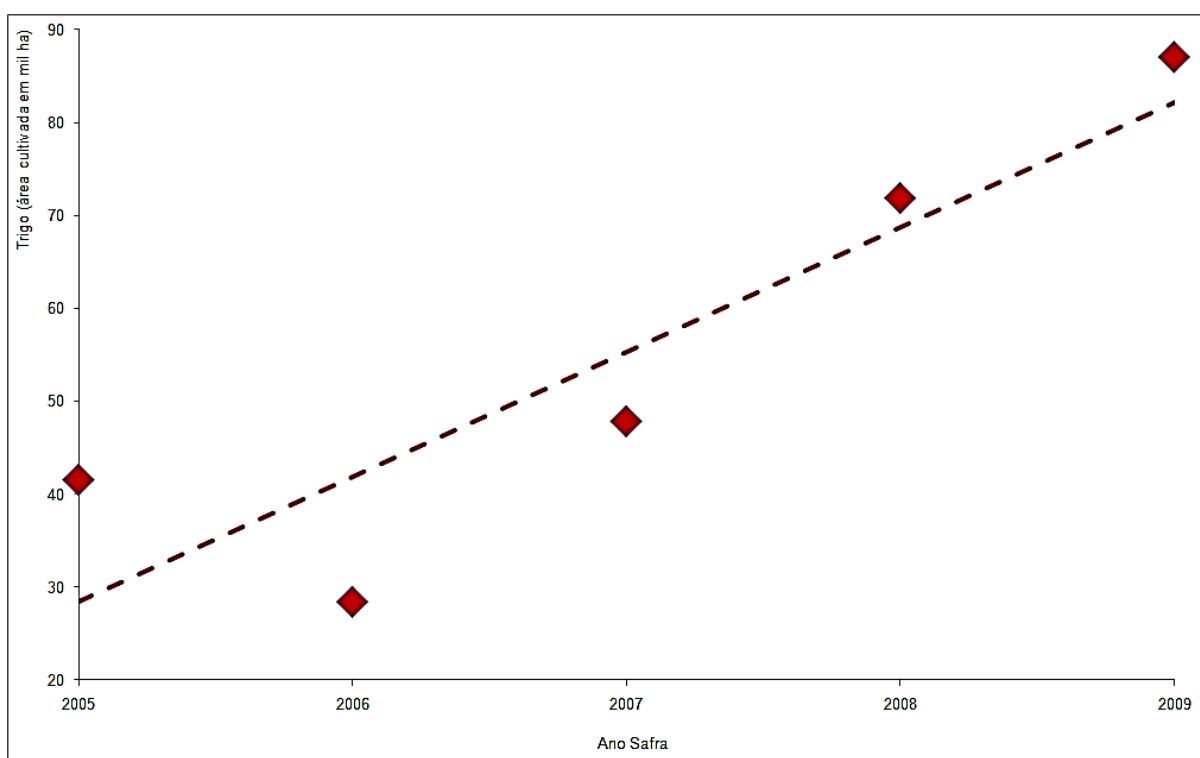


FIGURA 2 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS ANO SAFRA E ÁREA CULTIVADA DE TRIGO NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

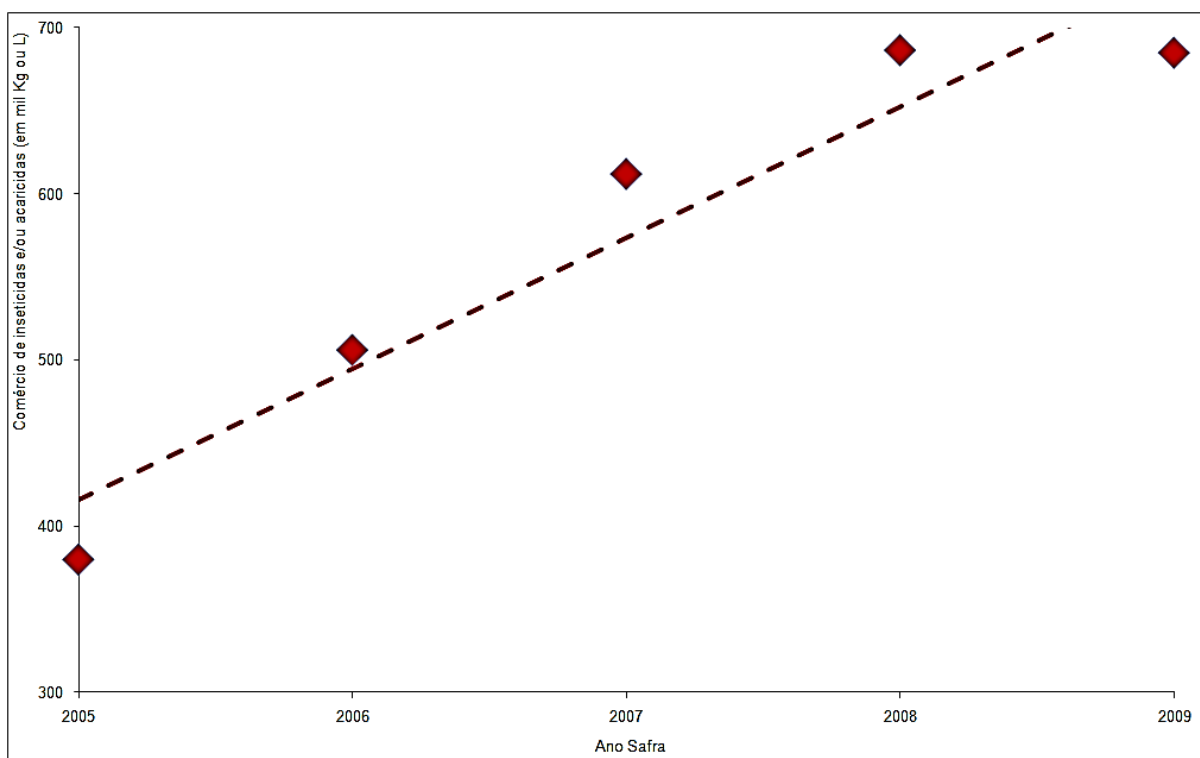


FIGURA 3 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS ANO SAFRA E COMÉRCIO DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

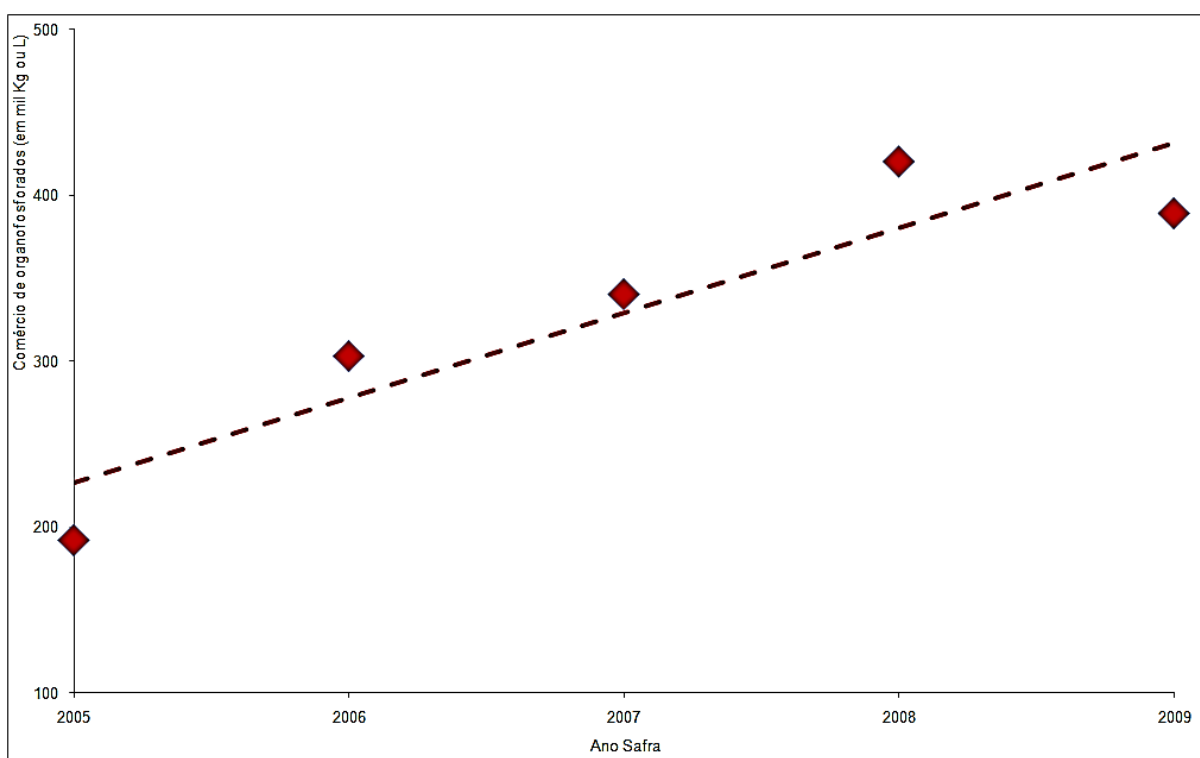


FIGURA 4 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS ANO SAFRA E COMÉRCIO DE ORGANOFOSFORADOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

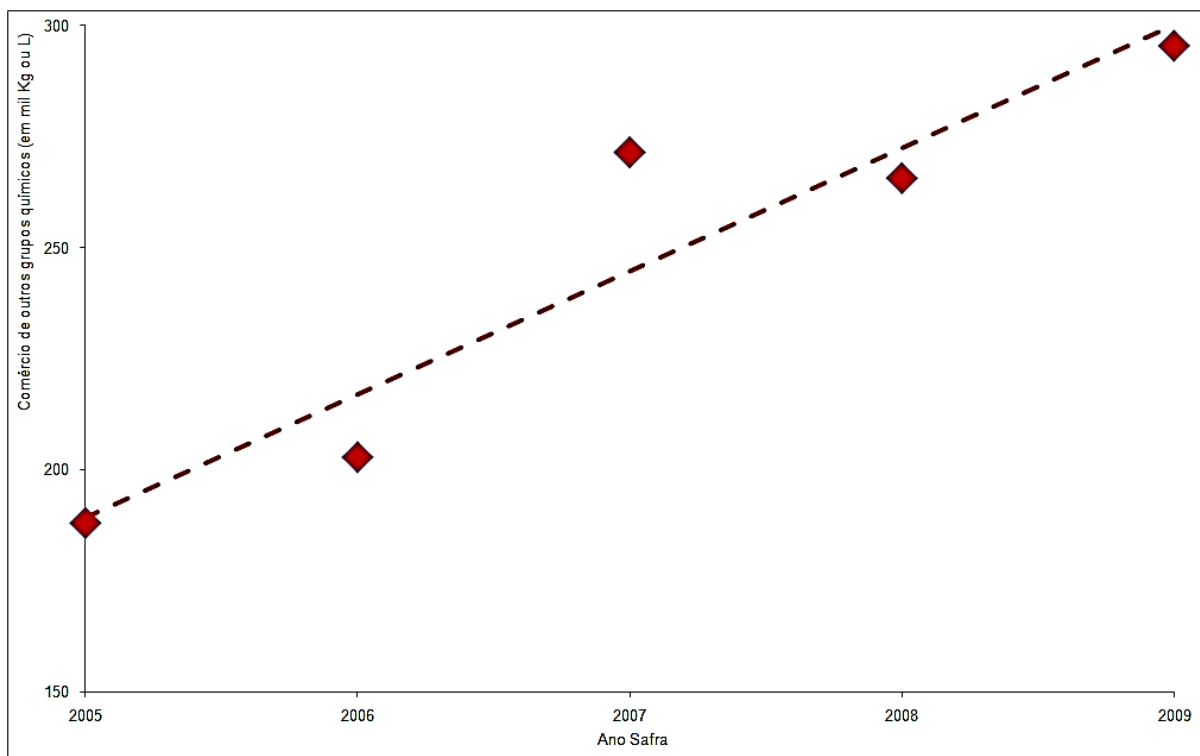


FIGURA 5 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS ANO SAFRA E COMÉRCIO DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE OUTROS GRUPOS QUÍMICOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

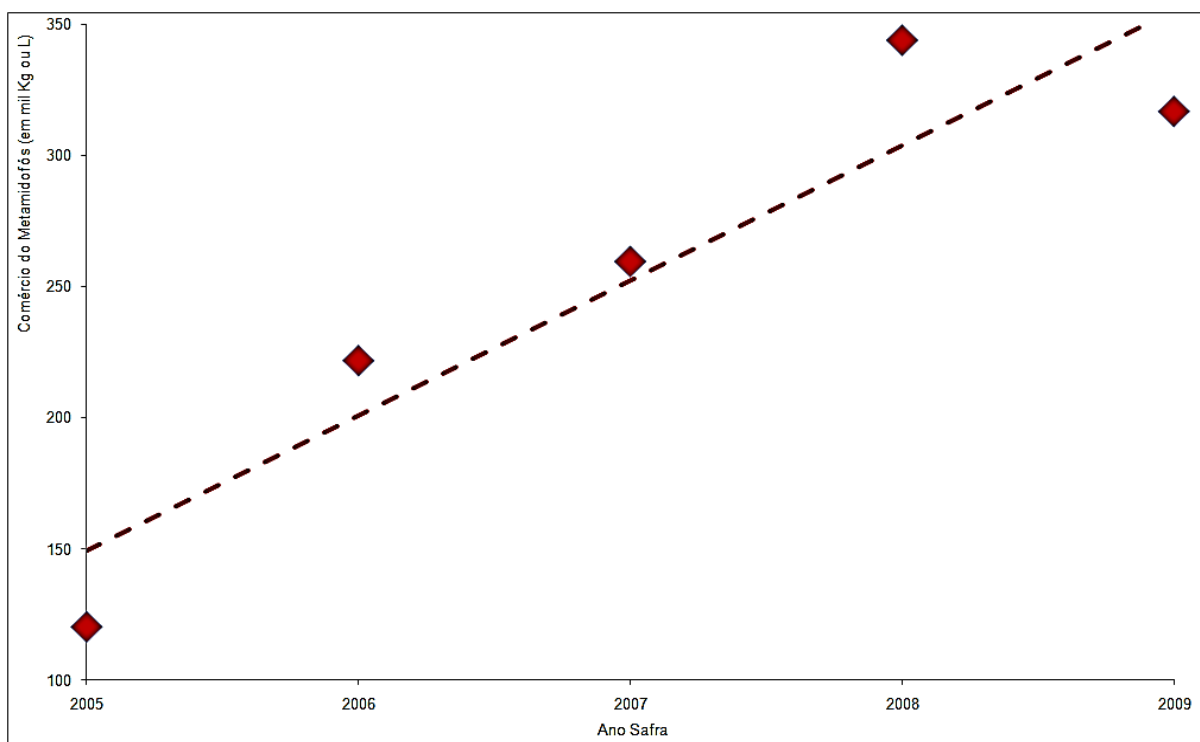


FIGURA 6 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS ANO SAFRA E COMÉRCIO DE ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

4.3.2 Correlações estatisticamente significativas entre os agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas comercializados

Analisando os inseticidas e/ou acaricidas que resultaram em correlações estatisticamente significativas, observa-se que o total desses agrotóxicos comercializados, correlaciona-se positivamente com os organofosforados, com o Metamidofós e com os demais grupos químicos de inseticidas e/ou acaricidas, ou seja, praticamente todos os inseticidas e/ou acaricidas estão contribuindo para o aumento do comércio de forma generalizada.

A figura 7 (p. 72) mostra que todos os inseticidas e/ou acaricidas contribuem para o aumento da comercialização em geral, porém, o grupo químico dos organofosforados possui uma correlação maior. Pode-se observar isso pela inclinação da linha de tendência incorporada ao gráfico representativo da figura. Os organofosforados apresentaram uma correlação de 98,26% com a quantidade total comercializada de inseticidas e/ou acaricidas.

Quanto aos organofosforados, como já era esperado, houve correlação significativa com o Metamidofós (99,88%), ou seja, o aumento do comércio dos organofosforados está sendo explicado quase que exclusivamente pelo aumento do comércio de agrotóxicos à base de Metamidofós, conforme mostra a figura 8 (p. 73), o que é muito preocupante, considerando-se a questão do monitoramento e Manejo Integrado de Pragas (MIP), especialmente o MIP-soja.

Agrotóxicos à base de Metamidofós possuem amplo espectro de ação, atingindo os inimigos naturais das pragas alvos, o que implica num rápido ressurgimento das mesmas, implicando um círculo vicioso. Não é sem causa, portando, que a figura 9 (p. 74) indica que o ingrediente ativo inseticida e/ou acaricida mais importante comercializado na região político-administrativa da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, é justamente o Metamidofós.

Em sendo os organofosforados os mais significativos no aumento da quantidade comercializada, importa saber qual é o ingrediente ativo mais importante dentro do grupo químico dos organofosforados. Fica evidenciado, com base nos dados apurados, que é o ingrediente ativo Metamidofós, apresentando quase que uma “reta perfeita” na linha de tendência, além de sua inclinação aproximar-se de 45°, indicando uma correlação positiva perfeita de 100%.

O ingrediente ativo Metamidofós apresentou uma correlação de 99,88% com a variável *inseticidas e/ou acaricidas organofosforados*. Não sem causa a correlação entre o Metamidofós e o comércio total de inseticidas e/ou acaricidas foi de 98,5%.

Considerando as conclusões da análise de correlação: o Metamidofós é o ingrediente ativo organofosforado mais importante no aumento do comércio inseticidas e/ou acaricidas na região da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco.

Verifica-se que o comércio de inseticidas e/ou acaricidas do grupo químico dos organofosforados teve um significativo aumento proporcional (de 50 para 60%) durante 2005 a 2009.

Dentre os organofosforados, como já visto, o ingrediente ativo mais importante é o Metamidofós, que representava pouco mais de 60% dos organofosforados comercializados em 2005 para mais de 80% nos anos de 2008 e 2009.

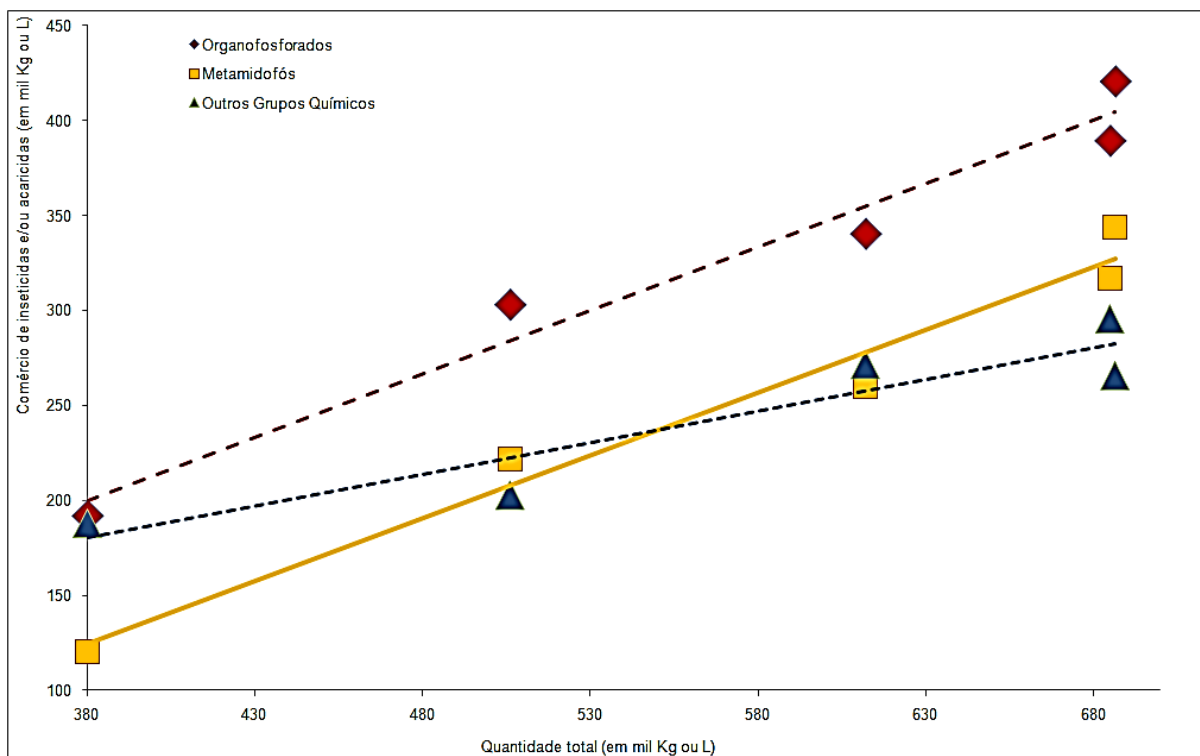


FIGURA 7 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS QUANTIDADE TOTAL COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS E QUANTIDADE DE ORGANOFOSFORADOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS E INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE OUTROS GRUPOS QUÍMICOS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

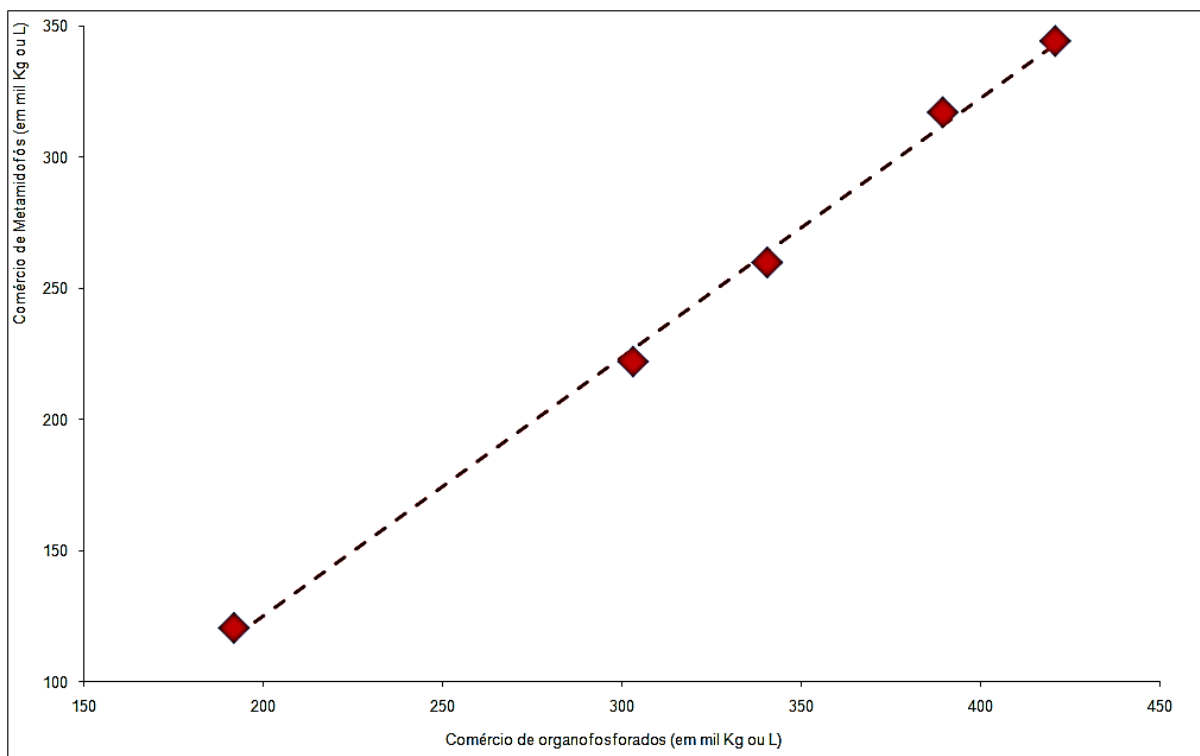


FIGURA 8 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS *COMÉRCIO DE ORGANOFOSFORADOS* E *COMÉRCIO DE ORGANOFOSFORADO DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS* NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

