

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES  
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA

Aline do Monte Gurgel

**Efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos organofosforados e o sistema de regulação estatal:  
da dúvida científica à ocultação de perigo para a saúde humana**

RECIFE

2017

Aline do Monte Gurgel

**Efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos organofosforados e o sistema de regulação estatal:  
da dúvida científica à ocultação de perigo para a saúde humana**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de Doutora m Ciências.

Orientadora:

Prof<sup>a</sup>. Dra. Lia Giraldo da Silva Augusto

Coorientadora:

Prof<sup>a</sup>. Dra. Idê Gomes Dantas Gurgel

**Recife**

**2017**

**Catálogo na fonte: Biblioteca do Instituto Aggeu Magalhães**

G979e	<p>Gurgel, Aline do Monte. Os efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos organofosforados e o sistema de regulação estatal: da dúvida científica à ocultação de perigo para a saúde humana / Aline do Monte Gurgel. - Recife: [s. n.], 2017. 227 p. : ilus., tab., graf. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2017. Orientadores: Lia Giraldo da Silva Augusto, Idê Gomes Dantas Gurgel.</p> <p>1. Agrotóxicos. 2. Transtornos extrapiramidais. 3. Síndromes neurotóxicas. 4. Parkinsonismo. 5. Doença de Parkinson. 6. Revisão sistemática. 7. Regulação. I. Augusto, Lia Giraldo da Silva. II. Gurgel, Idê Gomes Dantas. III. Título..</p>	CDU 632.15
-------	---	------------

ALINE DO MONTE GURGEL

Os efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos organofosforados e o sistema de regulação estatal: da dúvida científica à ocultação de perigo para a saúde humana

Tese apresentada ao Curso de Doutorado Acadêmico em Saúde Pública do Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 31/01/2017

Banca Examinadora

---

Dra. Karen Friedrich

**Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana  
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz**

---

Dra. Marília Teixeira de Siqueira

**Faculdade de Ciências Médicas/Universidade de Pernambuco**

---

Dr. André Monteiro Costa

**Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz**

---

Dra. Maria Luíza Carvalho e Lima

**Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz**

---

Dra. Lia Giraldo da Silva Augusto

**Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz**

Dedicado às “Meninas de Carson”:

Lia Giraldo da Silva Augusto  
Idê Gomes Dantas Gurgel  
Karen Friedrich  
Márcia Sarpa Campos Mello  
Marília Teixeira de Siqueira  
Cheila Nataly Galindo Bedor

Pela luta incansável em busca de uma ciência crítica, cidadã e em  
defesa da vida;

Para que as vozes da primavera não sejam silenciadas.

## **AGRADECIMENTOS**

A Clenio Azevedo Guedes, pelo apoio diário e incentivo constante.

Aos meus pais, Franklin Gurgel e Telma Gurgel, por tornarem possível a minha jornada.

À Lia Giraldo da Silva Augusto e Idê Gomes Dantas Gurgel, minhas orientadoras e amigas, pela dedicação a uma ciência emancipatória e pela coragem.

À Márcia Saturnino, Glauco Costa, Viviane Pimentel, Rivaldete Soares, Franklin Semente pela solidariedade e apoio sempre que necessário.

A todos os pesquisadores e docentes do Departamento de Saúde Coletiva, pelos valiosos ensinamentos.

À Mariana Olívia, amiga para todas as horas, pelas parcerias e projetos.

Aos amigos do Laboratório de Saúde e Ambiente do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, por todo o aprendizado.

A todos aqueles que lutam diariamente por um mundo com menos veneno.

GURGEL, Aline do Monte. **Os efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos organofosforados e o sistema de regulação estatal: da dúvida científica à ocultação de perigo para a saúde humana.** 2017. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2017.

## RESUMO

Nos últimos anos o Brasil se estabeleceu como um dos maiores produtores de commodities agrícolas como soja, milho, café e açúcar. Este modelo depende do uso de insumos químicos tornou o país um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo, sendo os organofosforados um dos grupos mais utilizados. Apesar da importância epidemiológica, magnitude e da elevada frequência de manifestações neurotóxicas decorrentes da exposição a agrotóxicos, legalmente estas não constituem um fator indicativo para o banimento no Brasil. Este estudo buscou identificar a associação entre os agrotóxicos organofosforados e a ocorrência de transtornos extrapiramidais em humanos, problematizando a inclusão dos efeitos neurotóxicos na regulação desses compostos por meio de uma revisão sistemática com aplicação de metasumário como abordagem analítica. Foram identificados 173 artigos, dos quais 37 foram selecionados para compor o corpus da pesquisa. Os resultados evidenciaram que a exposição a agrotóxicos organofosforados pode provocar transtornos extrapiramidais em humanos, indicando como possíveis mecanismos de ação o desequilíbrio entre a AChE e a dopamina, a neuroinflamação mediada pela micróglia, o estresse oxidativo e a perda seletiva de neurônios dopaminérgicos, podendo haver um componente genético que influencia a suscetibilidade individual. Os estudos experimentais forneceram uma base biológica para os achados epidemiológicos, fortalecendo a conexão mecanística entre as exposições e os transtornos extrapiramidais. O levantamento da legislação vigente evidenciou um ocultamento dos riscos das manifestações neurotóxicas ao não considerá-las adequadamente no processo de registro e reavaliação de agrotóxicos no país. A revisão sistemática com análise triangulada fortaleceu os achados obtidos individualmente, surgindo como uma alternativa ao modelo tradicionalmente adotado. O estudo aponta a necessidade de estruturação de uma toxicologia crítica nos processos de avaliação de risco.