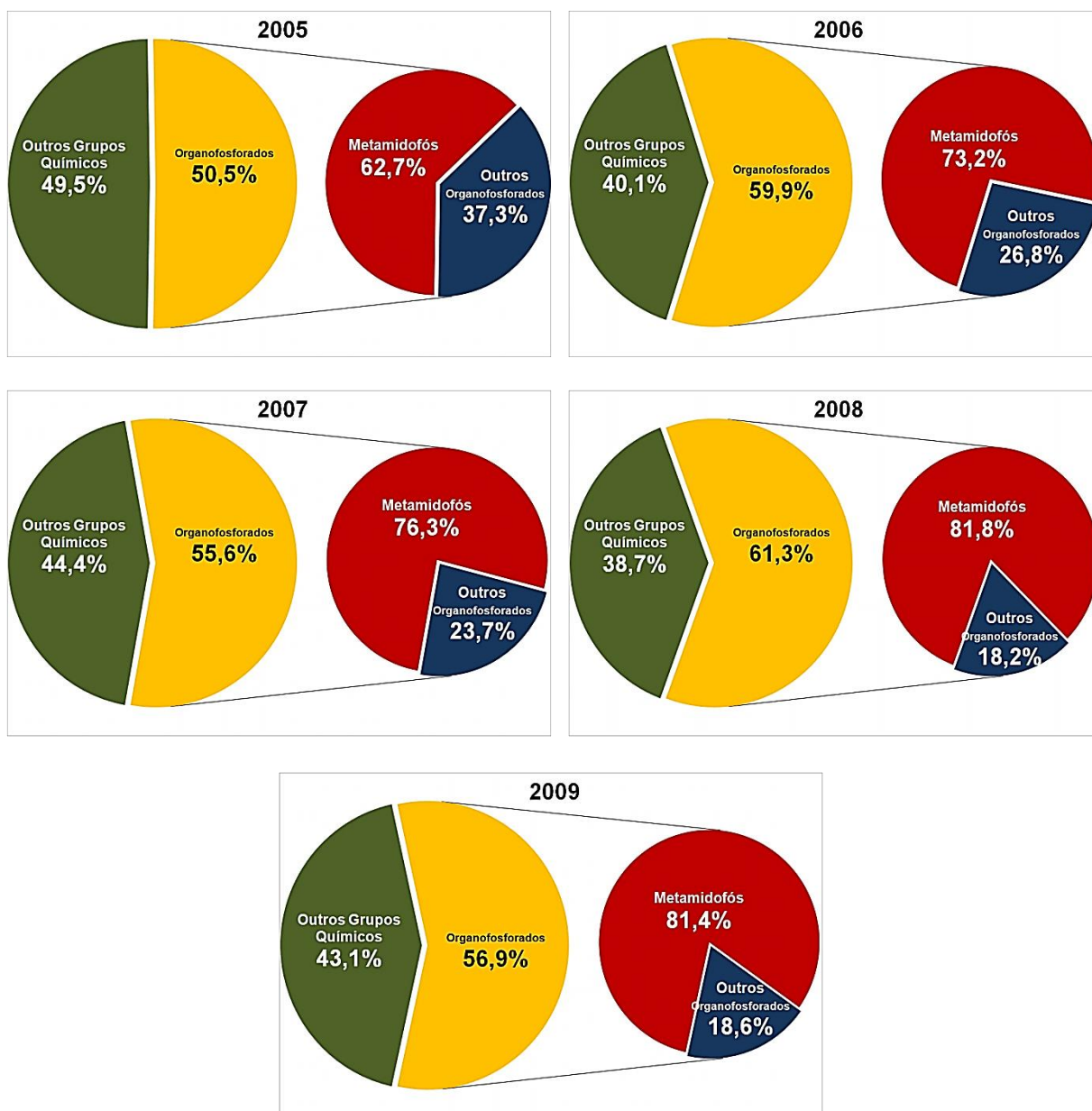


FIGURA 9 - PROPORÇÃO DOS AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS COMERCIALIZADOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO, DESTACANDO A EVOLUÇÃO DO INGREDIENTE ATIVO ORGANOFOSFORADO METAMIDOFÓS.

4.3.3 Correlações estatisticamente significativas entre as áreas cultivadas pelas principais culturas

Analisando as áreas cultivadas pelas culturas envolvidas que resultaram em correlação estatisticamente significativa, observam-se as seguintes relações:

- a) soja safrinha e cevada: coeficiente de correlação positivo de 97,68%;
- b) milho safrinha e triticale: coeficiente de correlação positivo de 90,5%;
- c) soja e milho: coeficiente de correlação negativo de 87,8%;
- d) soja e feijão da seca: coeficiente de correlação positivo de 91,71%;
- e) soja e trigo: coeficiente de correlação positivo de 89,65%;
- f) soja e amendoim: coeficiente de correlação positivo de 97,29%;
- g) feijão da seca e trigo: coeficiente de correlação positivo de 99,87%;
- h) feijão da seca e amendoim: coeficiente de correlação positivo de 97,82%;
- i) trigo e amendoim: coeficiente de correlação positivo de 96,77%.

Analisando item por item:

Item a) Significa que quando a área cultivada da soja safrinha aumenta, a área cultivada de Cevada também aumenta; A figura 10 (p. 76) mostra um ponto distante (ano de 2007) que afeta de forma artificial a correlação. Assim, deve-se esquecer de que essa correlação existe (esses pontos muito distantes da média são conhecidos na literatura como *outliers* ou, em tradução aberta: “enganadores”. Eles “estragam” a estatística. Por isso mesmo é sempre necessário analisar os resultados dentro de um contexto: a realidade, os testes estatísticos e os gráficos).

Item b) Significa que quando a área cultivada de milho safrinha aumenta, a área cultivada de triticale também aumenta. Nota-se, de fato, pela figura 11 (p. 76), certa tendência de acompanhamento entre estas duas safras, provavelmente em função do período de colheita do milho safrinha e plantio posterior do triticale. É uma hipótese. Apenas uma análise mais detalhada poderia comprová-la.

Item c) Significa que quando a área cultivada de milho aumenta, a área cultivada de soja diminui, já que são culturas que competem por área, sendo cultivadas na mesma época sazonal, conforme a figura 12 (p. 77).

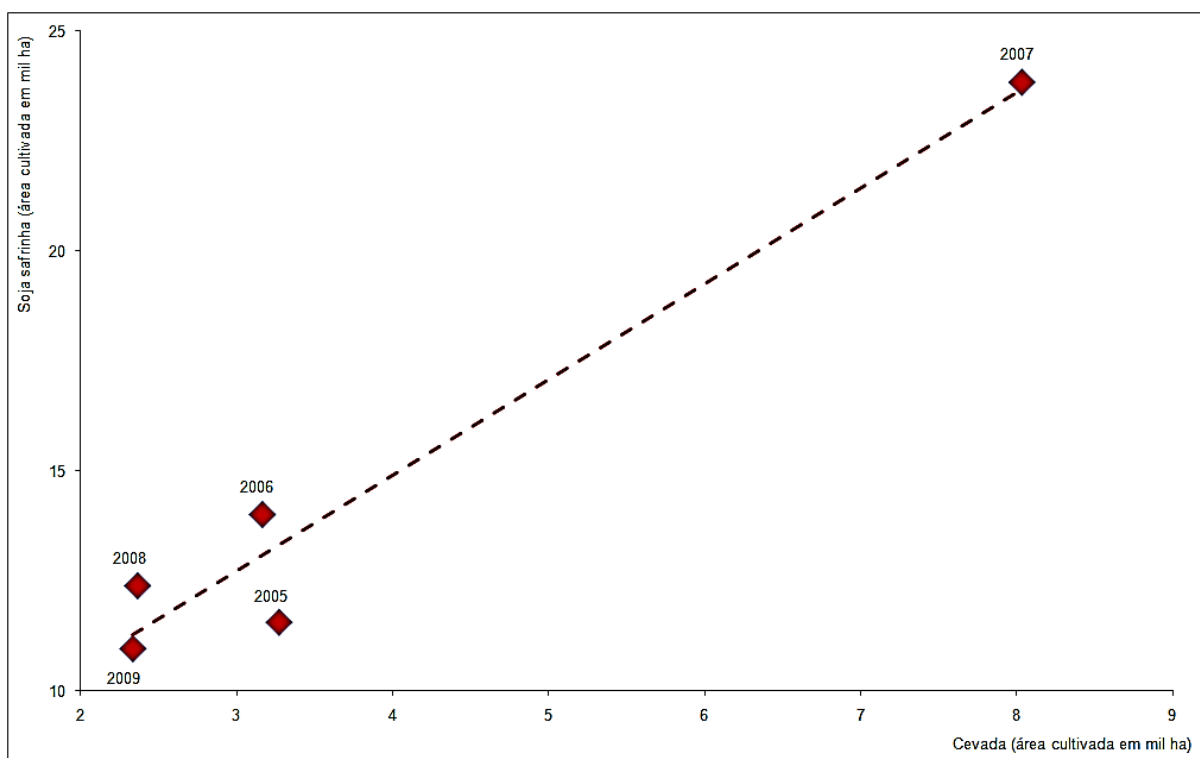


FIGURA 10 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO DE CORRELAÇÃO ENTRE O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE CEVADA E SOJA SAFRINHA.

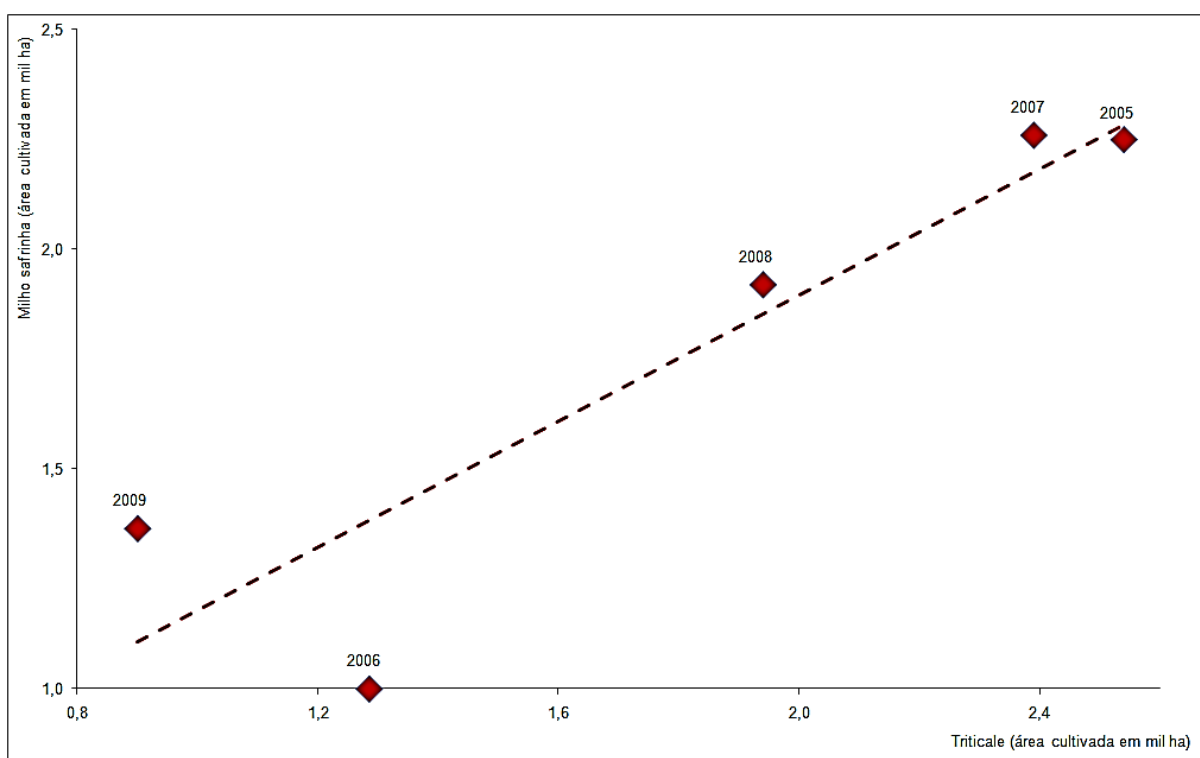


FIGURA 11 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE TRITICALE E MILHO SAFRINHA.

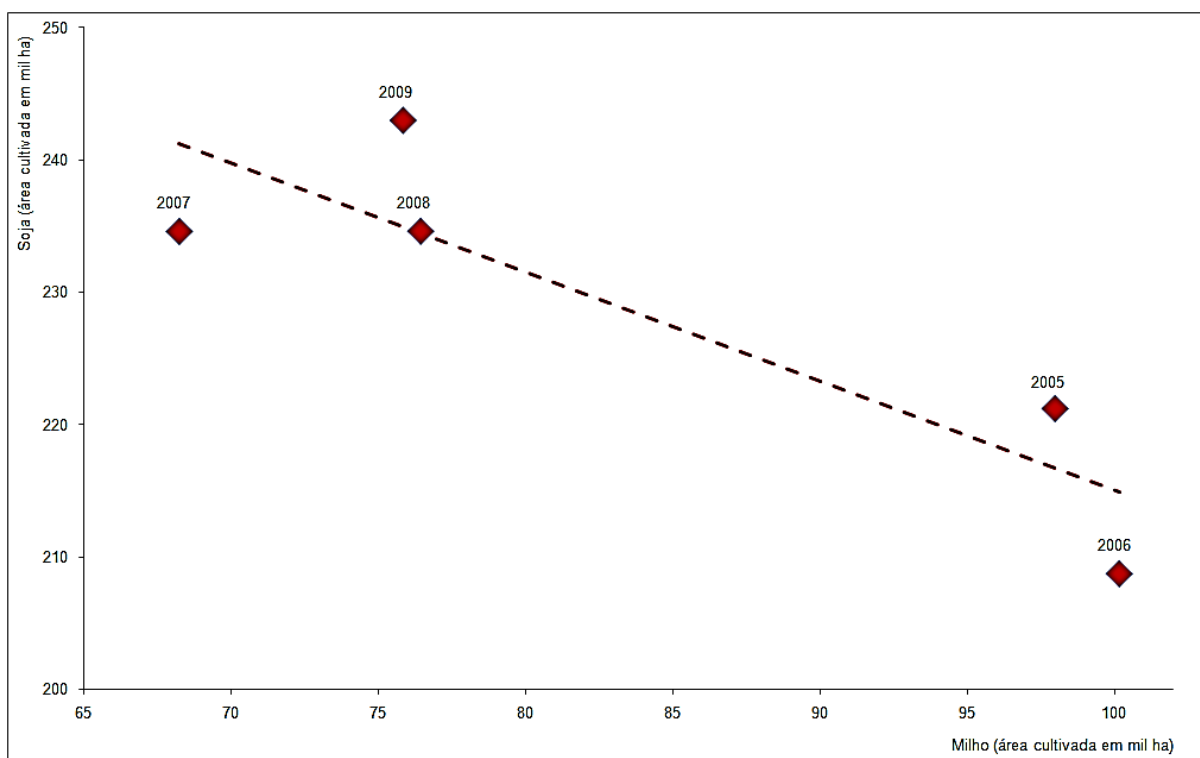


FIGURA 12 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE MILHO COM A REDUÇÃO DA DE SOJA.

É possível que entre os anos de 2005 e 2006, a relação $\frac{\text{Preço Soja}}{\text{Preço Milho}}$ estivesse baixa, havendo incentivo para o plantio de milho em detrimento da área destinada para o plantio de soja.

Itens d, e, e f) Significa que quando a área cultivada da soja aumenta, as áreas cultivadas das culturas de feijão da seca, trigo e amendoim também aumentam, conforme as figuras 13 (p. 79), 14 (p. 79) e 15 (p. 80).

Itens g e h) Significa que quando a área cultivada de feijão da seca aumenta, as áreas cultivadas das culturas de trigo e amendoim também aumentam, conforme as figuras 16 (p. 80) e 17 (p. 81). A correlação entre as áreas cultivadas de feijão da seca e trigo são significativas.

Item i) Significa que quando a área cultivada de amendoim aumenta, a área cultivada de trigo também aumenta, conforme a figura 18 (p. 81). Como houve correlação entre as áreas cultivadas das culturas *feijão da seca* versus *trigo* e *feijão da seca* versus *amendoim* é compreensível que também haja correlação entre *trigo* versus *amendoim*.

Mas, afinal, qual é a relação das correlações estatisticamente significativas entre as áreas das principais culturas com o comércio de agrotóxicos inseticidas e/ou acaricidas na região Seab, Núcleo Regional de Pato Branco? Esta parte deste estudo tornará clara a percepção desta relação. Assim sendo, passa-se a analisar as correlações estatisticamente significativas entre as áreas cultivadas pelas principais culturas e o comércio de inseticidas e/ou acaricidas nessa região.

Analisando a base da figura 23 (p. 132) observad-se um padrão entre o comércio de inseticidas e/ou acaricidas e as áreas cultivadas pelas principais culturas nessa.

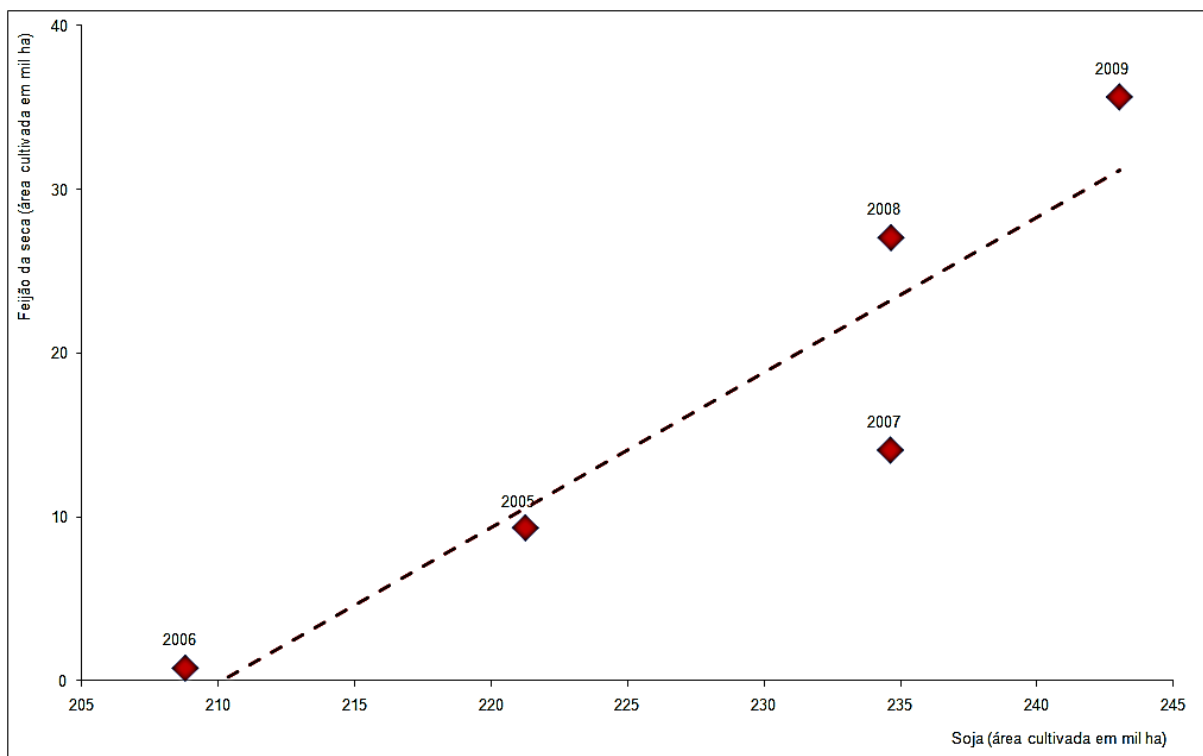


FIGURA 13 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE SOJA COM A DE FEIJÃO DA SECA.

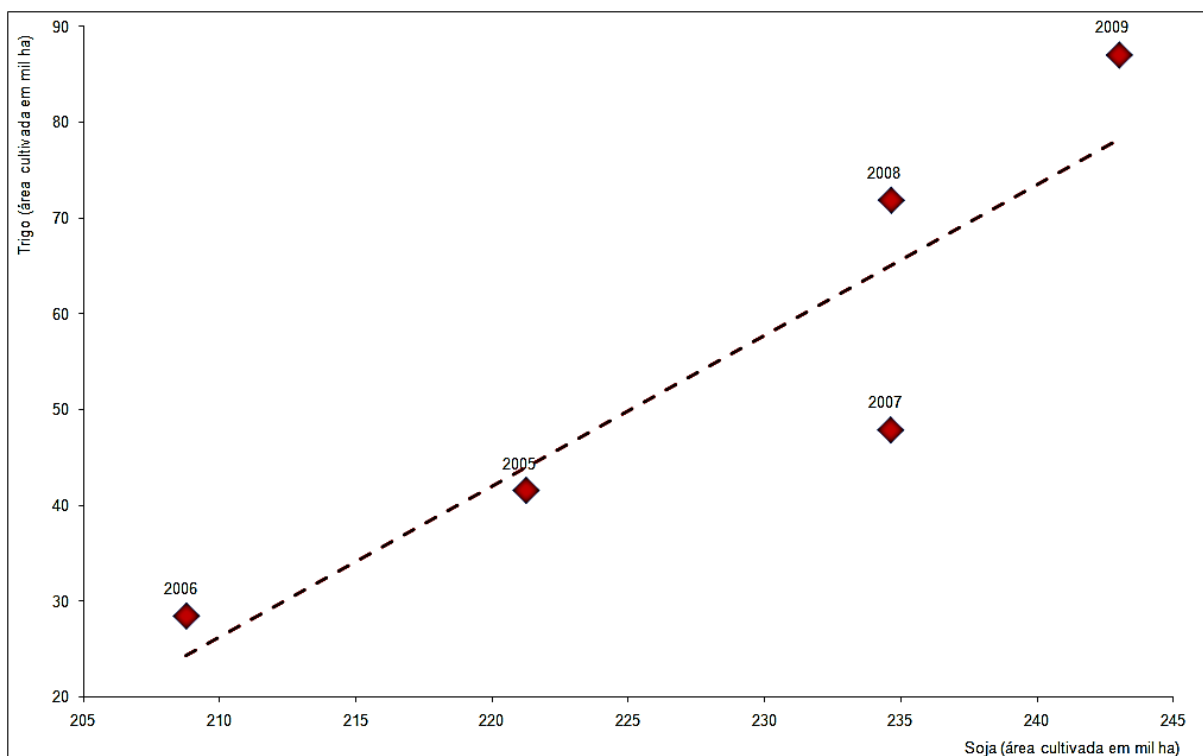


FIGURA 14 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE SOJA COM A DE TRIGO.

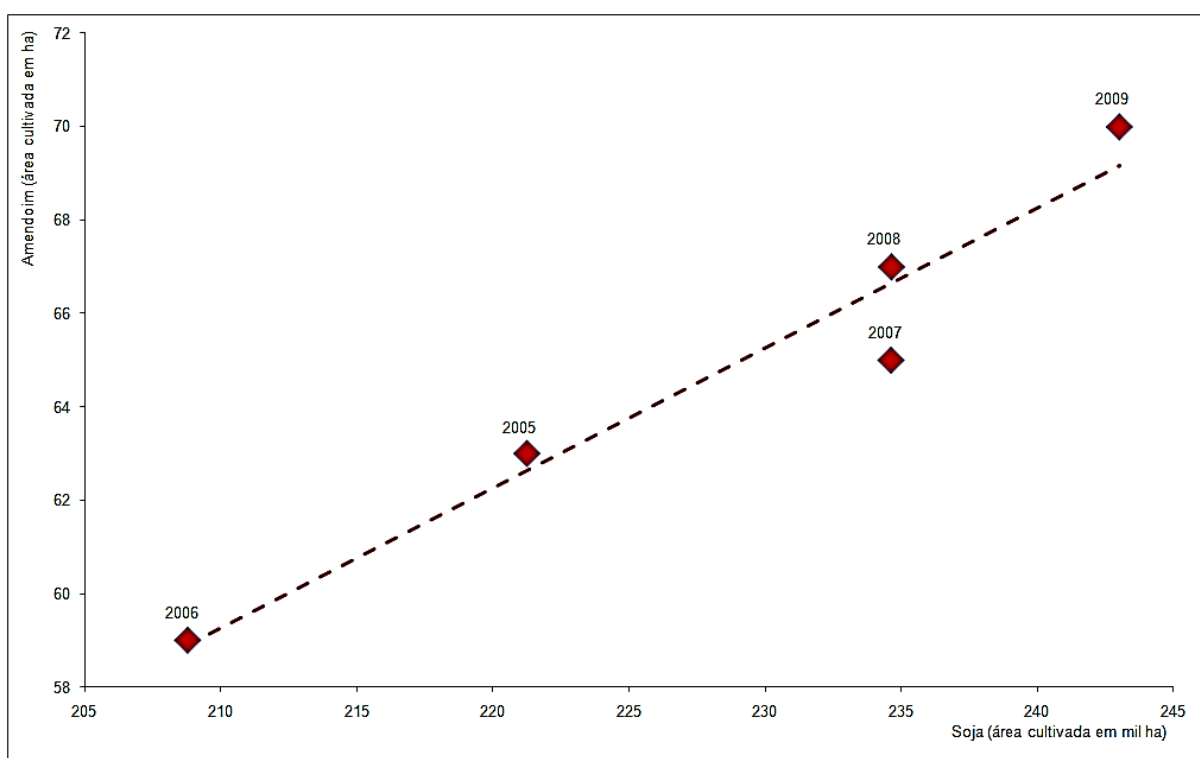


FIGURA 15 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE SOJA COM A DE AMENDOIM.

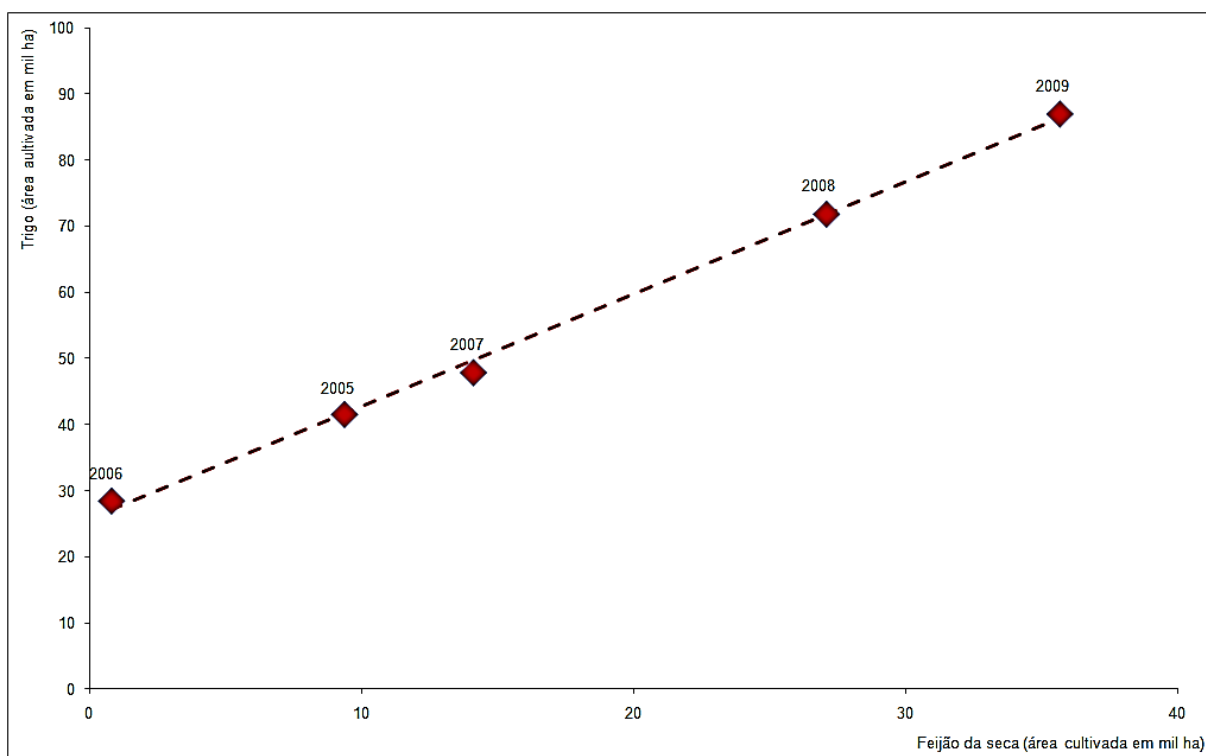


FIGURA 16 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE FEIJÃO DA SECA COM A DE TRIGO.

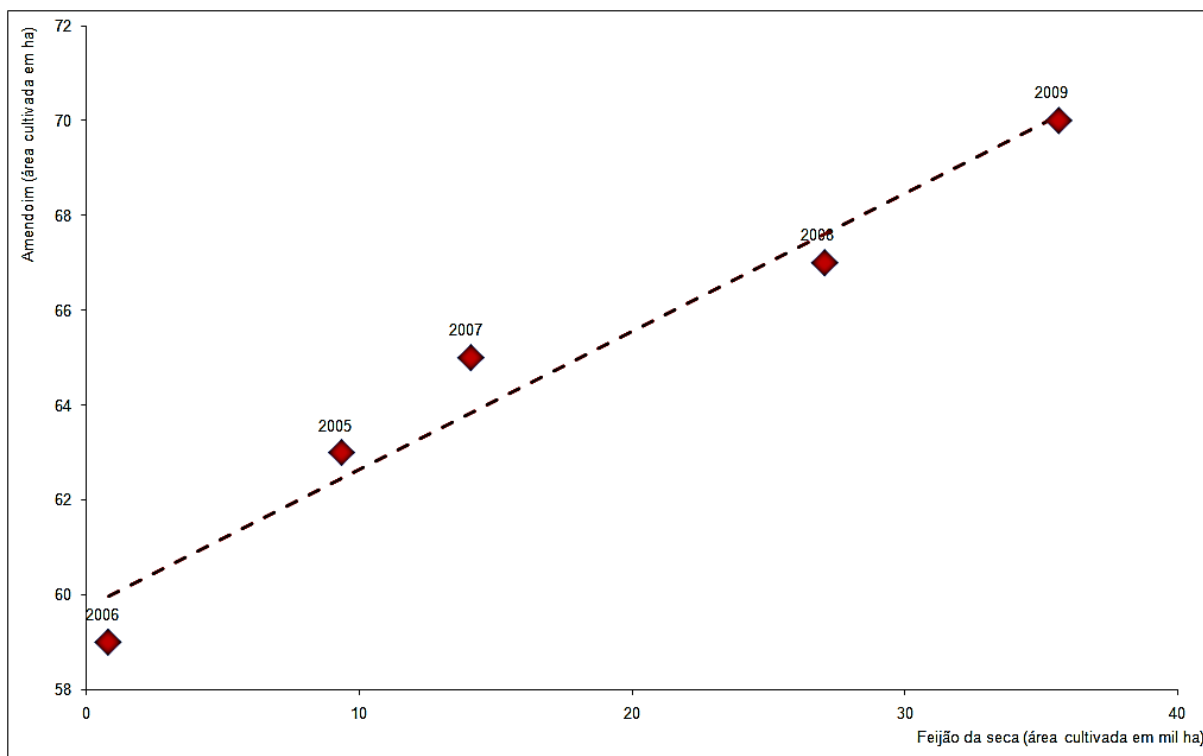


FIGURA 17 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE FEIJÃO DA SECA COM A DE AMENDOIM.

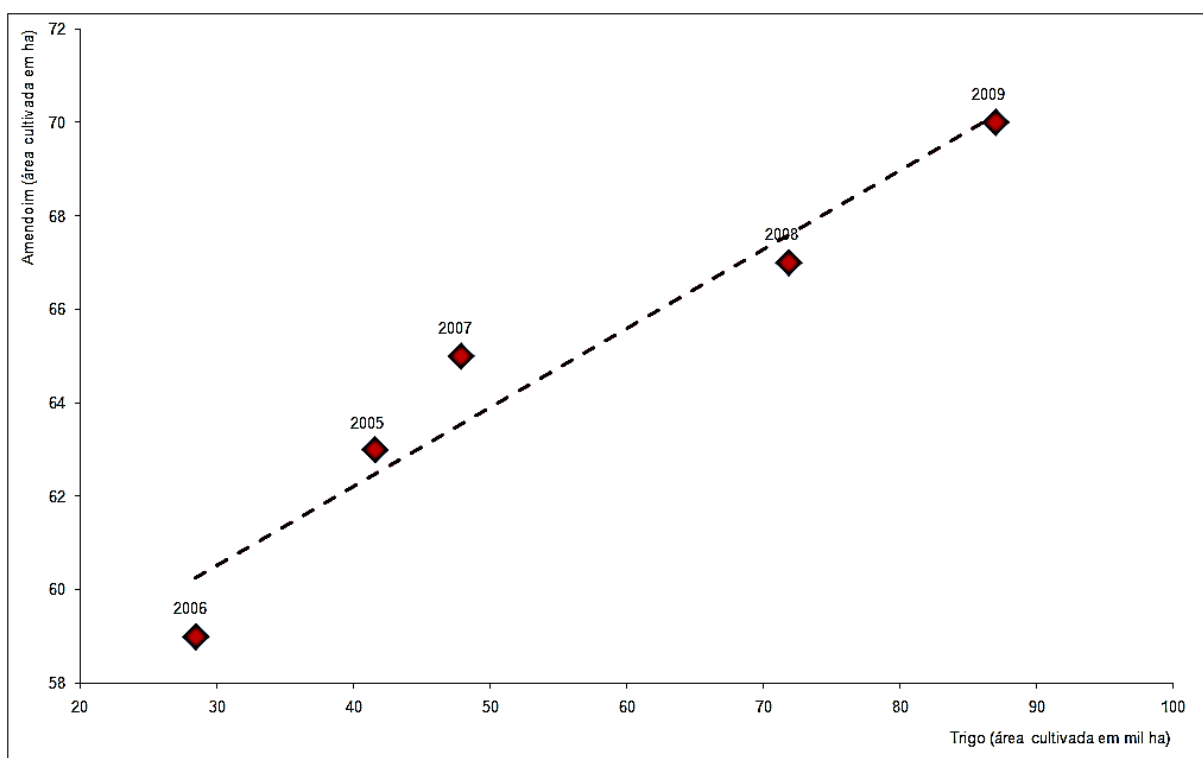


FIGURA 18 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO CORRELACIONANDO O AUMENTO DA ÁREA CULTIVADA DE AMENDOIM COM A DE TRIGO.

Conforme a tabela 1 há dois grupos bem distintos de culturas: algumas apresentam correlação negativa com o comércio de inseticidas e/ou acaricidas e outras apresentam correlação positiva.

TABELA 1 - GRUPO DE CULTURAS QUE APRESENTARAM CORRELAÇÃO POSITIVA OU NEGATIVA COM O COMÉRCIO DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

CORRELAÇÃO com consumo de Agrotóxicos	
POSITIVA	NEGATIVA
Soja	Azevém
Soja Safrinha	Triticale
Feijão da Seca	Aveia
Feijão das Águas	Milho
Trigo	Milho Safrinha
Amendoim	Batata

Destas correlações, no entanto, apenas duas situações apresentaram significância estatística:

- a) Área de cultivo e comércio da cultura do milho e conseqüente comércio de inseticidas e/ou acaricidas de outros grupos químicos: correlação negativa de 91,78%;
- b) Área de cultivo e comércio da soja e conseqüente comércio de inseticidas e/ou acaricidas de outros grupos químicos: correlação positiva de 90,09%.

A variável 1 (*outros grupos químicos de inseticidas e/ou acaricidas*) não apresentou correlação significativa com as variável 2 (*Metamidofós e organofosforados*), mas apresentou valores de p (teste estatístico) muito próximo de 5% (que costuma ser a referência para esse tipo de teste). A seguir os valores dos testes, conforme a tabela 2 (p. 83).

TABELA 2 – TESTE DE CORRELAÇÃO ENTRE A VARIÁVEL 1 (OUTROS GRUPOS QUÍMICOS DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS) E VARIÁVEL 2 (METAMIDOFÓS E ORGANOFOSFORADOS).

Variável 1	Variável 2	n	$r_{(x,y)}$	r^2	t	p
Outros Grupos	Metamidofós	5	0,8621	0,7432	2,9468	0,0602
	Organofosforados	5	0,8528	0,7273	2,8283	0,0663

Onde: {
 N: número de pontos que compõe a amostra (5 anos);
 $r_{(x,y)}$: correlação entre as duas variáveis;
 r^2 : é o quadrado da correlação. Esse valor chama-se coeficiente de ajustamento quando se faz uma regressão linear;
 t: o valor do teste t de Snedecor, teste utilizado neste caso;
 p: o valor da probabilidade de que a correlação encontrada seja obra do acaso. Por regra, utiliza-se um valor de 5% (0,05) como referência. Se o valor obtido de p for menor que 0,05, considera-se que a correlação é estatisticamente significativa.

Nota-se que os valores do teste de correlação entre essas variáveis ficaram próximos de 5%, o que não implica na conclusão da falta de correlação, mas apenas que a quantidade de indivíduos amostrados (N=5) pode não ter sido suficiente para essa comprovação. Pela lógica, é muito provável que a correlação positiva entre essas variáveis seja estatisticamente significativa, já que há aumento do comércio de inseticidas e/ou acaricidas de outros grupos químicos quando há, também, aumento do comércio dos organofosforados e do Metamidofós.

Considerando o constatado no item 4.3.1, correlação entre as variáveis (p. 65), houve correlação positiva significativa entre a variável *ano*, e as variáveis *comércio de organofosforados inseticidas e/ou acaricidas*, conforme a figura 4 (p. 68); *comércio de inseticidas e/ou acaricidas de outros grupos químicos*, conforme a figura 5 (p. 69) e *comércio de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós*, conforme a figura 6 (p. 69).

Quando há aumento da área cultivada de soja (a principal cultura dessa região) há aumento do comércio de organofosforados, de Metamidofós e de inseticidas e/ou acaricidas dos demais grupos químicos, pois as correlações estatísticas entre as variáveis (*ano*, *área cultivada*, *quantidade comercializada de organofosforados*, *Metamidofós* e *inseticidas e/ou acaricidas dos demais grupos químicos*) são positivas.

Logo, um aumento da área cultivada com a soja faz com que os inseticidas e/ou acaricidas, com ênfase nos organofosforados e Metamidofós, sejam mais comercializados. Esse aumento, porém, não é proporcional, conforme é demonstrado na figura 19 (p. 85).

Quando há aumento da área cultivada de milho há diminuição do comércio de inseticidas e/ou acaricidas. Como as variáveis *área cultivada de soja* e *área cultivada de milho* são correlacionadas negativamente, é de se esperar, ao contrário da interpretação efetuada para a cultura da soja, que um aumento da área cultivada de milho, e conseqüente diminuição da área cultivada de soja, implique numa diminuição do comércio de inseticidas e/ou acaricidas, conforme demonstrado na figura 20 (p. 86).

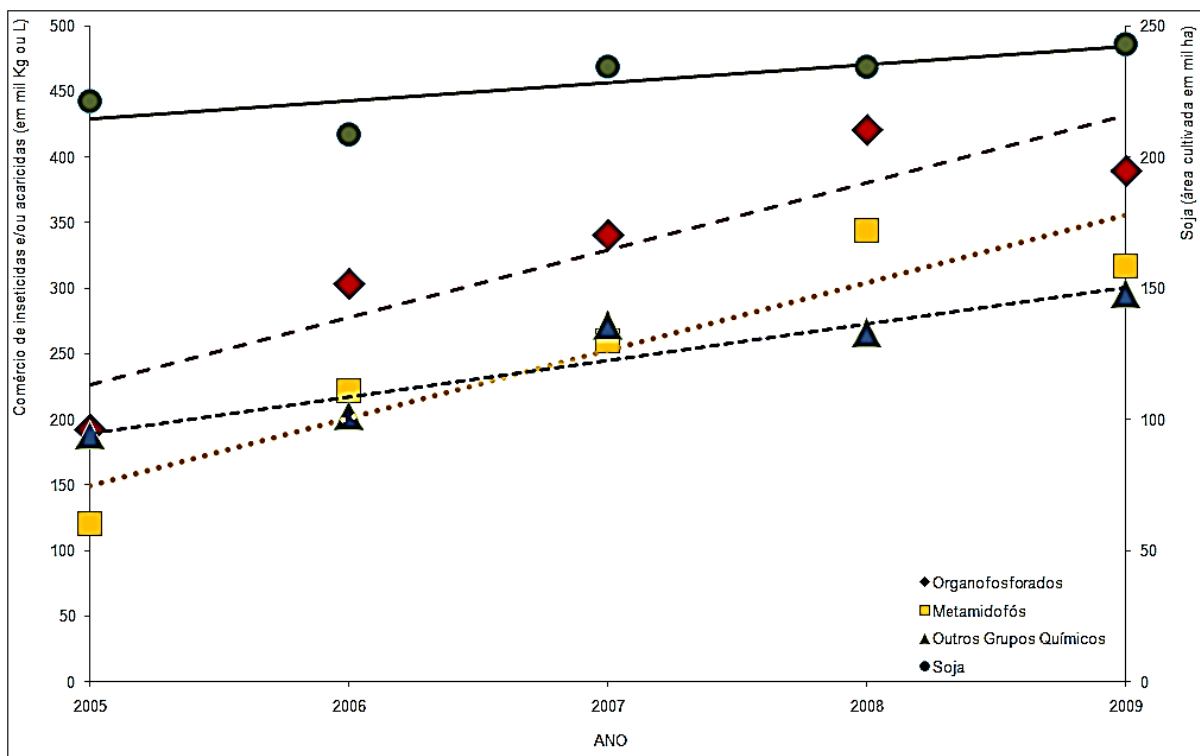


FIGURA 19 – CULTURA DA SOJA: CORRELAÇÃO ENTRE ANO E QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE ORGANOFOSFORADOS; ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS, AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE OUTROS GRUPOS QUÍMICOS E ÁREA CULTIVADA DE SOJA NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO¹.

¹ A inclinação da correlação da área cultivada de soja é bem menor que a inclinação da tendência do comércio de inseticidas e/ou acaricidas, comprovando que o aumento do comércio bem superior dos mesmos em relação ao aumento da área cultivada.

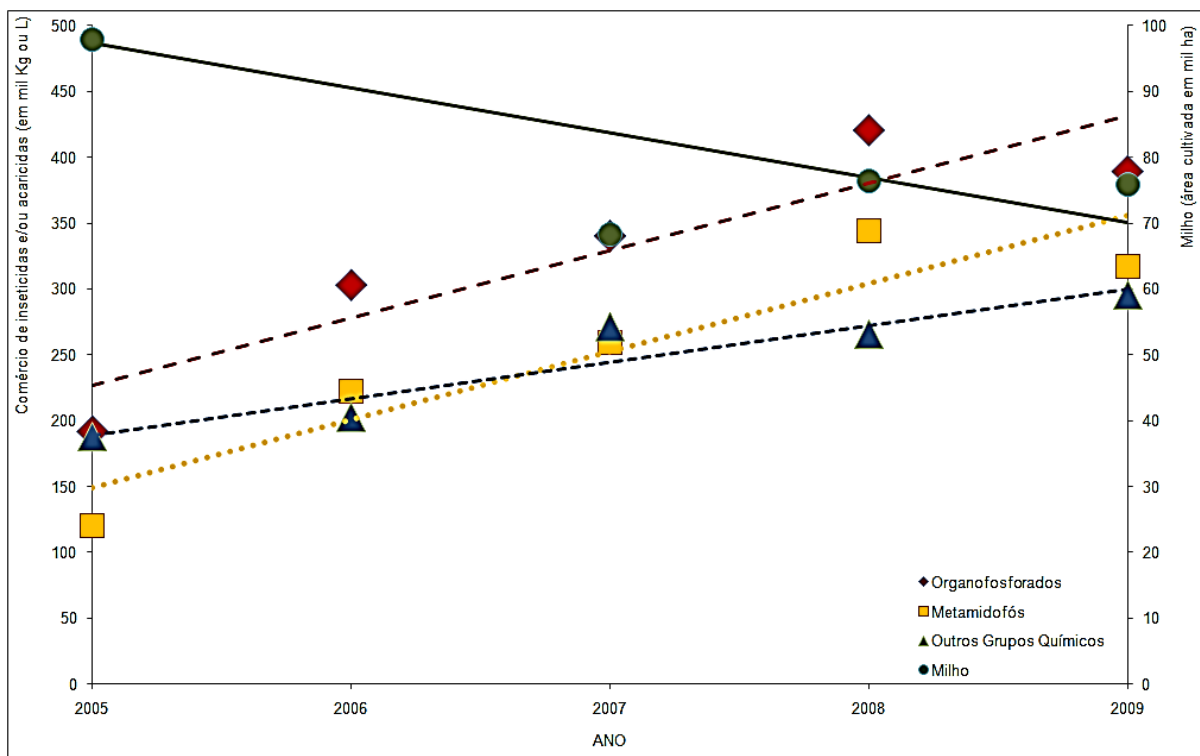


FIGURA 20 – CULTURA DO MILHO¹: CORRELAÇÃO ENTRE ANO E QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE ORGANOFOSFORADOS; ORGANOFOSFORADOS DE INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS, AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS DE OUTROS GRUPOS QUÍMICOS E ÁREA CULTIVADA DE MILHO².