Palavras-chave: Agrotóxicos. Transtornos extrapiramidais. Síndromes neurotóxicas. Parkinsonismo. Doença de Parkinson. Revisão sistemática. Regulação.

GURGEL, Aline do Monte. **Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and the governmental regulation system: from scientific doubt to concealment of danger to human health**. 2017. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2017.

### **ABSTRACT**

In recent years Brazil has established itself as one of the largest producers of agricultural commodities such as soy, corn, coffee and sugar. As this agricultural model is dependent on the use of chemical products, Brazil has also become one of the largest consumers of pesticides in the world, and organophosphates represent one of the most used groups. In spite of the epidemiological importance, magnitude and high frequency of neurotoxic manifestations due to exposure to pesticides, legally this effect is not an indicative factor for banning the product in Brazil. The present study aimed to analyze the association between exposure to organophosphate pesticides and the occurrence of extrapyramidal disorders in humans, problematizing the inclusion of neurotoxic effects in the regulatory process of pesticides. A systematic review was performed using metasummary as an analytical approach. A total of 173 articles were identified, of which 37 were selected to compose the research corpus. The results showed that exposure to organophosphate pesticides can cause extrapyramidal disorders in humans, indicating as possible mechanisms of action the imbalance between AChE and dopamine, microglia mediated neuroinflammation, oxidative stress and selective loss of dopaminergic neurons, with a genetic component that influences individual susceptibility. Experimental studies have provided a biological basis for epidemiological findings, strengthening the mechanistic connection between exposures to organophosphate pesticides and extrapyramidal disorders such as parkinsonism. The adoption of the systematic review with triangulated analysis strengthened the individual findings, appearing as an alternative to the classic model traditionally adopted. The study points out the need to structure a critical toxicology in risk assessment processes.

Key words: Pesticides. Extrapyramidal disorders. Neurotoxicity syndromes. Parkinsonism. Parkinson's disease. Systematic review. Regulation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição de detecções regulares e irregulares em alimentos por grupo químico, considerando número de detecções por grupo superior a 200. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), Brasil, 2013-2015.	34
Figura 2 – Estrutura geral dos agrotóxicos organofosforados.	35
Figura 3 – Classificação dos organofosforados segundo átomos ligados ao fósforo.	36
Figura 4 – Estrutura dos organofosforados Tabun, Sarin e Soman.	37
Figura 5 – Mecanismos não colinérgicos de toxicidade induzida por organofosforados.	39
Figura 6 – Fluxograma de seleção dos artigos para revisão sistemática.	54
Figura 7 – Organofosforados com átomo de enxofre implicados no surgimento de transtornos extrapiramidais em humanos nos estudos de caso avaliados.	107
Figura 8 – Interações putativas gene-ambiente e o equilíbrio ACh/dopamina (DA).	109
Figura 9 – Neuroinflamação mediada pela micróglia.	110
Figura 10 – Modelo tripartite de registro de agrotóxicos no Brasil.	116
Figura 11 – Ilustração simplificada das relações entre proprietários das companhias químicas indicando relações societárias comuns (laços verticais).	177

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais manifestações clínicas decorrentes de intoxicação aguda por agrotóxicos organofosforados segundo sistema.	43
Quadro 2 – Principais manifestações clínicas extrapiramidais associadas ao parkinsonismo.	47
Quadro 3 – Bases de dados eletrônicas utilizadas para a identificação dos artigos utilizados no estudo.	50
Quadro 4 – Estratégia de busca utilizada nas bases de dados eletrônicas para identificação dos artigos.	51
Quadro 5 – Artigos excluídos após leitura na íntegra segundo autor, ano, desenho do estudo, objetivo e justificativa de exclusão.	55
Quadro 6 – Principais características bibliométricas dos estudos selecionados para avaliar a relação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e os transtornos parkinsonianos em humanos (1970-2015).	61
Quadro 7 – Principais achados dos estudos experimentais em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).	69
Quadro 8 – Principais achados dos estudos de caso-controle de base populacional em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).	74
Quadro 9 – Principais achados dos estudos transversais em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).	84
Quadro 10 – Relatos de caso de manifestações extrapiramidais após a exposição a agrotóxicos organofosforados (1970-2015).	86
Quadro 11 – Principais tipos de estudos toxicológicos e suas características.	121
Quadro 12 – Estudos de neurotoxicidade preconizados na União Europeia.	123
Quadro 13 – Ingredientes ativos listados para reavaliação toxicológica segundo RDC nº 10, de 22 de fevereiro de 2008.	125