¹ Os organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós não são registrados para a cultura do milho.

² A inclinação da correlação da área cultivada de milho é negativa, decresce, enquanto a tendência do comércio destes agrotóxicos aumenta.

4.4 REGISTROS DO SISTEMA OFICIAL DE EPIDEMIOLOGIA DO ESTADO DO PARANÁ SOBRE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS E A QUANTIDADE OFICIALMENTE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS

Não obstante os aspectos agrônômicos, o problema da exposição ocupacional aos agrotóxicos adquire um impacto na Saúde Pública, fato agravado pelo comércio excessivo, os quais reconhecidos pelos potenciais danos causam à saúde do homem.

Com relação aos organofosforados, o problema ganha uma dimensão extra, quando não é considerada pelo sistema epidemiológico oficial a necessidade de se estabelecer um elo entre as manifestações do Sistema Nervoso Central e os sintomas de intoxicação.

Os dados oficiais colhidos pela Secretaria da Saúde do Estado do Paraná (Sesa), em relação a 31 intoxicações por agrotóxicos em 2005; 22 em 2006; 39 em 2007 e 20 em 2008; totalizando 112 intoxicações e 1 óbito em 2005; 1 em 2006; 4 em 2007 e nenhum em 2008; totalizando 6 óbitos (PARANÁ, 2010), conforme é demonstrado no quadro 8 (p. 88).

INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS					
MUNICÍPIOS	ANOS				TOTAL
	2005	2006	2007	2008	
Bom Sucesso do Sul	0	1	0	0	1
Chopinzinho	1	1	0	1	3
Clevelândia	0	0	1	0	1
Coronel Domingos Soares	12	4	5	2	23
Coronel Vivida	0	1	3	2	6
Honório Serpa	3	2	4	0	9
Itapejara do Oeste	0	0	1	1	2
Mangueirinha	4	3	2	0	9
Mariópolis	2	2	4	0	8
Palmas	4	2	6	4	16
Pato Branco	2	5	10	5	22
São João	2	2	3	3	10
Saudade do Iguaçu	0	0	0	1	1
Sulina	0	0	0	0	0
Vitorino	1	0	0	1	2
TOTAL	31	22	39	20	112
ÓBITOS POR AGROTÓXICOS					
MUNICÍPIOS	ANOS				TOTAL
	2005	2006	2007	2008	
Bom Sucesso do Sul	0	1	0	0	1
Itapejara do Oeste	0	0	1	0	1
Mangueirinha	0	0	1	0	1
Palmas	1	0	2	0	3
TOTAL	1	1	4	0	6

QUADRO 8 – INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS (MUNICÍPIO E RESIDÊNCIA), ENTRE 2005 A 2008, NA REGIÃO DA SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ, 7ª REGIONAL DE SAÚDE (PARANÁ, 2010).

Além do mais, com base nas informações da epidemiologia, pode estar existindo um descompasso (tendo como provável causa a subnotificação ou notificação mal realizada) entre os casos de intoxicação e a quantidade comercializada de agrotóxicos, pois nessa região, entre 2005 a 2008, foram comercializados 14.424.163 quilos e litros de agrotóxicos (adjuvantes, espalhantes, fungicidas, herbicidas, inseticidas e outros). Quando considerado o ano de 2009, esta quantidade passa para 18.735.243. O aumento da quantidade comercializada entre 2005 a 2009 foi de 40% (PARANÁ, 2010).

O quadro 9 (p. 89) e os gráficos 6 (p. 90) e 7 (p. 91) demonstram esta situação.

QUANTIDADE DE AGROTÓXICOS OFICIALMENTE COMERCIALIZADA (Em quilos ou litros)						
TIPOS DE AGROTÓXICOS	ANOS					TOTAL
	2005	2006	2007	2008	2009	
Adjuvantes	180.217	174.206	254.513	292.083	340.107	1.241.126
Espalhantes	35.309	37.924	33.490	39.558	39.360	185.641
Fungicidas	288.802	327.340	455.885	580.501	662.706	2.397.439
Herbicidas	2.161.436	2.395.761	2.397.742	2.410.014	2.380.844	11.716.627
Inseticidas	380.090	506.108	612.097	686.534	685.012	2.868.319
Outros ¹	76.049	28.023	40.348	30.133	203.051	377.604
TOTAL (2005-2008)	14.424.163					
TOTAL (2005-2009)	3.121.903	3.469.362	3.794.075	4.038.823	4.311.080	18.735.243

QUADRO 9 – QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

¹ Bactericidas, Feromônios, Nematicidas, Reguladores, etc.

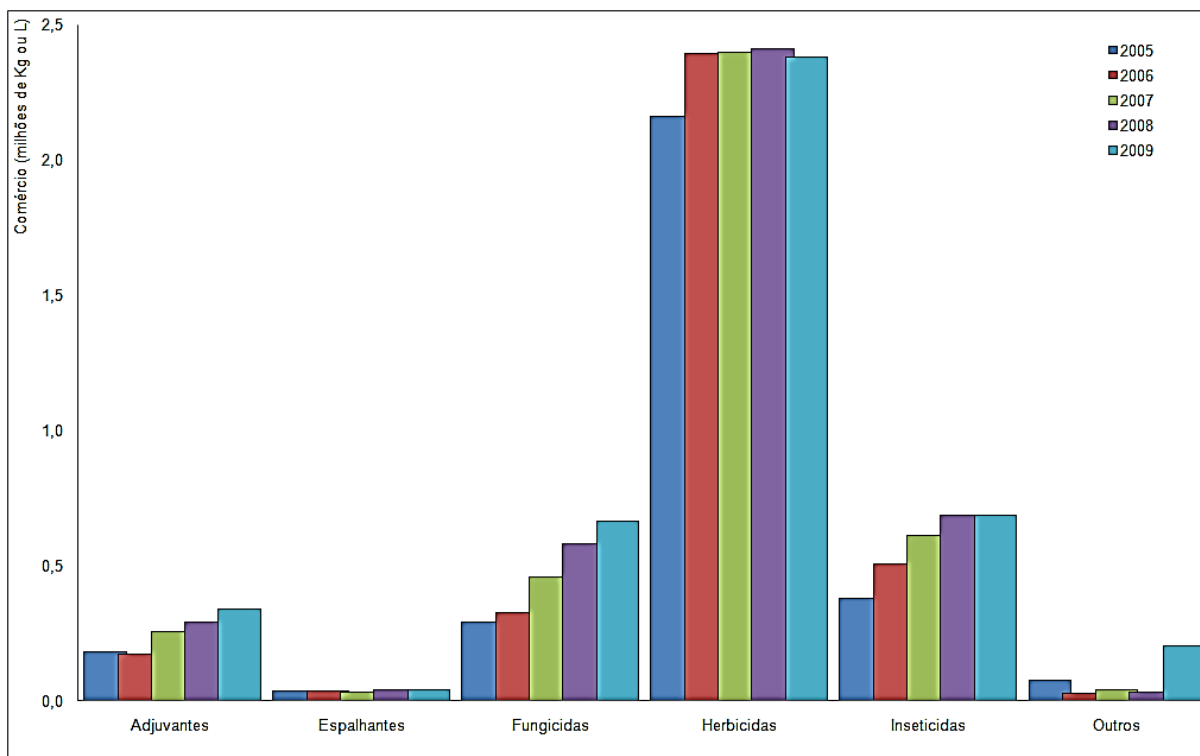


GRÁFICO 6 – QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

A situação encontrada é extremamente preocupante, principalmente pela falta do nexo causal entre as manifestações do SNC e os sintomas característicos da intoxicação causada pelos organofosforados. A literatura toxicológica dos organofosforados para o homem indica que, além da síndrome colinérgica aguda, estes causam síndromes neurológicas, após uma intoxicação aguda ou devido a frequentes exposições, como a síndrome intermediária, neuropatia tardia e síndrome neurocomportamental, ou seja, estão incluídos entre as substâncias químicas causadoras de uma variedade de efeitos neuropsiquiátricos originados pela intoxicação aguda, crônica e sequelas consequentes.

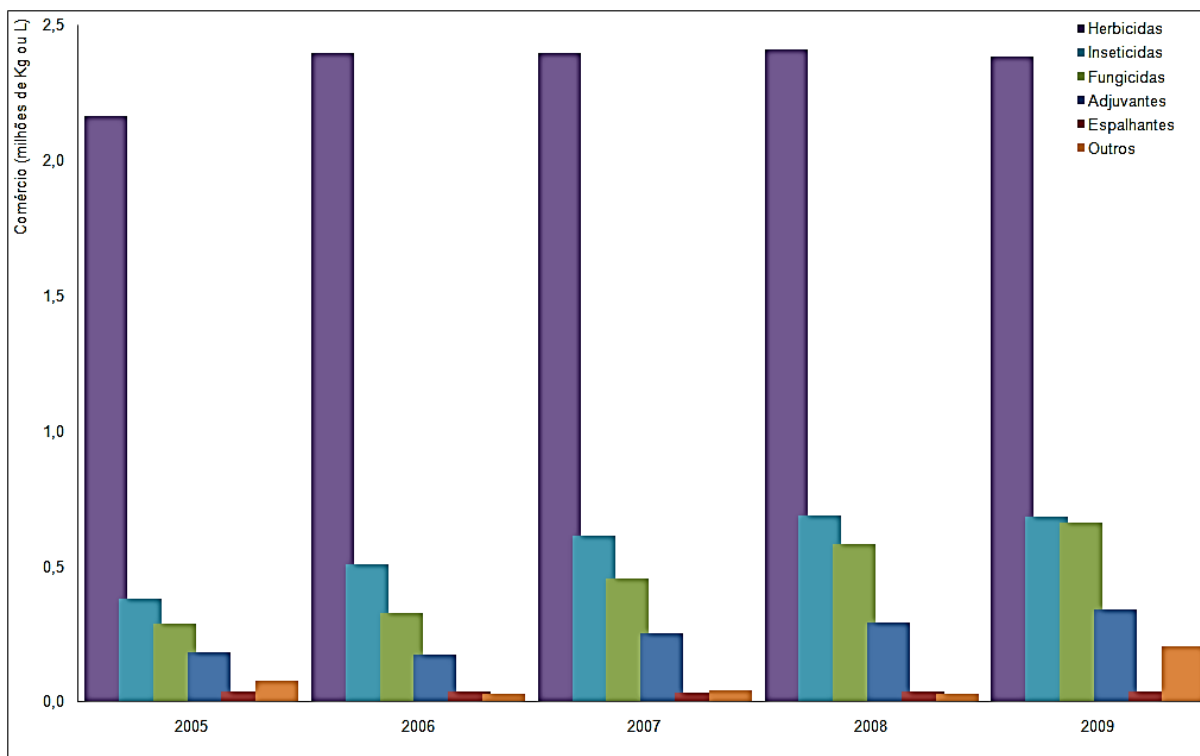


GRÁFICO 7 – QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2009, DISTRIBUÍDAS POR TIPOS DE AGROTÓXICOS, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

O predomínio dos organofosforados no comércio de inseticidas e/ou acaricidas implica que são usados por um enorme contingente de agricultores e trabalhadores rurais. Assim sendo, existem importantes razões para que sejam desenvolvidas nessa região ações ajustadas à realidade constatada, minimizando o impacto causado pelos organofosforados sobre a saúde do homem.

Ações devem ser deflagradas nas áreas da agropecuária, saúde e educação, principalmente por parte dos órgãos governamentais, com difusão de alternativas disponíveis, bem como, a adoção de mecanismos adequados que visem o monitoramento, através do desenvolvimento dos serviços de epidemiológica, que efetivamente possam diagnosticar as doenças ocupacionais relacionadas aos organofosforados em regiões onde o seu comércio é excessivo.

As figuras 21 e 22 (p. 92) demonstram a quantidade oficialmente comercializada de agrotóxicos e o número de pessoas intoxicadas na região da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, entre 2005 a 2008, bem como, a dispersão entre as variáveis *quantidade comercializada de agrotóxicos* e *número de intoxicados*.

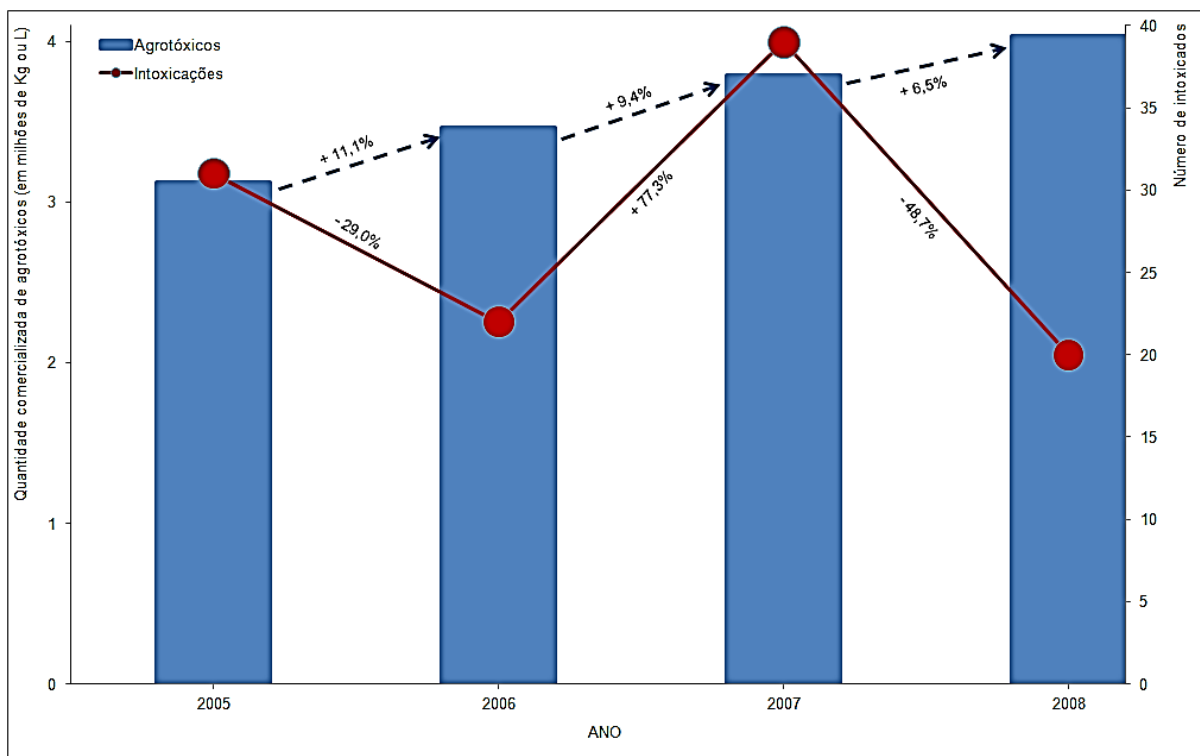


FIGURA 21 – QUANTIDADE DE AGROTÓXICOS COMERCIALIZADA E NÚMERO DE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS, ENTRE 2005 A 2008, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

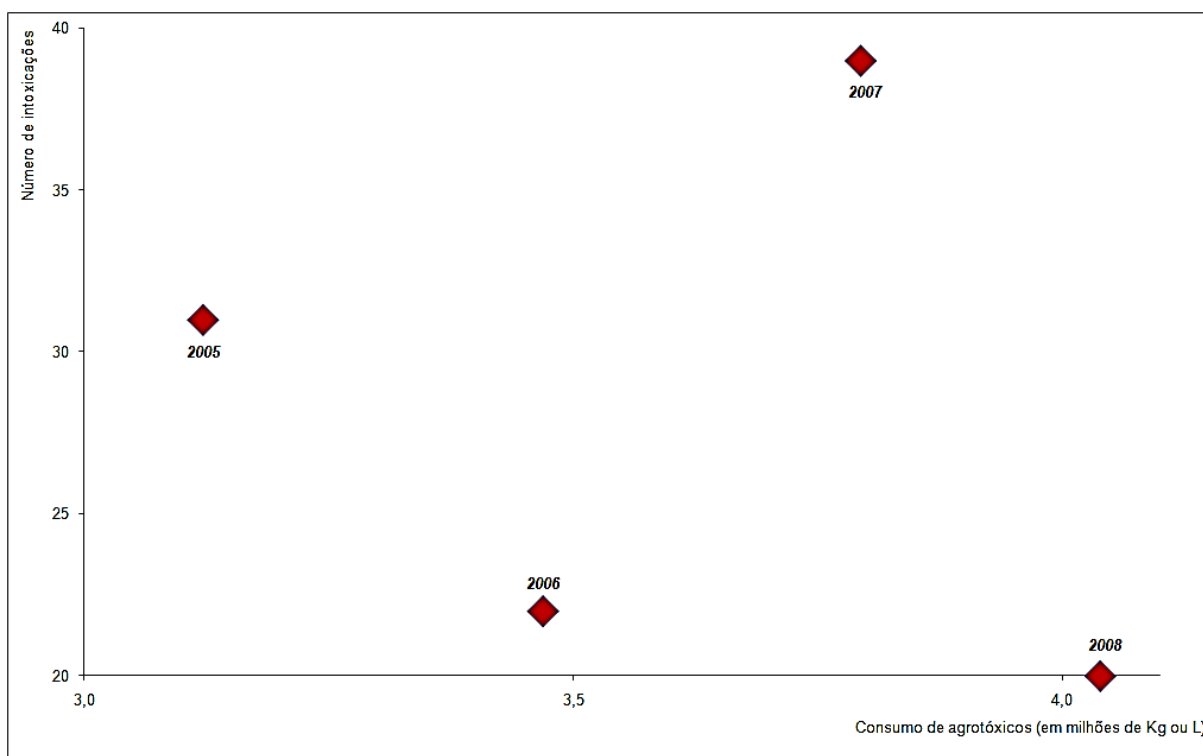


FIGURA 22 – GRÁFICO DE DISPERSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS CONSUMO DE AGROTÓXICOS E NÚMERO DE INTOXICAÇÕES, ENTRE 2005 A 2008, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO.

As figuras citadas também mostram que não há relação entre a quantidade comercializada e, portanto, usada de agrotóxicos (pelo menos quanto aos inseticidas e/ou acaricidas) e os casos de intoxicação constatados pelo sistema epidemiológico oficial. Existe uma dissociação entre a quantidade de agrotóxicos comercializada e os casos registrados de intoxicação, constatação que causa estranheza, uma vez que a intoxicação passa, necessariamente, pela exposição ao agrotóxico.

Espera-se que uma maior exposição aos agrotóxicos tenda a gerar uma maior quantidade de intoxicados. Não há esta relação entre as variáveis, donde se pode inferir falha no sistema de epidemiologia na detecção de intoxicações por agrotóxicos. É um consenso mundial de que haja subnotificações de intoxicados por agrotóxicos, e estima-se que essas subnotificações sejam da proporção de 50:1, ou seja, para cada uma (1) intoxicação ocorrem outras cinquenta (50) sem notificação ou com notificação errônea (OPAS/OMS, 1996). Como agravante, o problema das intoxicações pelos agrotóxicos não possui política própria na área da saúde oficial e possui “status” de “tratamento sintomático”, ou seja, tratam-se apenas os sintomas agudos da pessoa intoxicada.

Assim sendo, cabe ao Estado do Paraná aperfeiçoar sua política epidemiológica visando atender satisfatoriamente esse setor, tornando a epidemiologia consistente na detecção das intoxicações por agrotóxicos, de maneira a produzir informações que retratem a realidade encontrada.

4.5 ANÁLISE, DESCRIÇÃO E COMPARAÇÃO DOS DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA CONTIDOS NAS BULAS DOS AGROTÓXICOS ORGANOFOSFORADOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600 E RIVAT, APROVADAS PELO ÓRGÃO FEDERAL COMPETENTE

4.5.1 Aspectos gerais

O predomínio dos organofosforados, e principalmente do Metamidofós, no comércio de inseticidas e/ou acaricidas implica que um significativo contingente de agricultores e trabalhadores rurais está exposto aos mesmos. O risco determinado por um agrotóxico ou 1-30a probabilidade de um indivíduo adoecer pela ação do mesmo é dado pela exposição e toxicidade. Pode-se afirmar que os agricultores e os trabalhadores rurais da região da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, estão submetidos a uma alta exposição aos organofosforados, situação que exacerba os riscos para a saúde do homem em decorrência dos aspectos toxicológicos dos mesmos.

Como agravante a análise, comparação e descrição dos dados relativos à proteção da saúde humana (mecanismos de ação, absorção e excreção, efeitos agudos e crônicos e sintomatologia de alarme) contidos nas bulas dos organofosforados Tamaron BR, Strom, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafós e Rivat, de ingrediente ativo Metamidofós, evidenciam conflitos, omissões e muitas informações derivadas da experimentação em animais de laboratório, ocorrência que agrava o elevado grau de desinformação sobre a toxicologia dos organofosforados. Os dados relativos à proteção da saúde humana das bulas em questão, da forma como se encontram, impedem a difusão adequada da toxicologia dos organofosforados junto aos engenheiros agrônomos, agricultores, trabalhadores rurais e médicos.

Esta abordagem é pertinente, considerando a expressiva quantidade comercializada de organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós na região da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, conforme o quadro 4 (p. 60).

Os órgãos responsáveis pelo registro e cadastro de agrotóxicos devem primar pelo cumprimento das exigências legais estabelecidas na Lei Federal nº

7.802, de 11 de julho de 1989, art. 7º, alínea “a” (BRASIL 2010) e no Decreto Federal nº 4.074, anexo IX – Da Bula, nº 1.2, alínea “c” (BRASIL, 2010), ou seja, obrigar que as bulas dos agrotóxicos ostentem informações toxicológicas adequadas e suficientes.

O comércio excessivo de Metamidofós aliado às deficiências encontradas nas bulas em questão é preocupante, pois as mesmas ignoram diversos malefícios agudos e crônicos, muitos dos quais, reconhecidos pela própria Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em sua Consulta Pública nº 89, de 27 de novembro de 2009, que prevê a reavaliação toxicológica do Metamidofós (BRASIL, 2010).

As pessoas jurídicas detentoras de registros de agrotóxicos são obrigadas por imposição da legislação federal de agrotóxicos a disponibilizarem bulas com informações que tratam dos aspectos toxicológicos inerentes aos mesmos.

O Decreto Federal nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002, Anexo IX (da Bula), descreve:

Anexo IX (da Bula)

1. Deverão constar obrigatoriamente da bula de agrotóxicos e afins:

.....
1.2 dados relativos à proteção da saúde humana:

a) mecanismos de ação, absorção e excreção para animais de laboratório ou, quando disponíveis, para os seres humanos;

.....
c) efeitos agudos e crônicos para animais de laboratório ou, quando disponíveis, para os seres humanos, e (...) (BRASIL, 2009)

O Decreto Federal nº 4.074/2002, em seu Anexo II (Requerimento de Registro), estabelece que as pessoas jurídicas detentoras de registros de agrotóxicos devem apresentar junto à Anvisa, diversas informações toxicológicas, as quais juntadas em relatório técnico, principalmente, as que tratam dos estudos biológicos envolvendo aspectos bioquímicos, toxicológicos, agudos e crônicos dos agrotóxicos a serem registrados (BRASIL, 2009).

A Portaria nº 3, de 16 de janeiro de 1992, alterada pela Resolução RDC nº 44, de 10 de maio de 2000, da antiga Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SNVS), ratifica os termos das “Diretrizes e orientações referentes à autorização de registros, renovação de registro e extensão de uso de produtos agrotóxicos e afins nº 1, de 09 de dezembro de 1991” (publicadas no D.O.U. em 13 de dezembro de 1991) e estabelece uma série de diretrizes e exigências para o registro envolvendo avaliação toxicológica, classificação

toxicológica e fixação de limites máximos de resíduos de agrotóxicos, segurança dos aplicadores e da população em geral, notadamente dados toxicológicos envolvendo aspectos bioquímicos e provas toxicológicas, principalmente, efeitos neurotóxicos retardados (típicos dos agrotóxicos organofosforados) e dados clínicos e laboratoriais referentes às pessoas expostas, voluntária ou ocupacionalmente, confirmação de diagnóstico em casos de intoxicação.

Pela Portaria nº 03/1992, todas as provas e ensaios devem ser efetuados de acordo com as especificações publicadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS); Programa Internacional de Segurança de Substâncias Químicas (IPCS/OMS); Agência Internacional de Pesquisas Sobre o Câncer (IARC/OMS) Centro Pan Americano de Ecologia Humana e Saúde (ECO/OPS); Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO); Registro Internacional de Substâncias Potencialmente Tóxicas do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (IRPTC/UNEP); Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento da Comunidade Econômica Europeia (OECD/CEE) e Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (EPA) (BRASIL, 2009).

A Anvisa é o órgão responsável pela avaliação da toxicidade dos agrotóxicos e seus impactos sobre a saúde humana, emitindo um parecer toxicológico favorável ou desfavorável à concessão do registro final pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

Os estudos exigidos para efetuar a avaliação toxicológica dos agrotóxicos seguem parâmetros e metodologias adotadas internacionalmente, em particular pela ONU/OMS - Organização Mundial de Saúde; OECD - Organization for Economic Cooperation and Development; USA/EPA - Environmental Protection Agency e ONU/FAO - Food and Agriculture Organization. A avaliação toxicológica promovida pela Anvisa leva também em consideração as condições brasileiras de uso e consumo de culturas tratadas com agrotóxicos e o impacto desses produtos na saúde humana de trabalhadores e consumidores (BRASIL, 2010).

4.5.2 Bulas: Dados Relativos à Proteção da Saúde Humana registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Não obstante a legislação dos agrotóxicos – especialmente o Decreto Federal nº 4.074/2002, Anexo II (MAPA, 2009) – as bulas dos organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós Taron BR, Stron, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafos e Rivat, quando confrontadas ente si, apresentam problemas nos seus respectivos dados relativos à proteção da saúde humana, os quais são descritos, comparados e analisados a seguir:

4.5.2.1 Taron BR (Metamidofós, 600 G/L)

Os dados relativos à proteção da saúde humana da bula do organofosforado Taron BR, inseticida e acaricida sistêmico, à base do ingrediente ativo Metamidofós, 600 g/L, concentrado solúvel da classe toxicológica II (altamente tóxico), descrevem:

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA

.....

MECANISMOS DE AÇÃO, ABSORÇÃO E EXCREÇÃO PARA O SER HUMANO: No homem, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso, inibindo atividade da acetilcolinesterase. Em estudo realizado com homens e mulheres, observou-se que a atividade da colinesterase plasmática foi afetada, mas nenhum efeito foi observado na colinesterase eritrocitária. Resíduos foram detectados na urina. Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase. O Metamidofós é rapidamente absorvido, distribuído nos órgãos e tecidos, sendo que as maiores concentrações foram encontradas no fígado. É excretado principalmente pela urina e parte, pela respiração e fezes. Cerca de 50 a 57% do produto administrado é eliminado entre o 1º e 3º dia. O Metamidofós é rapidamente degradado via desaminação e/ou demetilação.

EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS: Agudos: em ratos, após administração oral, os sintomas começaram a aparecer dentro de 5 a 20 min, desaparecendo 4 a 6 dias após a aplicação. Via dermal, foram (sic) observadas sintomas após 45 min até cerca de 3 h do tratamento, persistindo por até 7 dias. Em coelhos, o produto não mostrou ser irritante à pele nem irritante lesivo aos olhos. Não é sensibilizante dermal para cobaias, nem mostrou efeitos mutagênicos. Crônicos: nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observadas redução na atividade da colinesterase e redução no ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm. Os efeitos agudos e crônicos são relacionados com efeitos muscarínicos, nicotínicos e neurológicos. Síndrome muscarínico, colinérgico ou parassimpaticomimético: é caracterizada pela miose, ambliopia (nem

sempre), visão borrada, sialorreia, sudorese, bradisfigmia, broncoespasmo com aumento das secreções brônquicas, tosse, vômitos, cólicas, diarreias, apneia, asfixia, colapso respiratório, disúria. Podem ocorrer ainda conjuntivite, lacrimejamento, fadiga, cianose, fraqueza geral, tenesmo, anorexia, contração torácica, etc. Pode de início ocorrer midríase e só após algumas horas é que se instala a miose (casos mais graves). O acúmulo de secreção brônquica pode levar à insuficiência respiratória por hipóxia. Síndrome nicotínica: é caracterizada pela fasciculação muscular, tremores da língua, lábios, olhos, pálpebras, câibras, mialgias, espasmos, hipertensão arterial passageira, espasmos e tremores da musculatura esquelética, seguidas por flacidez e paralisias. Síndrome neurológica: observa-se um nível de colinesterase hemática muito baixo. Aparece cefaléia, ansiedade, tontura, confusão mental, convulsões (depressão da descarga frênica - convulsão de origem central), colapso, depressão dos centros (sic) cardio-respiratórios. O bloqueio cardíaco pode causar a morte. Tontura, distúrbios de palavras e coma (sic) tem sido observados.

SINTOMAS DE ALARME: Síndrome colinérgica: sudorese, sialorreia, miose, hipersecreção brônquica, colapso respiratório, broncoespasmo, tosse, vômito, cólicas, diarreia. Síndrome nicotínica: fasciculação muscular, hipertensão arterial transitória. Síndrome neurológica: confusão mental, ataxia, convulsões, depressão dos centros cardiorrespiratórios. (TAMARON BR, 2008)

4.5.2.2 Stron (Metamidofós, 600 G/L)

Os dados relativos à proteção da saúde humana da bula do organofosforado Stron, inseticida e acaricida sistêmico, à base do ingrediente ativo Stron, 600 g/L, concentrado solúvel da classe toxicológica I (extremamente tóxico), descrevem:

II. DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA:

A. MECANISMOS DE AÇÃO, ABSORÇÃO E EXCREÇÃO PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIO OU, QUANDO DISPONÍVEIS, PARA O SER HUMANO: No homem, o Metamidofós, age sobre o sistema nervoso, inibindo atividade da acetilcolinesterase. Em estudo realizado com homens e mulheres, observou-se que a atividade da colinesterase plasmática foi afetada, mas nenhum efeito foi observado na colinesterase eritrocitária. Resíduos foram detectados na urina. Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase. O Metamidofós é rapidamente absorvido, distribuído nos órgãos e tecidos, sendo que as maiores concentrações foram encontradas no fígado. É excretado principalmente pela urina e parte pela respiração e fezes. Cerca de 50 a 57% do produto administrado é eliminado entre o 1º e 3º dia. O Metamidofós é rapidamente degradado via desaminação e/ou demetilação.

B. SINTOMAS DE ALARME: Fraqueza, dor de cabeça, opressão no peito, visão turva, pupilas não reativas, salivação abundante, suores, náuseas, vômitos, diarreia e cólica abdominal.

C. EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS: O produto formulado apresenta: DL₅₀ oral para ratos machos: 25 mg/kg de P.V.; DL₅₀ dermal para ratos machos: 130 mg/kg/P.V.; NOEL (Nível sem Efeito Tóxico) para cães e ratos foi de 2 mg/kg. Os efeitos agudos e crônicos estão relacionados com efeitos muscarínicos, nicotínicos e neurológicos, os quais são: 1. Síndrome muscarínica, colinérgica ou parassimpaticomimética: É caracterizada pela miose, ambliopia (nem sempre), visão borrada, sialorréia, sudorese, bradisfigmia, brocoespasma com aumento das secreções brônquicas, tosse, vômitos, cólicas, diarreias, apneia, asfixia, colapso respiratório, disúria. Pode ocorrer ainda conjuntivite, lacrimejamento, fadiga, cianose, fraqueza geral, tenesmo, anorexia, contração torácica, etc. Pode de início ocorrer midríase e só após algumas horas é que se instala a miose (casos mais graves). O acúmulo de secreção brônquica pode levar à insuficiência respiratória por hipóxia. 2. Síndrome nicotínica: É caracterizado pela fasciculação muscular, tremores da língua, lábios, olhos, pálpebras, (sic) câimbras, mialgias, espasmos, hipertensão arterial passageira, espasmos e tremores da musculatura esquelética, seguidas por flacidez e paralisias. 3. Síndrome neurológica: Observa-se um nível de colinesterase hemática muito baixo. Aparece cefaleia, ansiedade, tontura, confusão mental, convulsões (depressão da descarga frênica – convulsão de origem central), colapso, depressão dos centros cardio-respiratórios [cardiorrespiratórios]. O bloqueio cardíaco pode causar a morte. Tontura, distúrbios de palavras e coma têm sido observados. (STRON, 200?)

4.5.2.3 Dinafós (Metamidofós, 600 G/L)

Os dados relativos à proteção da saúde humana da bula do organofosforado Dinafos, inseticida sistêmico, à base do ingrediente ativo Metamidofós, 600 g/L, concentrado solúvel da classe toxicológica II (altamente tóxico), descrevem:

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA:

MECANISMO DE AÇÃO, ABSORÇÃO E EXCREÇÃO PARA O SER HUMANO: No homem, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso inibindo a atividade da colinesterase. Em estudo realizado com homens e mulheres, observou-se que a atividade da colinesterase plasmática foi afetada, mas nenhum efeito foi observado na colinesterase eritrocitária. Resíduos foram detectados na urina. Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase. O Metamidofós é rapidamente absorvido, distribuído nos órgãos e tecidos, sendo que as maiores concentrações foram encontradas no fígado. É excretado principalmente pela urina e parte pela respiração e fezes. Cerca de 50 a 57% do produto administrado é eliminado entre o 1º e 3º dia. O Metamidofós é rapidamente degradado via desaminação e/ou demetilação.

EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS: Agudos: em ratos, após administração oral, os sintomas começaram a aparecer dentro de 5 a 20 min., desaparecendo 4 a 6 dias após a aplicação. Via dermal, foram observados sintomas após 45 min. até cerca de 3 h do tratamento, persistindo por até 7 dias. Em coelhos o produto não mostrou ser irritante à pele nem irritante

lesivo aos olhos. Não é sensibilizante dermal para cobaias, nem mostrou efeitos mutagênicos. Crônicos: nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observados redução na atividade da colinesterase e redução do ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm. Os efeitos agudos e crônicos são relacionados com efeitos muscarínicos, nicotínicos e neurológicos. - Síndrome muscarínica, colinérgica ou parassimpaticomimética: é caracterizada pela miose, ambliopia (nem sempre); visão borrada, sialorreia, sudorese, bradisfigmia, broncoespasmo com aumento das secreções brônquicas, tosse, vômitos, cólicas, diarreias, apneia, asfixia, colapso respiratório, disúria. Pode ocorrer ainda conjuntivite, lacrimejamento, fadiga, cianose, fraqueza geral, tenesmo, anorexia, constrição torácica, etc. Pode de início ocorrer midríase e só após algumas horas é que se instala a miose (casos mais graves). O acúmulo de secreções brônquicas pode levar à insuficiência respiratória por hipóxia. - Síndrome nicotínica: é caracterizada pela fasciculação muscular, tremores da língua, lábios, olhos, pálpebras, câibras, mialgias, espasmos, hipertensão arterial passageira, espasmos e tremores da musculatura esquelética, seguidos por flacidez e paralisias. - Síndrome neurológica: observa-se um nível de colinesterase hemática muito baixo. Aparece cefaleia, ansiedade, tontura, confusão mental, convulsões (depressão da descarga frênica – convulsão de origem central), colapso, depressão dos centros cardiorrespiratórios. O bloqueio cardíaco pode causar a morte. Tontura, distúrbios da palavra e coma tem sido observados.

SINTOMAS DE ALARME: Síndrome colinérgica: sudorese, sialorreia, miose, hipersecreção brônquica, colapso respiratório, broncoespasmo, tosse, vômito, cólicas, diarreia. Síndrome nicotínica: fasciculação muscular, hipertensão arterial transitória. Síndrome neurológica: confusão mental, ataxia, convulsões, depressão dos centros (sic) cardiorrespiratórios. (DINAFÓS, 2008, p. 4-9)

4.5.2.4 Metamidofós Fersol 600 (Metamidofós, 600 G/L)

Os dados relativos à proteção da saúde humana da bula do organofosforado Metamidofós Fersol 600, inseticida e acaricida sistêmico, à base do ingrediente ativo Metamidofós, 600 g/L, concentrado solúvel da classe toxicológica II (altamente tóxico), descrevem:

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA:

INTOXICAÇÕES POR ORGANOFOSFORADOS

- Informações Médicas –

Grupo Químico	Organofosforados
Classe Toxicológica	II – Altamente Tóxico
Mecanismos de toxicidade	Inibem permanentemente a enzima acetilcolinesterase através de sua fosforilação, causando acúmulo de acetilcolina e conseqüente superestimulação das terminações nervosas, tornando inadequada a transmissão de seus estímulos às células musculares, glandulares,

	ganglionares e do Sistema Nervoso Central (SNC).
Vias de absorção	Oral, inalatória, dérmica e mucosas.
Sintomas e sinais clínicos	<p>Os efeitos podem ocorrer minutos ou horas após a exposição. As manifestações agudas são classificadas como: Muscarínicas (síndrome parassimpaticomimética, muscarínica ou colinérgica): vômito diarreia, cólicas abdominais, broncoespasmo, miose puntiforme e parálitica, bradicardia, hipersecreção (sialorreia, lacrimejamento, broncorreia e sudorese), cefaleia, incontinência urinária, visão borrada. Diaforese severa pode provocar desidratação e hipovolemia graves, resultando em choque. Nicotínicas (síndrome nicotínica): midríase, mialgia, hipertensão arterial, fasciculações musculares, tremores e fraqueza, que são, em geral, indicativos de gravidade. Pode haver paralisia de musculatura respiratória levando à morte. Taquicardia e hipertensão arterial podem manifestar-se, e serem alteradas pelo efeito muscarínico. Efeitos em SNC (síndrome neurológica): ansiedade, agitação, confusão mental, ataxia, depressão de centros (sic) cardio-respiratórios, convulsão e coma. Também podem ocorrer, mais tardiamente, os seguintes quadros: Síndrome intermediária: pode ocorrer entre 24-96 h após a exposição e resolução da crise colinérgica aguda. É caracterizada por paresia dos músculos respiratórios e debilidade muscular que acomete principalmente a face, o pescoço e as porções proximais dos membros. Também pode haver comprometimento de pares cranianos e diminuição de reflexos tendinosos, podendo prolongar-se por meses após a exposição. Neuropatia retardada induzida por Organofosforados: Desencadeada por dano aos axônios de nervos periféricos e centrais, caracterizada por paresias ou paralisias de extremidades, sobretudo inferiores, podendo persistir durante semanas ou anos. São casos raros, após exposições agudas e intensas, que também podem desencadear déficit residual de natureza (sic) neuro-psiquiátrica [neuropsiquiátrica] com comprometimento da memória, concentração e iniciativa.</p>
Metabolismos e Toxicodinâmica	<p>Após absorção são distribuídos por todos os tecidos do organismo, atingindo altas concentrações no fígado, onde são metabolizados e nos rins, que os excretam. A (sic) meia-vida destes inseticidas varia muito, dependendo da natureza do composto. Alguns metabólitos são mais tóxicos que a substância que os originou. Nas primeiras 48 h a acetilcolinesterase pode ser desfosforilada pela pralidoxima, recuperando sua atividade.</p>

Efeitos agudos: DL oral do produto formulado em ratos é de 35 mg/kg. DL₅₀ dérmica em ratos é de 2000 mg/kg. Em estudo sobre irritação ocular e dérmica em animais de laboratório, os animais morreram, dessa forma não foi possível verificar o grau de irritação como produto puro. Exposição excessiva, por acidente, ao metamidofós poderá causar vermelhidão da pele e dos olhos.

Efeitos crônicos: Nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observadas redução na atividade da colinesterase e redução no ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm. Os efeitos agudos e crônicos são relacionados com efeitos muscarínicos, nicotínicos e neurológicos.

SINTOMAS DE ALARME: Fraqueza, dor de cabeça, opressão no peito, visão turva, pupilas não reativas, salivação abundante, náuseas, vômito, diarreia e cólica abdominal. (METAMIDOFÓS FERSOL 600, 2008)

4.5.2.5 Metafos (Metamidofós, 600 G/L)

Os dados relativos à proteção da saúde humana da bula do organofosforado Metafos, inseticida sistêmico com ação de contato, à base do ingrediente ativo Metamidofós, 600 g/L, concentrado solúvel da classe toxicológica I (extremamente tóxico), descrevem:

2 DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA:

2.7 INTOXICAÇÕES POR ORGANOFOSFORADOS: Informações Médicas

Grupo Químico	Organofosforados
Classe Toxicológica	I – Extremamente Tóxico
Mecanismos de toxicidade	Inibem permanentemente a enzima acetilcolinesterase através de sua fosforilação, causando acúmulo de acetilcolina e conseqüente superestimulação das terminações nervosas, tornando inadequada a transmissão de seus estímulos às células musculares, glandulares, ganglionares e do Sistema Nervoso Central (SNC).
Vias de absorção	Oral, inalatória, dérmica e mucosas.
Sintomas e sinais clínicos	Os efeitos podem ocorrer minutos ou horas após a exposição. As manifestações agudas são classificadas como: Muscarínicas (síndrome parassimpaticomimética, muscarínica ou colinérgica) : vômito, diarreia, cólicas abdominais, broncoespasmo, miose puntiforme e parálitica, bradicardia, hipersecreção (sialorreia, lacrimejamento, broncorreia e sudorese), cefaleia, incontinência urinária, visão borrada. Diaforese severa pode provocar desidratação e hipovolemia graves, resultando em choque. Nicotínicas (síndrome nicotínica) : midríase, mialgia, hipertensão arterial, fasciculações musculares, tremores e fraqueza, que são, em geral, indicativos de gravidade. Pode haver paralisia de musculatura respiratória levando à morte. Taquicardia e hipertensão arterial podem manifestar-se e serem alteradas pelo efeito muscarínico. Efeitos em SNC (síndrome neurológica) : ansiedade, agitação,

	<p>confusão mental, ataxia, depressão de centros cardio-respiratórios [cardiorrespiratórios], convulsão e coma. Também podem ocorrer manifestações tardias: Síndrome intermediária: aparece 1-4 dias após a exposição e a resolução da crise colinérgica aguda. É caracterizada por paresia dos músculos respiratórios e debilidade muscular que acomete principalmente a face, o pescoço e as porções proximais dos membros. Também pode haver comprometimento de pares cranianos e diminuição de reflexos tendinosos. A crise cede após 4-21 dias de assistência adequada, mas pode prolongar-se, às vezes, por meses após a exposição. Neuropatia retardada induzida por Organofosforados: ela aparece em 14 a 28 dias após a exposição e é desencadeada por dano aos axônios de nervos periféricos e centrais. A crise se caracteriza por paresias ou paralisias simétricas de extremidades, sobretudo inferiores, podendo persistir durante semanas ou anos. São casos raros, após exposições agudas e intensas. Outros efeitos sobre o Sistema Nervoso Central: um déficit residual de natureza neuropsiquiátrica, com depressão, ansiedade, irritabilidade, comprometimento da memória, concentração e iniciativa podem observar-se.</p>
Metabolismos e Toxicodinâmica	<p>Após absorção, os Organofosforados são distribuídos por todos os tecidos do organismo, atingindo altas concentrações no fígado, onde são metabolizados e nos rins, que os excretam. A meia-vida destes inseticidas varia muito, dependendo da natureza do composto. Alguns metabólitos são mais tóxicos que a substância que os originou. Nas primeiras 48 h a acetilcolinesterase pode ser desfosforilada pela pralidoxima, recuperando sua atividade.</p>

2.8 EFEITOS AGUDOS PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIO: o produto formulado apresenta dose letal oral aguda (DL₅₀) para ratos fêmeas de fêmeas de 25 mg/kg. Dois animais que morreram na dose de 50 mg/kg apresentaram convulsão. Na autópsia dos animais encontrados mortos foi evidenciada congestão pulmonar, severa congestão renal e hepática. Nos animais que foram sacrificados, não houve alteração na necropsia. A DL₅₀ dérmica para o produto formulado é de 2.800 mg/kg, os animais apresentaram ataxia, dificuldade respiratória, mancha de sangue ao redor dos olhos e apatia. Na autópsia dos animais que morreram durante o experimento foram evidenciadas manchas de sangue ao redor dos olhos, alterações pulmonares, intestinais, renais e hepáticas. Os que sobreviveram ao teste e foram sacrificados não apresentaram alterações.

Em estudo sobre irritação ocular em coelhos, o produto causou diminuição do brilho natural, leves a moderadas alterações nas conjuntivas (hiperemia e vermelhidão, edema e secreção) reversíveis em até 7 dias. No exame clínico, foi notado constricção [constricção] pupilar (miose), tremores e apatia, dificuldade respiratória (dispneia) e diarreia. A CL₅₀ inalatória do produto formulado em animais de laboratório é de 0,85 mg/L, os animais apresentaram dispneia, apatia, dificuldade locomotora, perda de peso, prostração, e bradipneia. Macroscopicamente alguns animais apresentaram atelectasia pulmonar moderada, congestão hepática e pulmão congesto.

Macroscopicamente, foram encontradas alterações no rim, traqueia, pulmão, fígado e cavidade nasal.

2.9 EFEITOS CRÔNICOS PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIO: Nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observadas redução na atividade da colinesterase e redução no ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm. Os efeitos agudos e crônicos são relacionados com efeitos muscarínicos, nicotínicos e neurológicos.

2.10 SINTOMAS DE ALARME: Fraqueza, dor de cabeça, opressão no peito, visão turva, pupilas não reativas, salivação abundante, suores, náuseas, vômitos, diarreias e cólica abdominal. (METAFOS, 2007)

4.5.2.6 Rivat (Metamidofós, 600 G/L)

Os dados relativos à proteção da saúde humana da bula do organofosforado Rivat, inseticida e acaricida sistêmico, à base do ingrediente ativo Metamidofós, 600 g/L, concentrado solúvel da classe toxicológica II (altamente tóxico), descrevem:

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DA SAÚDE HUMANA:

INTOXICAÇÕES POR ORGANOFOSFORADOS Informações Médicas.

Grupo Químico:	Organofosforados.
Classe Toxicológica	II - Altamente Tóxico
Mecanismos de toxicidade:	Inibem permanentemente a enzima acetilcolinesterase através de sua fosforilação, causando acúmulo de acetilcolina e consequente superestimulação das terminações nervosas, tornando inadequada a transmissão de seus estímulos às células musculares, glandulares, ganglionares e do Sistema Nervoso Central (SNC).
Vias de absorção:	Oral, inalatória, dérmica e mucosas.
Sintomas e sinais clínicos:	Os efeitos podem ocorrer minutos ou horas após a exposição. As manifestações agudas são classificadas como: Muscarínicas (síndrome parassimpaticomimética, muscarínica ou colinérgica) : vômito, diarreia, cólicas abdominais, broncoespasmo, miose puntiforme e parálitica, bradicardia, hipersecreção (sialorreia, lacrimejamento, broncorreia e sudorese), cefaleia, incontinência urinária, visão borrada. Diaforese severa pode provocar desidratação e hipovolemia graves, resultando em choque. Nicotínicas (síndrome nicotínica) : midríase, mialgia, hipertensão arterial, fasciculações musculares, tremores e fraqueza, que são, em geral, indicativos de gravidade. Pode haver paralisia de musculatura respiratória levando à morte. Taquicardia e hipertensão arterial podem manifestar-se, e serem

	<p>alteradas pelo efeito muscarínico. Efeitos em SNC (síndrome neurológica): ansiedade, agitação, confusão mental, ataxia, depressão de centros (sic) cardio-respiratórios, convulsão e coma. Também podem ocorrer, mais tardiamente, os seguintes quadros: Síndrome intermediária: pode ocorrer entre 24-96 h após a exposição e resolução da crise colinérgica aguda. É caracterizada por paralisia dos músculos respiratórios e debilidade muscular que acomete principalmente a face, o pescoço e as porções proximais dos membros. Também pode haver comprometimento de pares cranianos e diminuição de reflexos tendinosos, podendo prolongar-se por meses após a exposição. Neuropatia retardada induzida por Organofosforados: desencadeada por dano aos axônios de nervos periféricos e centrais, caracterizada por paresias ou paralisias de extremidades, sobretudo inferiores, podendo persistir durante semanas ou anos. São casos raros, após exposições agudas e intensas, que também podem desencadear déficit residual de natureza neuropsiquiátrica, com comprometimento da memória, concentração e iniciativa. Outros efeitos sobre o Sistema Nervoso Central: um déficit residual de natureza neuropsiquiátrica, com depressão, ansiedade, irritabilidade, comprometimento da memória, concentração e iniciativa.</p>
Metabolismo/toxicocinética	<p>Após absorção, os Organofosforados são distribuídos por todos os tecidos do organismo, atingindo altas concentrações no fígado, onde são metabolizados e nos rins, que os excretam. A meia-vida destes inseticidas varia muito, dependendo da natureza do composto. Alguns metabólitos são mais tóxicos que a substância que os originou. Nas primeiras 48 h a acetilcolinesterase pode ser desfosforilada pela pralidoxima, recuperando sua atividade.</p>

EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO:
 Agudos: em ratos, a DL₅₀ oral foi igual a 50 mg/kg, a DL₅₀ dermal foi maior que 400 mg/kg, em coelhos o produto não mostrou ser irritante à pele nem irritante lesivo aos olhos. Não é sensibilizante dermal para cobaias, nem mostrou efeitos mutagênicos. **Crônicos:** nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observados redução na atividade da colinesterase e redução no ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm. Os efeitos agudos e crônicos são relacionados com efeitos muscarínicos, nicotínicos e neurológicos. (RIVAT, 2007)

4.5.3 Bulas: Análise, comparação e descrição dos dados relativos à proteção da saúde humana

As análises realizadas neste item limitam-se às informações sobre os mecanismos de ação, absorção e excreção, efeitos agudos e crônicos e sintomatologia de alarme constantes nas bulas dos organofosforados Taron BR (2008), Stron (200?), Dinafós (2008), Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafos (2007) e Rivat (2007).

Os conteúdos toxicológicos presentes nas bulas dos organofosforados citados revelam padronização de textos, conflitos, omissões e excesso de informações derivadas da experimentação em animais de laboratório, mesmo afastando a possibilidade da existência de diferentes compostos químicos (os chamados “ingredientes inertes”) nas formulações comerciais destes agrotóxicos, que interferem na toxicidade ao homem.

A situação das bulas dos organofosforados supracitados, como já anteriormente apontado, dissemina a desinformação impedindo as mesmas sejam veículos da difusão adequada dos malefícios agudos e crônicos decorrentes dos organofosforados. Igualmente com relação aos malefícios agudos e crônicos relacionados aos efeitos colinérgicos, nicotínicos e neurológicos, síndrome intermediária, neuropatia retardada e outros efeitos sobre o Sistema Nervoso Central, conforme o quadro 10 (p. 110).

4.5.3.1 Padronização de textos toxicológicos

É possível diagnosticar entre os conteúdos toxicológicos presentes nas bulas em questão, principalmente nas bulas do Taron BR (2008), Dinafós (2008) e Rivat (2007), textos toxicológicos idênticos, inclusive com a persistência de erros gramaticais, além da intolerável locução conjuntiva “etc.”.

A padronização dos textos toxicológicos não deixa de ser importante, pois auxilia positivamente na divulgação da toxicidade aguda e neurotoxicidade dos organofosforados, evidentemente, caso realmente fosse veículo de adequada elucidação da toxicologia e toxicidade dos organofosforados sobre o homem,

inclusive, com relação à sintomatologia de alarme, primeiros socorros, tratamento médico e antídotos.

4.5.3.2 Síndrome muscarínica

Com relação à síndrome muscarínica, as bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008) ignoram os malefícios miose puntiforme e parálitica, broncorreia, cefaleia (citado como efeito da síndrome neurológica), incontinência urinária e diaforese severa (que pode provocar desidratação e hipovolemia graves, resultando em choque). Estes malefícios são citados nas bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007).

As bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008), por outro lado, reportam os efeitos ambliopia (nem sempre), bradisfigmia, tosse, apneia, asfixia, colapso respiratório, disúria, conjuntivite, fadiga, cianose, fraqueza geral, tenesmo, anorexia, constrição torácica, midríase (de início), insuficiência respiratória por hipóxia devido ao acúmulo de secreções brônquicas e midríase (de início) que só após algumas horas evolui para miose (nos casos mais graves). Estes malefícios são ignorados nas bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007).

4.5.3.3 Síndrome nicotínica

Com relação à síndrome nicotínica, as bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008) ignoram o efeito midríase que é citado como efeito inicial muscarínico (que evolui para miose nos casos mais graves) nas bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2008) e Rivat (2007).

A midríase é reportada como sendo um dos efeitos da síndrome nicotínica pelas bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007). A midríase (na fase inicial da intoxicação), no entanto, é citada como sendo um efeito da síndrome muscarínica nas bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008).

As bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007) ignoram os efeitos tremores na língua, lábios, olhos e pálpebras, câibras, espasmos e tremores da musculatura esquelética, seguidos por flacidez e paralisias, os quais são citados nas bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008).

As bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008) ignoram os efeitos mialgia, fraqueza, taquicardia e paralisia da musculatura respiratória levando à morte, efeitos citados nas bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007).

As bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008) reportam ao efeito muscarínico hipertensão arterial como sendo passageira. As bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007), no entanto, citam apenas o efeito hipertensão.

4.5.3.4 Síndrome neurológica

Com relação à síndrome neurológica, as bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008) ignoram os efeitos agitação e ataxia, os quais são citados nas bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007).

As bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007) ignoram os efeitos nível de colinesterase hemática muito baixa, cefaleia, tontura, depressão da descarga frênica convulsão de origem central (decorrentes das convulsões), colapso, bloqueio cardíaco que pode levar à morte e distúrbios das palavras, os quais são citados nas bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008).

4.5.3.5 Síndrome intermediária e neuropatia retardada

Com relação à síndrome intermediária e à neuropatia retardada (efeitos sobre o Sistema Nervoso Central) apenas as bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007) reportam, embora sumariamente, alguns malefícios da síndrome intermediária sobre os seres humanos.

Os textos referentes à síndrome intermediária são idênticos entre as bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008) e Rivat (2007).

A bula do Metafós (2007) acrescenta ao texto da síndrome intermediária “a crise cede após 4-21 dias de assistência adequada, mas pode prolongar-se, às vezes, por meses após a exposição”. Esta informação é omitida nas bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?), Dinafos (2008), Metamidofós Fersol 600 (2008) e Rivat (2007).

Com relação à neuropatia retardada, a bula do Metafós (2007) ignora a informação “também podem desencadear déficit residual de natureza neuropsiquiátrica, com comprometimento da memória, concentração e iniciativa”, a qual é admitida nas bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008) e Rivat (2007).

4.5.3.6 Outros efeitos sobre o sistema nervoso central

Com relação aos outros efeitos sobre o Sistema Nervoso Central, as bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?), Dinafos (2008), Metamidofós Fersol 600 (2008) ignoram os malefícios depressão, ansiedade e irritabilidade, os quais são citados nas bulas dos Metafós (2007) e Rivat (2007), conforme o quadro 10 (p. 110).

BULAS	EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS RELACIONADOS AOS EFEITOS COLINÉRGICOS, NICOTÍNICOS, NEUROLÓGICOS, SÍNDROME INTERMEDIÁRIA, NEUROPATIA RETARDADA E OUTROS EFEITOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Tamaron BR Stron Dinafós	Os efeitos agudos e crônicos são relacionados com efeitos muscarínicos, nicotínicos e neurológicos. Síndrome muscarínica, colinérgica ou parassimpaticomimética: É caracterizada pela miose, ambliopia (nem sempre); visão borrada, sialorreia, sudorese, bradisfigmia, broncoespasmo com aumento das secreções brônquicas, tosse, vômitos, cólicas, diarreias, apneia, asfixia, colapso respiratório, disúria. Pode ocorrer ainda conjuntivite, lacrimejamento, fadiga, cianose, fraqueza geral, tenesmo, anorexia, constrição torácica, etc. Pode de início, ocorrer midríase e só após algumas horas é que se instala a miose (casos mais graves). O acúmulo de secreções brônquicas pode levar à insuficiência respiratória por hipóxia. - Síndrome nicotínica: é caracterizada pela fasciculação muscular, tremores da língua, lábios, olhos, pálpebras, cãibras, mialgias, espasmos, hipertensão arterial passageira, espasmos e tremores da musculatura esquelética, seguidos por flacidez e paralisias. - Síndrome neurológica: observa-se um nível de colinesterase hemática muito baixo. Aparece cefaleia, ansiedade, tontura, confusão mental, convulsões (depressão da descarga frênica – convulsão de origem central), colapso, depressão dos centros cardiorrespiratórios. O bloqueio cardíaco pode causar a morte. Tontura, distúrbios da palavra e coma tem sido observados.
Metamidofós Fersol 600	As manifestações agudas são classificadas como: Muscarínicas (síndrome parassimpaticomimética, muscarínica ou colinérgica): vômito diarreia, cólicas abdominais, broncoespasmo, miose puntiforme e parálitica, bradicardia, hipersecreção (sialorreia, lacrimejamento, broncorreia e sudorese), cefaleia, incontinência urinária, visão borrada. Diaforese severa pode provocar desidratação e hipovolemia graves, resultando em choque. Nicotínicas (síndrome nicotínica): midríase, mialgia, hipertensão arterial, fasciculações musculares, tremores e fraqueza, que são, em geral, indicativos de gravidade. Pode haver paralisia de musculatura respiratória levando à morte. Taquicardia e hipertensão arterial podem manifestar-se, e serem alteradas pelo efeito muscarínico. Efeitos em SNC (síndrome neurológica): ansiedade, agitação, confusão mental, ataxia, depressão de centros (sic) cardio-respiratórios, convulsão e coma. Também podem ocorrer, mais tardiamente, os seguintes quadros: Síndrome intermediária: pode ocorrer entre 24-96 h. após a exposição e resolução da crise colinérgica aguda. É caracterizada por paresia dos músculos respiratórios e debilidade muscular que acomete principalmente a face, o pescoço e as porções proximais dos membros. Também pode haver comprometimento de pares cranianos e diminuição de reflexos tendinosos, podendo prolongar-se por meses após a exposição. Neuropatia retardada induzida por Organofosforados: Desencadeada por dano aos axônios de nervos periféricos e centrais, caracterizada por paresias ou paralisias de extremidades, sobretudo inferiores, podendo persistir durante semanas ou anos. São casos raros, após exposições agudas e intensas, que também podem desencadear déficit residual de natureza neuropsiquiátrica, com comprometimento da memória, concentração e iniciativa.
Metafós	As manifestações agudas são classificadas como: [idem Metamidofós Fersol 600] Também podem ocorrer manifestações tardias: Síndrome intermediária: aparece 1-4 dias após a exposição e a resolução da crise colinérgica aguda. É caracterizada por paresia dos músculos respiratórios e debilidade muscular que acomete principalmente a face, o pescoço e as porções proximais dos membros. Também pode haver comprometimento de pares cranianos e diminuição de reflexos tendinosos. A crise cede após 4-21 dias de assistência adequada, mas pode prolongar-se, às vezes, por meses após a exposição. Neuropatia retardada induzida por Organofosforados: Ela aparece em 14 a 28 dias após a exposição e é desencadeada por dano aos axônios de nervos periféricos e centrais. A crise se caracteriza por paresias ou paralisias simétricas de extremidades, sobretudo inferiores, podendo persistir durante semanas ou anos. São casos raros, após exposições agudas e intensas. Outros efeitos sobre o Sistema Nervoso Central: um déficit residual de natureza neuropsiquiátrica, com depressão, ansiedade, irritabilidade, comprometimento da memória, concentração e iniciativa podem observar-se.
Rivat	As manifestações agudas são classificadas como: [idem Metamidofós Fersol 600, Metafós e Rivat] Também podem ocorrer, mais tardiamente, os seguintes quadros: Síndrome intermediária: pode ocorrer entre 24-96 h. após a exposição e resolução da crise colinérgica aguda. É caracterizada por paresia dos músculos respiratórios e debilidade muscular que acomete principalmente a face, o pescoço e as porções proximais dos membros. Também pode haver comprometimento de pares cranianos e diminuição de reflexos tendinosos, podendo prolongar-se por meses após a exposição. Neuropatia retardada induzida por Organofosforados: desencadeada por dano aos axônios de nervos periféricos e centrais, caracterizada por paresias ou paralisias de extremidades, sobretudo inferiores, podendo persistir durante semanas ou anos. São casos raros, após exposições agudas e intensas, que também podem desencadear déficit residual de natureza neuropsiquiátrica, com comprometimento da memória, concentração e iniciativa. Outros efeitos sobre o Sistema Nervoso Central: um déficit residual de natureza neuropsiquiátrica, com depressão, ansiedade, irritabilidade, comprometimento da memória, concentração e iniciativa.

QUADRO 10 - BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: SITUAÇÃO DOS MALEFÍCIOS AGUDOS E CRÔNICOS RELACIONADOS AOS EFEITOS COLINÉRGICOS, NICOTÍNICOS E NEUROLÓGICOS, SÍNDROME INTERMEDIÁRIA, NEUROPATIA RETARDADA E OUTROS EFEITOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL.

4.5.3.7 Mecanismos de ação, absorção e excreção e sintomatologia de alarme

O Metamidofós é de extrema toxicidade, assim, é muito importante o conhecimento adequado sobre os seus mecanismos de ação, absorção e excreção, bem como, seus sintomas de alarme, auxiliando na formação de uma base racional que possibilite a interpretação descritiva dos dados toxicológicos envolvidos.

Descumprindo a legislação, as bulas dos organofosforados de ingrediente ativo Metamidofós Tamaron BR, Stron, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafos e Rivat, não contemplam informações toxicológicas adequadas, detalhadas e suficientes, não reportando suficientemente a toxicodinâmica do Metamidofós para o homem.

4.5.3.7.1 Mecanismos de ação

Os textos dos mecanismos de ação das bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008) são idênticos.

As bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007) apresentam textos (idênticos entre as bulas destes agrotóxicos) dos mecanismos de ação divergentes aos constantes nas bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008).

A situação dos mecanismos de ação é demonstrada no quadro 11 (p. 112).

BULAS	MECANISMOS DE AÇÃO (TOXICOCINÉTICA)	
Tamaron BR	MECANISMOS DE AÇÃO, (...) PARA O SER HUMANO: No homem, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso inibindo atividade da acetilcolinesterase. Em estudo realizado com homens e mulheres observou-se que a atividade da colinesterase plasmática foi afetada, mas nenhum efeito foi observado na colinesterase eritrocitária. Resíduos foram detectados na urina. Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase...	
Stron	A. MECANISMOS DE AÇÃO, (...) PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIO OU, QUANDO DISPONÍVEIS, PARA O SER HUMANO: No homem, o Metamidofós, age sobre o sistema nervoso inibindo atividade da acetilcolinesterase. Em estudo realizado com homens e mulheres observou-se que a atividade da colinesterase plasmática foi afetada, mas nenhum efeito foi observado na colinesterase eritrocitária. Resíduos foram detectados na urina. Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase...	
Dinafós	MECANISMO DE AÇÃO, ABSORÇÃO E EXCREÇÃO PARA O SER HUMANO: No homem, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso inibindo atividade da acetilcolinesterase. Em estudo realizado com homens e mulheres observou-se que a atividade da colinesterase plasmática foi afetada, mas nenhum efeito foi observado na colinesterase eritrocitária. Resíduos foram detectados na urina. Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase...	
Metamidofós Fersol 600	Mecanismos de toxicidade	Inibem permanentemente a enzima acetilcolinesterase através de sua fosforilação, causando acúmulo de acetilcolina e consequente superestimulação das terminações nervosas, tornando inadequada a transmissão de seus estímulos às células musculares, glandulares, ganglionares e do Sistema Nervoso Central (SNC).
Metafós	Mecanismos de toxicidade	Inibem permanentemente a enzima acetilcolinesterase através de sua fosforilação, causando acúmulo de acetilcolina e consequente superestimulação das terminações nervosas, tornando inadequada a transmissão de seus estímulos às células musculares, glandulares, ganglionares e do Sistema Nervoso Central (SNC).
Rivat	Mecanismos de toxicidade	Inibem permanentemente a enzima acetilcolinesterase através de sua fosforilação, causando acúmulo de acetilcolina e consequente superestimulação das terminações nervosas, tornando inadequada a transmissão de seus estímulos às células musculares, glandulares, ganglionares e do Sistema Nervoso Central (SNC).

QUADRO 11 - BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: SITUAÇÃO DOS MECANISMOS DE AÇÃO.

4.5.3.7.2 Mecanismos de absorção e excreção

As bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?), Dinafos (2008), Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007) reportam sumárias informações toxicológicas sobre os mecanismos de absorção e excreção.

As bulas do Tamaron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008) ignoram que o fígado é o órgão metabolizador do agrotóxico. As bulas do Metamidofós Fersol 600 (2008), Metafós (2007) e Rivat (2007) ignoram que parte do agrotóxico também é excretada pela respiração e fezes.

As bulas dos agrotóxicos supracitados evidenciam a padronização de determinados textos toxicológicos, divergências nas informações prestadas nos sintomas de alarme e divergências nos dados toxicológicos envolvendo os efeitos agudos e crônicos, relacionados aos efeitos colinérgicos, nicotínicos, neurológicos, síndrome intermediária, neuropatia retardada e outros efeitos sobre o Sistema Nervoso Central.

A situação dos mecanismos de absorção e excreção é demonstrada no quadro 12 (p. 114).

BULAS	MECANISMOS DE ABSORÇÃO E EXCREÇÃO (TOXICODINÂMICA)
Taron BR	O Metamidofós é rapidamente absorvido, distribuído nos órgãos e tecidos, sendo que as maiores concentrações foram encontradas no fígado. É excretado principalmente pela urina e parte pela respiração e fezes. Cerca de 50 a 57% do produto administrado é eliminado entre o 1º e 3º dia. O Metamidofós é rapidamente degradado via desaminação e/ou demetilação.
Stron	O Metamidofós é rapidamente absorvido, distribuído nos órgãos e tecidos, sendo que as maiores concentrações foram encontradas no fígado. É excretado principalmente pela urina e parte pela respiração e fezes. Cerca de 50 a 57% do produto administrado é eliminado entre o 1º e 3º dia. O Metamidofós é rapidamente degradado via desaminação e/ou demetilação.
Dinafós	O Metamidofós é rapidamente absorvido, distribuído nos órgãos e tecidos, sendo que as maiores concentrações foram encontradas no fígado. É excretado principalmente pela urina e parte pela respiração e fezes. Cerca de 50 a 57% do produto administrado é eliminado entre o 1º e 3º dia. O Metamidofós é rapidamente degradado via desaminação e/ou demetilação.
Metamidofós Fersol 600	Após absorção são distribuídos por todos os tecidos do organismo, atingindo altas concentrações no fígado, onde são metabolizados e nos rins, que os excretam. A meia-vida destes inseticidas varia muito, dependendo da natureza do composto. Alguns metabólitos são mais tóxicos que a substância que os originou. Nas primeiras 48 h. a acetilcolinesterase pode ser desfosforilada pela pralidoxima, recuperando sua atividade.
Metafós	Após absorção, os Organofosforados são distribuídos por todos os tecidos do organismo, atingindo altas concentrações no fígado, onde são metabolizados e nos rins, que os excretam. A meia-vida destes inseticidas varia muito, dependendo da natureza do composto. Alguns metabólitos são mais tóxicos que a substância que os originou. Nas primeiras 48 h. a acetilcolinesterase pode ser desfosforilada pela pralidoxima, recuperando sua atividade.
Rivat	Após absorção, os Organofosforados são distribuídos por todos os tecidos do organismo, atingindo altas concentrações no fígado, onde são metabolizados e nos rins, que os excretam. A meia-vida destes inseticidas varia muito, dependendo da natureza do composto. Alguns metabólitos são mais tóxicos que a substância que os originou. Nas primeiras 48 h. a acetilcolinesterase pode ser desfosforilada pela pralidoxima, recuperando sua atividade.

QUADRO 12 - BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINA FÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: SITUAÇÃO DOS MECANISMOS DE ABSORÇÃO E EXCREÇÃO.

4.5.3.7.3 Sintomatologia de alarme

Determinados textos da sintomatologia de alarme contidos nas bulas do Taron BR, Stron, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafos e Rivat são padronizados.

Também existem divergências e omissões nas bulas dos agrotóxicos citados neste item. A bula do Rivat (2007) simplesmente omite toda a sintomatologia de alarme. A bula do Metamidofós Fersol 600 (2008) omite o sintoma sudorese, o qual é citado por todas as demais bulas em questão. As bulas do Stron (200?), Metamidofós Fersol 600 (2008) e Metafós (2007) ignoram os sintomas sialorreia, miose, hipersecreção brônquica, colapso respiratório, broncoespasmo, tosse, cólicas, fasciculação muscular, hipertensão arterial transitória, confusão mental, ataxia, convulsões e depressão dos centros cardiorrespiratórios, os quais citados nas bulas do Taron BR (2008) e Dinafós (2008).

A situação da sintomatologia de alarme é demonstrada no quadro 13.

BULAS	SINTOMAS DE ALARME
Taron BR	Síndrome colinérgica: sudorese, sialorreia, miose, hipersecreção brônquica, colapso respiratório, broncoespasmo, tosse, vômito, cólicas, diarreia. Síndrome nicotínica: fasciculação muscular, hipertensão arterial transitória. Síndrome neurológica: confusão mental, ataxia, convulsões, depressão dos centros cardiorrespiratórios.
Stron	Fraqueza, dor de cabeça, opressão no peito, visão turva, pupilas não reativas, salivação abundante, suores, náuseas, vômitos, diarreia e cólica abdominal.
Dinafós	Síndrome colinérgica: sudorese, sialorreia, miose, hipersecreção brônquica, colapso respiratório, broncoespasmo, tosse, vômito, cólicas, diarreia. Síndrome nicotínica: fasciculação muscular, hipertensão arterial transitória. Síndrome neurológica: confusão mental, ataxia, convulsões, depressão dos centros cardiorrespiratórios.
Metamidofós Fersol 600	Fraqueza, dor de cabeça, opressão no peito, visão turva, pupilas não reativas, salivação abundante, náuseas, vômito, diarreia e cólica abdominal.
Metafós	Fraqueza, dor de cabeça, opressão no peito, visão turva, pupilas não reativas, salivação abundante, suores, náuseas, vômitos, diarreias e cólica abdominal.
Rivat	<i>Nihil.</i>

QUADRO 13 - BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TARAMON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFOS E RIVAT: SITUAÇÃO DA SINTOMATOLOGIA DE ALARME.

4.5.3.7.4 Bulas: Informações sobre animais de experimentação

Os conteúdos toxicológicos das bulas dos organofosforados em estudo contêm várias informações obtidas da experimentação em animais de laboratório.

As bulas do Taron BR (2008), Dinafós (2008) e Rivat (2007) nos seus efeitos agudos reportam que os mesmos, em coelhos, não mostraram ser irritantes à pele nem irritantes lesivos aos olhos, além de não serem sensibilizantes dérmicos. A bula do agrotóxico organofosforado Metafós (2008), nos seus efeitos agudos para animais de laboratório, contradizendo uma das informações contidas nas bulas dos organofosforados Taron BR (2008), Dinafos (2008) e Rivat (2007), reporta que em estudo sobre irritação ocular em coelhos, o Metafós causou diminuição do brilho natural, leves a moderadas alterações nas conjuntivas caracterizadas por hiperemia e vermelhidão, edema e secreção, as quais são reversíveis em 7 dias. A bula do Metamidofós Fersol 600 (2008), em clara alusão aos efeitos da intoxicação em seres humanos ao declarar que são decorrentes de acidentes, reporta que pode ocorrer vermelhidão da pele e dos olhos. Por outro lado, a própria bula do Metamidofós Fersol 600 (2008), nos seus efeitos agudos, incompreensivelmente, admite que o estudo sobre irritação ocular e dérmica em animais de laboratório não foi possível diante da morte desses animais, assim, não foi possível verificar o grau de irritação nos olhos e sobre a pele com o agrotóxico em questão na sua forma pura.

Em determinadas situações não é possível saber se as informações toxicológicas prestadas nas bulas são destinadas para o homem ou são oriundas da experimentação em animais de laboratório. Um claro exemplo dessa situação são as informações prestadas nos mecanismos de ação, absorção e excreção das bulas do Taron BR (2008), Stron (200?) e Dinafos (2008).

Não obstante à caracterização (DL50 e CL50) da toxicidade aguda ser derivada de testes em animais de laboratório via DL50 e CL 50, bem como, a toxicidade crônica e subcrônica ser também caracterizada via NOEL (*No Observed Effects Level*) e LOEL (*Lowest Observed Level*) em animais de laboratório, admitindo-se, portanto, informações nas bulas relacionadas à toxicidade aguda, crônica e subcrônica em animais de laboratório, a maioria das informações declaradas nas bulas inferidas da experimentação em animais de laboratório não acrescentam nada de substancial aos mecanismos de ação, absorção e excreção,

efeitos agudos e crônicos, bem como, à neurotoxicidade dos agrotóxicos organofosforados para o homem.

Considerando que a toxicocinética (processos envolvidos desde a disponibilidade química até a concentração no tecido alvo, envolvendo aspectos de absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação, eliminação da substância tóxica inalterada ou metabólito), toxicodinâmica (mecanismos de interação entre a substância tóxica e os sítios de ação no organismo) e malefícios agudos e crônicos, sobretudo relacionados à síndrome intermediária e à neuropatia retardada, dos organofosforados são notoriamente conhecidos, inclusive, disponibilizados à exaustão em literatura especializada, chama a atenção a admissão nas bulas em questão de excessivas informações toxicológicas derivadas da experimentação em animais de laboratório.

A Lei Federal nº 7.802, de 11 de julho de 1989, em seu art. 7º, inc. III, determina que para serem vendidos ou expostos à venda, os agrotóxicos devem trazer em suas bulas informações relativas aos possíveis efeitos prejudiciais sobre a saúde do homem (BRASIL, 2009).

O Decreto Federal nº 4.074/2002, em seu Anexo IX, Da Bula, determina constar obrigatoriamente da bula de agrotóxicos e afins, dados relativos à proteção da saúde humana, como: mecanismos de ação, absorção e excreção para o ser humano quando disponíveis e efeitos agudos e crônicos para o ser humano quando disponíveis (BRASIL, 2009).

Com base na legislação, não deveriam ser aceitas nas bulas excessivas informações toxicológicas relativas às experimentações em animais de laboratório, considerando que a toxicologia dos organofosforados para o homem é notoriamente conhecida, baseada em dados divulgados na literatura específica nacional e estrangeira, e em estudos epidemiológicos que têm origem na medicina do trabalho, decorrentes de inúmeros casos de intoxicação. A própria Consulta Pública nº 89/2009 da Anvisa inclui uma Nota Técnica que trata da reavaliação toxicológica do Metamidofós, com a citação de diversos malefícios agudos e crônicos para o homem, vários dos quais são omitidos nas bulas em questão (BRASIL, 2010).

A situação das informações toxicológicas prestadas nas bulas em questão, considerando a experimentação em animais de laboratório, é demonstrada no quadro 14 (p. 118).

BULAS	MECANISMOS DE ABSORÇÃO E EXCREÇÃO (TOXICODINÂMICA)
Tamaron BR	<p>MECANISMOS DE AÇÃO, ABSORÇÃO E EXCREÇÃO PARA O SER HUMANO: (...) Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase. O Metamidofós é rapidamente absorvido, distribuído nos órgãos e tecidos, sendo que as maiores concentrações foram encontradas no fígado. É excretado principalmente pela urina e parte pela respiração e fezes. Cerca de 50 a 57% do produto administrado é eliminado entre o 1º e 3º dia. O Metamidofós é rapidamente degradado via desaminação e/ou demetilação.</p> <p>EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS: Agudos: em ratos, após administração oral, os sintomas começaram a aparecer dentro de 5 a 20 min., desaparecendo 4 a 6 dias após a aplicação. Via dermal, foram (sic) observadas sintomas após 45 min. até cerca de 3 h [h.] do tratamento, persistindo por até 7 dias. Em coelhos o produto não mostrou ser irritante à pele nem irritante lesivo aos olhos. Não é sensibilizante dermal para cobaias, nem mostrou efeitos mutagênicos. Crônicos: nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observadas redução na atividade da colinesterase e redução no ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm.</p>
Stron	<p>MECANISMOS DE AÇÃO, ABSORÇÃO E EXCREÇÃO PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIO OU, QUANDO DISPONÍVEIS, PARA O SER HUMANO: (...) Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase.</p> <p>EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS: O produto formulado apresenta: - DL₅₀ oral para ratos machos: 25 mg/kg de P.V.; - DL₅₀ dermal para ratos machos: 130 mg/kg/P.V.; NOEL (Nível sem Efeito Tóxico) para cães e ratos foi de 2 mg/kg.</p>
Dinafós	<p>MECANISMO DE AÇÃO, ABSORÇÃO E EXCREÇÃO PARA O SER HUMANO: No homem, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso inibindo a atividade da colinesterase. Em estudo realizado com homens e mulheres observou-se que a atividade da colinesterase plasmática foi afetada, mas nenhum efeito foi observado na colinesterase eritrocitária. Resíduos foram detectados na urina. Em ratos, o Metamidofós age sobre o sistema nervoso central e inibe a atividade da colinesterase.</p> <p>EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS: Agudos: em ratos, após administração oral, os sintomas começaram a aparecer dentro de 5 a 20 min., desaparecendo 4 a 6 dias após a aplicação. Via dermal, foram observados sintomas após 45 min. até cerca de 3 h do tratamento, persistindo por até 7 dias. Em coelhos o produto não mostrou ser irritante à pele nem irritante lesivo aos olhos. Não é sensibilizante dermal para cobaias, nem mostrou efeitos mutagênicos. Crônicos: nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observadas redução na atividade da colinesterase e redução do ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm.</p>
Metamidofós Fersol 600	<p>Efeitos agudos: DL oral do produto formulado em ratos é de 35 mg/kg. DL₅₀ dérmica em ratos é de 2.000 mg/kg. Em estudo sobre irritação ocular e dérmica em animais de laboratório, os animais morreram, dessa forma não foi possível verificar o grau de irritação como produto puro.</p> <p>Efeitos crônicos: Nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observadas redução na atividade da colinesterase e redução no ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm.</p>
Metafós	<p>EFEITOS AGUDOS PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIO: o produto formulado apresenta dose letal oral aguda (DL₅₀) para ratos fêmeas de fêmeas de 25 mg/kg. Dois animais que morreram na dose de 50 mg/kg apresentaram convulsão. Na autópsia dos animais encontrados mortos foi evidenciada congestão pulmonar, severa congestão renal e hepática. Nos animais que foram sacrificados, não houve alteração na necropsia. A DL₅₀ dérmica para o produto formulado é de 2.800 mg/kg, os animais apresentaram ataxia, dificuldade respiratória, mancha de sangue ao redor dos olhos e apatia. Na autópsia dos animais que morreram durante o experimento foram evidenciadas manchas de sangue ao redor dos olhos, alterações pulmonares, intestinais, renais e hepáticas. Os que sobreviveram ao teste e foram sacrificados não apresentaram alterações. Em estudo sobre irritação ocular em coelhos, o produto causou diminuição do brilho natural, leves a moderadas alterações nas conjuntivas (hiperemia e vermelhidão, edema e secreção) reversíveis em até 7 dias. No exame clínico, foi notado constrição pupilar (miose), tremores e apatia, dificuldade respiratória (dispneia) e diarreia. A CL₅₀ inalatória do produto formulado em animais de laboratório é de 0,85 mg/L, os animais apresentaram dispneia, apatia, dificuldade locomotora, perda de peso, prostração, e bradipneia. Macroscopicamente alguns animais apresentaram atelectasia pulmonar moderada, congestão hepática e pulmão congesto. Macroscopicamente, foram encontradas alterações no rim, traqueia, pulmão, fígado e cavidade nasal.</p> <p>EFEITOS CRÔNICOS PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIO: Nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observadas redução na atividade da colinesterase e redução no ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm. Os efeitos agudos e crônicos são relacionados com efeitos muscarínicos, nicotínicos e neurológicos.</p>
Rivat	<p>EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO: Agudos: em ratos, a DL₅₀ oral foi igual a 50 mg/kg, a DL₅₀ dermal foi maior que 400 mg/kg, em coelhos o produto não mostrou ser irritante à pele nem irritante lesivo aos olhos. Não é sensibilizante dermal para cobaias, nem mostrou efeitos mutagênicos. Crônicos: nos estudos realizados com ratos durante 2 anos, nas doses mais elevadas, foram observadas redução na atividade da colinesterase e redução no ganho de peso nos animais. A dose sem efeito tóxico foi de 2 ppm.</p>

QUADRO 14 - BULAS DOS ORGANOFOSFORADOS TAMARON BR, STRON, DINAFÓS, METAMIDOFÓS FERSOL 600, METAFÓS E RIVAT: USO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS INFERIDAS NA EXPERIMENTAÇÃO EM ANIMAIS TESTE.

4.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE A CONSULTA PÚBLICA Nº 89, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2009, DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) – REGULAMENTO TÉCNICO PARA O INGREDIENTE ATIVO METAMIDOFÓS EM DECORRÊNCIA DA REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Consulta Pública nº 89, de 27 de novembro de 2009, D. O. U de 30 de novembro de 2009, concedeu o prazo de 30 (trinta) dias para a apresentação de críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico para o ingrediente ativo organofosforado Metamidofós.

O Anexo de Proposta de Regulamento Técnico da Consulta Pública supracitada da Anvisa (2009) dispõe: considerando o disposto na Constituição Federal, de 05 de outubro de 1988, em seu artigo 5º, XXXIII e LX, relativo ao direito à informação e publicidade dos atos da administração pública; considerando o disposto na Constituição Federal, de 05 de outubro de 1988, em seu artigo 200, incisos I, II e VII; considerando o disposto na Lei nº. 8.080, de 19 de setembro de 1990, em seu art. 6º, incisos I e alíneas, VII, IX e § 1º e incisos; considerando o disposto na Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999, em seu artigo 8º e parágrafos, que determina a regulamentação, o controle e a fiscalização dos produtos que envolvam risco à saúde pública; considerando o disposto na Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999; que regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal; considerando a Lei nº 10.603, de 17 de dezembro de 2002, que dispõe sobre a informação não divulgada submetida para aprovação da comercialização de produtos; considerando o disposto na Lei nº. 7.802, de 11 de julho de 1989, art. 3º, § 6º, alíneas “c”, “d” e “e”, combinado com disposto no Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002, artigos 2º, inciso VI; art. 6º, inciso I; art. 19, parágrafo e incisos e art. 31 e incisos; considerando o disposto na Instrução Normativa Conjunta nº. 02, de 27 de setembro de 2006, que estabelece procedimentos para fins de reavaliação agrônômica ou toxicológica ou ambiental dos agrotóxicos, seus componentes e afins; considerando a RDC nº10, de 22 de fevereiro de 2008, que estabelece a reavaliação toxicológica de produtos técnicos e formulados à base do ingrediente ativo Metamidofós; e, considerando a RDC 48, de 07 de julho de 2008, que estabelece os procedimentos administrativos para a

reavaliação toxicológica; considerando o impacto dos agrotóxicos de forma difusa e coletiva e a importância da ampla participação da sociedade através do instrumento de consulta pública; considerando que o ingrediente ativo metamidofós apresenta características neurotóxicas, imunotóxicas e provoca toxicidade sobre o sistema endócrino, reprodutor e desenvolvimento embriofetal; considerando que o Metamidofós se enquadra dentre os que possuem características proibitivas de registro; e, considerando que o Metamidofós no cenário internacional, tem sido alvo de proibições em diversos países e severas restrições devido aos riscos para a saúde humana, foi adotado a seguinte proposta de Resolução:

Art. 1º Cancelar os informes de avaliação toxicológica de todos os produtos técnicos e formulados à base do ingrediente ativo metamidofós a partir da data de publicação desta Resolução.

Art. 2º Manter a monografia do ingrediente ativo metamidofós até a data de janeiro de 2010 para fins de programas de monitoramento de resíduos de agrotóxicos nos alimentos.

Art. 3º Indeferir os pleitos de avaliação toxicológica, em tramitação nesta Agência, de produtos técnicos e formulados à base de metamidofós, com vistas à obtenção de registro de produtos, devido ao enquadramento do ingrediente ativo dentre as proibições de registro do art. 3º, § 6º, alíneas "c", "d" e "e", da Lei 7.802, de 11 de julho de 1989.

Art.4º Solicitar ao Ministério da Agricultura, Pecuária e do Abastecimento que suspenda as importações de produtos técnicos e formulados à base de metamidofós a partir da publicação desta Resolução. (ANVISA, 2009)

É imprescindível o controle e a fiscalização de agrotóxicos que envolvam risco à saúde pública, em especial do Metamidofós, amplamente comercializado, conforme é demonstrado no presente trabalho. O mesmo apresenta características neurotóxicas, imunotóxicas e provoca toxicidade sobre o sistema endócrino, reprodutor e desenvolvimento embriofetal (BRASIL, 2009).

Porém, uma vez banido o Metamidofós, quais os seus prováveis "sucessores"? O quadro 15 (p. 121), pelo menos na região da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, indica que seus "sucessores" naturais, com base na quantidade oficialmente comercializada (PARANÁ, 2010), serão outros agrotóxicos organofosforados; ciclodienoclorados e metilcarbamatos de oxima. Essa lógica, evidentemente, deve se estender pelo Brasil afora.

Destaca-se que os inseticidas de ingrediente ativo Endosulfan eram considerados do grupo químico dos organoclorados, porém, o Endosulfan foi

transmutado para o “grupo químico dos ciclodienoclorados”, em decorrência da Portaria nº 329, de 02 de setembro de 1985, que proíbe, em todo o território nacional, a comercialização, o uso e a distribuição dos produtos agrotóxicos organoclorados, destinados à agropecuária, dentre outros (BRASIL, 2010).

Embora o Metamidofós seja prevalente entre os organofosforados, é preocupante que o “vácuo” comercial deixado pelo mesmo seja preenchido pelos próprios organofosforados (inibidores da enzima acetilcolinesterase); ciclodienoclorados (de toxicologia crônica e idêntica aos banidos organoclorados) e metilcarbamatos de oxima (também inibidores da enzima acetilcolinesterase).

QUANTIDADE COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS						
GRUPOS QUÍMICOS	Anos					TOTAL
	2005	2006	2007	2008	2009	
Quantidade em quilos e litros						
Agrotóxicos organofosforados						
Organofosforado	71.559	81.233	80.813	76.599	69.647	379.851
I. a. Metamidofós	120.396	221.925	259.693	344.130	316.960	1.263.104
TOTAL	191.955	303.158	340.506	420.729	386.607	1.642.955
Agrotóxicos ciclodienoclorados						
Ciclodienoclorado	41.941	42.222	54.009	50.088	92.633	280.893
Agrotóxicos metilcarbamatos de oxima						
Metilcarbamato de Oxima	21.683	44.235	50.982	50.129	41.001	208.030

QUADRO 15 - QUANTIDADE OFICIALMENTE COMERCIALIZADA DE INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO (PARANÁ, 2010).

5 CONCLUSÕES

Com base no levantamento da quantidade oficialmente comercializada de inseticidas e/ou acaricidas, durante os anos de 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009, na região político-administrativa da Secretaria da Agricultura e do Abastecimento do Estado do Paraná (Seab), através do Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária (Defis) e da Divisão da Fiscalização de Insumos e Serviços Agrícolas (DFI), Núcleo Regional de Pato Branco, pode-se concluir que:

1) Está havendo um crescente comércio de inseticidas e/ou acaricidas sem justificativa pela ausência de crescimento da área cultivada com predomínio dos organofosforados especialmente os de ingrediente ativo Metamidofós. O comércio excessivo de inseticidas e/ou acaricidas, que tem como principal cultivo a soja, implica na destruição de predadores e parasitóides benéficos, rápido ressurgimento de pragas pelo uso excessivo do Metamidofós, desenvolvimento de resistência em pragas, contaminação do meio ambiente e prejuízos à saúde do homem.

2) Prevalência do comércio de Metamidofós que representou 82% da quantidade comercializada de todos os organofosforados em 2009; A quantidade comercializada de Metamidofós, entre 2005 a 2009, teve um crescimento de 163%. O Metamidofós é o componente mais importante para justificar o comércio excessivo de inseticidas e/ou acaricidas.

3) Houve aumento muito superior da quantidade comercializada de inseticidas e/ou acaricidas do que aumento das áreas cultivadas pelas culturas pesquisadas.

4) Os agricultores e trabalhadores rurais estão submetidos a uma alta exposição aos organofosforados, especialmente ao Metamidofós, situação que exacerba os riscos para a saúde do homem em decorrência dos seus aspectos toxicológicos.

5) A análise, comparação e descrição dos dados relativos à proteção da saúde humana (mecanismos de ação, absorção e excreção, efeitos agudos e crônicos e sintomatologia de alarme) contidos nas bulas dos organofosforados Taron BR, Strom, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafós e Rivat de ingrediente ativo Metamidofós, evidenciam conflitos, omissões e muitas informações derivadas da experimentação em animais de laboratório, ocorrência que agrava o

elevado grau de desinformação sobre a toxicologia dos organofosforados. Os dados relativos à proteção da saúde humana das bulas em questão, da forma como se encontram, impedem a difusão adequada da toxicologia dos organofosforados junto aos engenheiros agrônomos, agricultores, trabalhadores rurais e médicos.

6) Entre os anos de 2005 e 2008 foram oficialmente comercializados 14.424.163 quilos e litros de agrotóxicos (adjuvantes, espalhantes, fungicidas, herbicidas, inseticidas e outros) e o número de intoxicações apurados no período (112) pela epidemiologia oficial revela uma preocupação, pois destoa da quantidade comercializada, podendo haver falha no registro das intoxicações por agrotóxicos.

7) Com relação aos organofosforados não é estabelecido pela epidemiologia oficial onexo causal entre as manifestações crônicas sobre o sistema nervoso central e os sintomas de intoxicações causados pelos mesmos.

8) A fragilização da extensão rural oficial e a falta de apoio do Poder Público para difusão de programas oficiais que visem alternativas ao uso excessivo de agrotóxicos, implicam na transferência da assistência técnica e a prescrição do receituário agrônômico para os comerciantes de agrotóxicos, fato que pode estar implicando no gradativo abandono do MIP, especialmente o MIP-soja, pela ausência de difusão das vantagens da adoção do mesmo.

9) É necessário a modernização do trabalho efetuado pela Seab/Defis/DF no controle da quantidade comercializada de agrotóxicos pela implantação do Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Estado do Paraná (Siagro), criado pelo Decreto Estadual nº 6.107, de 19 de janeiro de 2010 (PARANÁ, 2010).

O Siagro, implantado, possibilitará também conhecer a efetiva quantidade consumida pelos agricultores paranaenses, quais são os alvos biológicos controlados, entre outras importantes informações, permitindo ao Poder Público adotar medidas que minorem o impacto decorrente do excessivo comércio de agrotóxicos.

6 SUGESTÕES

Tendo como base o constatado neste trabalho, pode-se sugerir que:

1) Diante da pressão exercida pelos comerciantes de agrotóxicos sobre os agricultores, em detrimento da boa assistência técnica agrônômica, o que fatalmente favorece o comércio excessivo de agrotóxicos, torna-se importante o fortalecimento da extensão rural oficial, bem como, o apoio governamental para difusão de programas que visem alternativas a este comércio excessivo como, por exemplo, medidas que promovam o resgate da importância e das vantagens da adoção do Manejo Integrado de Pragas (MIP), especialmente o MIP-soja, integrando nessa missão toda a cadeia produtiva envolvida.

2) Resgate do objetivo do receituário agrônômico, considerando que o mesmo é instrumento capaz de frear o comércio excessivo de agrotóxicos. Embora o comércio de agrotóxicos seja efetuado mediante a emissão ou apresentação do receituário agrônômico, está havendo comércio excessivo de inseticidas e/ou acaricidas.

Seus prescritores, em sua maioria, são engenheiros agrônomos vinculados (ou pela Consolidação das Leis Trabalhistas ou por contratos de prestação de serviços) aos comerciantes de agrotóxicos. O Decreto Federal 4.074/2002, art. 66, inc. IV, alínea g (BRASIL, 2009), bem como, o registro federal e o cadastro estadual de agrotóxicos implicam que os profissionais de agronomia devem acompanhar tecnicamente a condução dos cultivos mediante vistoriais sequenciais, promoverem a orientação dos agricultores quanto à necessidade e a importância do MIP e alternância de ingredientes ativos para evitar o aparecimento de pragas resistentes.

3) Necessidade da regulamentação técnica para o Metamidofós em decorrência da sua reavaliação toxicológica. A Anvisa, conforme Consulta Pública nº 89, de 27 de novembro de 2009 (BRASIL, 2010), concedeu o prazo de 30 dias, a contar da data de publicação da mesma, para que fossem apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico para o Metamidofós, considerando que este apresenta características neurotóxicas, imunotóxicas; provoca toxicidade sobre o sistema endócrino, reprodutor e desenvolvimento embrionário e que se enquadra dentre os agrotóxicos com características proibitivas

de registro, o que tem sido alvo de proibições em diversos países e severas restrições devido aos riscos que apresenta para a saúde humana.

Assim sendo, diante do comércio excessivo de Metamidofós, ocorrência que potencializa drasticamente o impacto toxicológico do mesmo para o homem e ao meio ambiente, é imprescindível a proibição do mesmo em território brasileiro.

4) É necessário a modernização do controle da quantidade comercializada de agrotóxicos por parte da Seab/Defis/DFI pela implantação do Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Estado do Paraná (Siagro), possibilitando assim, que sejam também conhecidas as quantidades usadas pelos agricultores paranaenses, quais são os alvos biológicos controlados, entre outras importantes informações, permitindo ao Poder Público adotar medidas que minimizem os impactos decorrentes do comércio excessivo de agrotóxicos.

5) É necessário por parte da epidemiologia oficial o nexos causal entre as manifestações crônicas sobre o sistema nervoso central e os sintomas de intoxicações causados pelos agrotóxicos. Deve-se primar pelo adequado registro das intoxicações por agrotóxicos de modo a afastar a possibilidade de subnotificação ou erro da fonte de intoxicação, evitando-se que na prática só se registrem os casos agudos e mais graves.

6) Os problemas existentes nos dados referentes aos mecanismos de ação, absorção e excreção, efeitos agudos e crônicos e sintomatologia de alarme contidos nas bulas do Tamaron BR, Strom, Dinafós, Metamidofós Fersol 600, Metafós e Rivat sugerem a necessidade de adequação dessas bulas conforme é preconizado pela toxicologia dos organofosforados para o homem.

7) Devem ser desenvolvidas na região político-administrativa da Seab, Núcleo Regional de Pato Branco, ações ajustadas à realidade verificada, principalmente por parte do Poder Público, especialmente nas áreas da educação, saúde e agropecuária, mediante a difusão de alternativas disponíveis com o objetivo de minimizar os impactos adversos causados pelo comércio e uso excessivo de organofosforados.

REFERÊNCIAS

ALVES FILHO, J. P. 2001. Agrotóxicos e Agenda 21: sinais e desafios da transição para uma agricultura sustentável (in Portuguese). In: II SINTAG Anais. II SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE TECNOLOGIA DE APLICAÇÃO DE AGROTÓXICOS: EFICIÊNCIA, ECONOMIA E PRESERVAÇÃO DA SAÚDE HUMANA E DO MEIO AMBIENTE, Jundiaí, SP, 17/07/2001 a 20/07/2001.

ARAÚJO, A. Q. C. Neuropatias por organofosforados. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, Salvador, v. 1, p. 75-77, 1997.

ARAÚJO, A. J. de *et al.* Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, mar. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000100015&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 19/3/2009. doi: 10.1590/S1413-81232007000100015.

BLECHER, B.; SÁ, X. Agrotóxico é associado a suicídios. **Folha de S. Paulo**, São Paulo, 29 de novembro de 1996. Suplemento Brasil, p. 10.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. www.anvisa.gov.br, login: <http://www.anvisa.gov.br/toxicologia/monografias/m10.pdf>. Acesso em: 25/3/2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VISALEGIS - Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária. **Consulte a legislação em vigilância sanitária**. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=560&word=>. Acesso em: 12/8/2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas Públicas**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f894b68040ab49dc9fb2df45e19b1501/CP+N%C2%BA+89+GGTOX.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 21/2/2010.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Abastecimento. SISLEGIS – Sistema de Legislação Agrícola Federal. **Sistema de Consulta à Legislação**. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=163>>. Acesso em: 14/8/2009.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Abastecimento. SISLEGIS – Sistema de Legislação Agrícola Federal. **Sistema de Consulta à Legislação**. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=16764>>. Acesso em: 12/8/2009.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Abastecimento. SISLEGIS – Sistema de Legislação Agrícola Federal. **Sistema de Consulta à Legislação**. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=7321>> Acesso em: 21/2/2010.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Abastecimento. SISLEGIS – Sistema de Legislação Agrícola Federal. **Módulo da Legislação Agropecuária**. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>> Acesso em: 04/6/2010.

BUENO, A. F.; CÔRREA-FERREIRA, S.B.; BUENO, C. O. F. **Manejo integrado de pragas é debatido em dia de campo**. Disponível em: <http://www.cnpso.embrapa.br/alerta/ver_alerta.php?cod_pagina_sa=216&cultura=1> Acesso em: 25/5/2010.

CAROD-ARTAL, F. J.; SPECK-MARTINS, C. Polineuropatia tardia induzida pela exposição a organofosforados: nota clínica. **Revista de Neurologia**, Barcelona, v. 29, n. 2, Jul. 1999. Disponível em: <<http://www.revneurolog.com/sec/resumen.php?i=p&id=99190&vol=29&num=02>>. Acesso em: 9/4/2009.

CAVALIERE, M. J. *et al*. Miotoxicidade por organofosforados. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 30, n. 3, jun. 1996. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101996000300010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 19/3/2009. doi: 10.1590/S0034-89101996000300010.

CORRÊIA-FERREIRA, B. S. **Utilização do parasitóide de ovos *Trissolcus basal* (Wollaston) no controle de percevejos da soja**. Londrina: Embrapa/CNPSo, 1993. (Circular Técnica 11).

DALL'AGNOL, A.; MOSCARDI, F. Os benefícios do manejo de praga. **Agroanalysis**, São Paulo, v. 27, n. 4, 2007. Disponível em <<http://www.cnpt.embrapa.br/publicacoes/sist-prod/soja04/mip.htm>>. Acesso em: 25/5/2010.

DELGADO, I. F.; PAUMGARTTEN, F. J. R. Intoxicações e uso de pesticidas por agricultores do Município de Paty do Alferes, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, fev. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2004000100034&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 19/3/2009. doi: 10.1590/S0102-311X2004000100034.

DINAFÓS: Metamidofós, 600 g/L. São Paulo: Cheminova, 2008. Bula de agrotóxico.

ECOBICHON, D. J. Toxic Effects of Pesticides. In: KLAASSEN, C. D. (Ed.) **Casarett and doll's toxicology: the basic science of poisons**. New York: Medical, 2001. p. 769-84.

FALK, J. W. *et al.* **Suicídio e doença mental em Venâncio Aires-RS: consequência do uso de agrotóxicos organofosforados?** Porto Alegre, 1996. 31 p. (Relatório Preliminar de Pesquisa).

FARAHAT, T. M.; ABDELRASOUL, G. M.; AMR, M. M.; SHEBL, M. M.; FARAHAT, F. M.; ANGER, W. R. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorus pesticides. **Occup Environ Med**, v. 60, p. 279-86, 2003.

FARIAS, N. M. X.; FACCHINI, L. A.; FASSA, A. C. G.; TOMASE, E. Processo de produção rural e saúde na serra gaúcha: em estudo descritivo. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, p. 115-28, 2000.

FARIA, N. M. X. *et al.* Estudo transversal sobre saúde mental de agricultores da Serra Gaúcha (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 4, ago. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101999000400011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 19/3/2009. doi: 10.1590/S0034-89101999000400011.

GALILEU. **Uma epidemia de suicídios.** Disponível em: <http://revistagalileu.globo.com/EditoraGlobo/componentes/article/edg_article_print/1.3916,356206-1708,00.html?>. Acesso em: 9/4/2009.

GAZZONI, D. L. **Manejo de pragas da soja: uma abordagem histórica.** Londrina: Embrapa/CNPSo, 1994. (Documentos 78).

METAFOS: Metamidofós, 600 g/L. Londrina: Milenia, 2007. Bula de agrotóxico.
METAMIDOFÓS FERSOL 600: Metamidofós, 600 g/L. Mairinque: Fersol, 2008. Bula de agrotóxico.

MORAES, A. C. L. de. **Contribuição para o estudo das intoxicações por carbamatos: o caso do chumbinho no Rio de Janeiro.** 111 p. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999. 111 p.

MOSCARDI, F. **Utilização do *Baculovirus anticarsia* no controle da lagarta da soja, *Anticarsia gemmatalis*.** Londrina: Embrapa/CNPSo, 1983. (Comunicado Técnico 23).

PARANÁ. **Coletânea da legislação estadual e federal de agrotóxicos.** Curitiba, Secretaria da Agricultura e do Abastecimento/Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária, 1997. 215 p.

PARANÁ. Secretaria da Agricultura e do Abastecimento/Setor de Cadastramento de Agrotóxicos. www.seab.pr.gov.br, login: <http://www.seab.pr.gov.br/arquivos/File/defis/DFI/Lista.pdf>. Acesso em: 25/3/2009.

PARANÁ. Casa Civil do Estado do Paraná. www.casacivil.pr.gov.br, login: <http://celepar7cta.pr.gov.br/SEEG/sumulas.nsf/2b08298abff0cc7c83257501006766d4/a01e9baeb0e728c3832576b200647f59?OpenDocument>. Acesso em: 19/4/2010.

PARANÁ. Secretaria da Agricultura e do Abastecimento. Departamento de Fiscalização e Defesa Agropecuária. Divisão da Fiscalização de Insumos e Serviços Agrícolas. **Relatório**. Pato Branco, 2010. Arquivo eletrônico.

PARANÁ. Secretaria da Agricultura e do Abastecimento. Departamento de Economia Rural. Departamento de Economia Rural. **Relatório**. Pato Branco, 2010. Arquivo eletrônico.

PARANÁ. Secretaria da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Divisão de Zoonoses e Intoxicações. Curitiba, 2010. Arquivo eletrônico.

PASCHOAL AD. **Pragas, praguicidas e a crise ambiental**: problemas e soluções. Rio de Janeiro: FGV; 1979.

PANIZZI, A. R. O Manejo integrado de pragas (MIP) em soja e o compromisso com o meio ambiente. Disponível em: http://www.acsoja.org.ar/mercosoja2006/Contenidos/Foros/insumos_05.pdf. Acesso em: 25/5/2010.

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. **Cadernos de. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, jun. 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000300014&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 19/3/2009. doi: 10.1590/S0102-311X2005000300014.

RAMOS, A.; SILVA FILHO, J. F. Exposição a pesticidas, atividade laborativa e agravos à saúde. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 14, n. 1, p. 43, 2004.

Disponível em: http://www.coopmed.com.br/uploads/revistas_materias_61.pdf. Acesso em: 14/4/2009.

RIVAT: Metamidofós, 600 g/L. São Paulo: Bayer, 2007. Bula de agrotóxico.

ROCHA JÚNIOR, D. S. *et al.* Síndromes neurológicas por praguicidas organofosforados e a relação com o suicídio. **Saúde em Revista**, Piracicaba, v. 6, n. 14, p. 53-60, 2004. Disponível em: <http://www.unimep.br/phpg/editora/revistaspdf/saude14art07.pdf>. Acesso em: 08/4/2009.

ROSATI, J. L. R.; DUTRA, A. A. M.; MORAES, A. C. L.; FERREIRA, M. C. L.; ROCHA, L. F. R. Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados. **JBM**, v. 69, n. 3, p. 73-96, 1995.

HOSHINO, Ana Cristina Hiromi et al. Estudo da ototoxicidade em trabalhadores expostos a organofosforados. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 74, n. 6, Dec. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000600015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 Oct. 2010. doi: 10.1590/S0034-72992008000600015.

MURPHY, S. D. Toxic effects in pesticides, In: KLAASEN, C. D.; AMBDUR, M. O.; DOULL, J. (Ed.). **Cassaret ant doull's toxicology: the basic science of poisons**. New York: Macmillan, 1988. p. 543-553.

SANTOS, V. M. R. dos *et al.* Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, fev. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000100028&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 19/3/2009. doi: 10.1590/S0100-40422007000100028.

AUMENTAM os suicídios no Sudoeste. **Diário do Povo**, Pato Branco, 10 de fevereiro de 2000. Segurança, p. 18.

EUA restringem uso de pesticidas. **Zero Hora**, Porto Alegre, 3 de agosto de 1999. Geral, p. 35.

SOARES, W.; ALMEIDA, R. M. V. R.; MORO, S. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, ago. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000400033&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 19/3/2009. doi: 10.1590/S0102-311X2003000400033.

STRON: Metamidofós, 600 g/L. Maracanaú: Agripec, 200?. Bula de agrotóxico.

STODDART, J. F. **Comprehensive organic chemistry: the synthesis and reaction of organic compounds**. 6th ed. Oxford: Pergamon Press edition, c. 1979.

OPAS/OMS. **Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos**. Brasília: [s. n.], 1996.

TAMARON BR: Metamidofós, 600 g/L. São Paulo: Bayer, 2008. Bula de agrotóxico.

VASCONCELLOS, L. F.R.; LEITE, A. C.; NASCIMENTO, O. J M. Organophosphate-induced delayed neuropathy: case report. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 60, n. 4, dez. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2002000600022&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 19/3/2009. doi: 10.1590/S0004-282X2002000600022.

EM NOME da honra. Disponível em: <http://veja.abril.com.br/030698/p_076.html>. Acesso em: 9/4/2009.

WAISSMANN, W. Agrotóxicos e doenças não transmissíveis. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, mar. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000100005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14/4/2009. doi: 10.1590/S1413-81232007000100005.

ANEXO 1 - CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS

VARIÁVEIS		Ano	Cevada	Azevem	Triticale	Aveia	Milho	Milho_Safrinha	Soja	Soja_Safrinha	Feijão_Seca	Feijão_Águas	Trigo	Amendoim	Batata	Organofosforado	Metamidofós	Outros_Organofosforados	Outros_Grupos	Total_Agrotóxicos
Tempo	Ano	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Culturas	Cevada	-0,1771	1,0000																	
	Azevem	-0,4749	0,4343	1,0000																
	Triticale	-0,5885	0,5270	0,3925	1,0000															
	Aveia	-0,3927	0,8070	0,6643	0,2227	1,0000														
	Milho	-0,7472	-0,4475	0,1544	-0,0240	-0,0023	1,0000													
	Milho_Safrinha	-0,2405	0,5040	0,4109	0,9050	0,1006	-0,3512	1,0000												
	Soja	0,8137	0,0948	-0,0475	-0,0998	-0,2525	-0,8780	0,3233	1,0000											
	Soja_Safrinha	-0,0839	0,9768	0,2416	0,4316	0,7493	-0,4943	0,3923	0,0832	1,0000										
	Feijão_Seca	0,8941	-0,2988	-0,2727	-0,3665	-0,5505	-0,6862	0,0438	0,9171	-0,2834	1,0000									
	Feijão_Águas	0,6144	0,6057	0,0737	-0,2468	0,4671	-0,7995	-0,0185	0,5996	0,6529	0,3841	1,0000								
	Trigo	0,8964	-0,3421	-0,2928	-0,4032	-0,5738	-0,6547	0,0015	0,8965	-0,3238	0,9987	0,3602	1,0000							
	Amendoim	0,8387	-0,1336	-0,1079	-0,2221	-0,4170	-0,7587	0,2075	0,9729	-0,1479	0,9782	0,4583	0,9677	1,0000						
	Batata	-0,7071	-0,1315	0,6387	0,5778	0,0087	0,5535	0,4911	-0,2991	-0,3146	-0,3222	-0,6800	-0,3253	-0,2426	1,0000					
Comércio de Agrotóxicos	Organofosforado	0,9111	-0,0975	-0,7373	-0,4896	-0,4149	-0,7229	-0,2562	0,6284	0,0610	0,7020	0,5533	0,7031	0,6201	-0,8623	1,0000				
	Metamidofós	0,9257	-0,1266	-0,7285	-0,4952	-0,4436	-0,7250	-0,2475	0,6537	0,0262	0,7350	0,5403	0,7366	0,6529	-0,8398	0,9988	1,0000			
	Outros_Organofosforados	-0,0974	0,5467	-0,3237	0,0064	0,4734	-0,1097	-0,2235	-0,3643	0,6921	-0,4978	0,3670	-0,5070	-0,5120	-0,6164	0,2312	0,1823	1,0000		
	Outros_Grupos	0,9416	0,1468	-0,2833	-0,3597	-0,1557	-0,9178	0,0071	0,9009	0,2151	0,8426	0,7935	0,8284	0,8535	-0,6794	0,8528	0,8621	-0,0052	1,0000	
	Total_Agrotóxicos	0,9538	-0,0139	-0,6015	-0,4605	-0,3372	-0,8176	-0,1715	0,7474	0,1180	0,7766	0,6581	0,7723	0,7248	-0,8273	0,9826	0,9850	0,1551	0,9350	1,0000

FIGURA 23 – CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS COM BASE NOS DADOS OFICIAIS DO COMÉRCIO DE AGROTÓXICOS INSETICIDAS E/OU ACARICIDAS, ENTRE 2005 A 2009, NA REGIÃO DA SEAB, NÚCLEO REGIONAL DE PATO BRANCO¹.

¹ Os valores em vermelho são aquelas que apresentaram correlações estatisticamente significativas e foram analisados individualmente.

ANEXO 2 - LISTA DE CORRELAÇÕES COM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA

Variável 1	Variável 2	n	$r_{(x,y)}$	r^2	t	p
Metamidofós	Organofosforado	5	0,998753	0,997508	34,653950	0,000053
Trigo	Feijão_Seca	5	0,998734	0,997470	34,392939	0,000054
Total_Agrotóxicos	Metamidofós	5	0,985038	0,970300	9,900003	0,002192
Total_Agrotóxicos	Organofosforado	5	0,982568	0,965440	9,154522	0,002756
Amendoim	Feijão_Seca	5	0,978204	0,956883	8,159527	0,003850
Soja_Safrinha	Cevada	5	0,976849	0,954235	7,908979	0,004214
Amendoim	Soja	5	0,972905	0,946545	7,288460	0,005332
Amendoim	Trigo	5	0,967718	0,936478	6,650380	0,006929
Total_Agrotóxicos	Safra	5	0,953800	0,909734	5,498654	0,011838
Outros_Grupos	Safra	5	0,941627	0,886661	4,844500	0,016781
Total_Agrotóxicos	Outros_Grupos	5	0,935014	0,874252	4,566972	0,019692
Metamidofós	Safra	5	0,925728	0,856972	4,239688	0,024026
Safra	Metamidofós	5	0,925728	0,856972	4,239688	0,024026
Outros_Grupos	Milho	5	-0,917847	0,842442	-4,005079	0,027916
Feijão_Seca	Soja	5	0,917081	0,841037	3,984012	0,028303
Organofosforado	Safra	5	0,911060	0,830031	3,827571	0,031412
Safra	Organofosforado	5	0,911060	0,830031	3,827571	0,031412
Milho_Safrinha	Triticale	5	0,905015	0,819052	3,685011	0,034636
Outros_Grupos	Soja	5	0,900937	0,811687	3,595956	0,036867
Trigo	Soja	5	0,896514	0,803737	3,505084	0,039337
Trigo	Safra	5	0,896427	0,803581	3,503349	0,039386
Ano	Trigo	5	0,896427	0,803581	3,503349	0,039386
Feijão_Seca	Safra	5	0,894141	0,799488	3,458570	0,040682
Ano	Feijão_Seca	5	0,894141	0,799488	3,458570	0,040682
Soja	Milho	5	-0,878028	0,770934	-3,177521	0,050190

Onde: N: número de pontos que compõe a amostra (5 anos);

$r_{(x,y)}$: correlação entre as duas variáveis;

r^2 : é o quadrado da correlação. Esse valor chama-se coeficiente de ajustamento quando se faz uma regressão linear;

t: o valor do teste t de Snedecor, teste utilizado neste caso;

p: o valor da probabilidade de que a correlação encontrada seja obra do acaso. Por regra, utiliza-se um valor de 5% (0,05) como referência. Se o valor obtido de p for menor que 0,05 considera-se que a correlação é estatisticamente significativa.