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Ingredientes ativos associados à exposição a agrotóxicos organofosforados segundo tipo de estudo e algumas propriedades físicas. 105

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Antecedentes da regulação e o Estado democrático de direito.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2</b>	<b>Reprimarização da economia e a expansão do agronegócio .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Incremento no consumo de agrotóxicos e a flexibilização da atuação reguladora do Estado enquanto estratégia neodesenvolvimentista.....</b>	<b>26</b>
<b>3.4</b>	<b>Agrotóxicos organofosforados .....</b>	<b>33</b>
<b>3.4.1</b>	<b>Estrutura química, mecanismos e modos de ação neurotóxicos dos agrotóxicos organofosforados.....</b>	<b>35</b>
<b>3.5</b>	<b>Neurotoxicidade dos organofosforados.....</b>	<b>41</b>
<b>3.5.1</b>	<b>Síndrome colinérgica.....</b>	<b>42</b>
<b>3.5.2</b>	<b>Síndrome intemediária.....</b>	<b>43</b>
<b>3.5.3</b>	<b>Polineuropatia tardia.....</b>	<b>44</b>
<b>3.5.4</b>	<b>Manifestações neurocomportamentais .....</b>	<b>44</b>
<b>3.5.5</b>	<b>Transtornos extrapiramidais .....</b>	<b>45</b>
<b>4</b>	<b>PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivos específicos 1 e 2 .....</b>	<b>49</b>
<b>4.1.1</b>	<b>Desenho do estudo.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Estratégia de busca dos artigos.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1.3</b>	<b>Critérios de elegibilidade: inclusão e exclusão dos estudos.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1.4</b>	<b>Seleção dos estudos, extração e análise dos dados.....</b>	<b>52</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivo específico 3 .....</b>	<b>55</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Desenho do estudo.....</b>	<b>56</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Estratégia de busca da legislação .....</b>	<b>56</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Extração e análise dos dados .....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
<b>6.1</b>	<b>Transtornos extrapiramidais e a exposição a agrotóxicos organofosforados ..</b>	<b>59</b>
<b>6.2</b>	<b>Características dos estudos incluídos na revisão .....</b>	<b>65</b>

6.2.1 Estudos experimentais .....	65
6.2.2 Estudos de caso-controle de base populacional.....	73
6.2.3 Estudos transversais .....	83
6.2.4 Estudos longitudinais .....	84
6.2.5 Relatos de caso .....	85
6.2.6 Ingredientes ativos e mecanismos de ação identificados .....	105
<b>6.3 Marco legal do registro de agrotóxicos no Brasil.....</b>	<b>110</b>
6.3.1 Concessão do Registro .....	116
6.3.2 Reavaliação.....	123
6.3.3 Avaliação de risco .....	126
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>131</b>
<b>7.1 Desenho da revisão sistemática: a análise triangulada de estudos com diferentes delineamentos .....</b>	<b>131</b>
<b>7.2 Avaliação dos dados bibliométricos .....</b>	<b>133</b>
<b>7.3 Metasumário da revisão sistemática .....</b>	<b>137</b>
7.3.1 Características gerais dos estudos .....	137
7.3.1.1 <i>Relatos de caso</i> .....	137
7.3.1.2 <i>Transversais</i> .....	139
7.3.1.3 <i>Longitudinais</i> .....	139
7.3.1.4 <i>Caso-controle de base populacional</i> .....	140
7.3.1.5 <i>Estudos experimentais</i> .....	143
7.3.2 Relação entre transtornos extrapiramidais e agrotóxicos organofosforados .....	144
7.3.2.1 <i>Ingredientes ativos e exposições</i> .....	144
7.3.2.2 <i>Mecanismos de toxicidade e evidências epidemiológicas</i> .....	151
<b>7.4 Análise do marco legal do registro de agrotóxicos no Brasil .....</b>	<b>157</b>
7.4.1 Regulamentação, registro e reavaliação de agrotóxicos.....	157
7.4.2 Lacunas na avaliação de risco e no registro e reavaliação de agrotóxicos .....	166
7.4.2.1 <i>Avaliação de risco</i> .....	166
7.4.2.2 <i>Registro e reavaliação de ingredientes ativos</i> .....	171
7.4.3 Conflitos de interesse na avaliação de risco e no processo de regulação de ingredientes ativos de agrotóxicos.....	174
7.4.4 Doenças neurodegenerativas e regulação de agrotóxicos .....	183
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>185</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>188</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o Brasil vem se estabelecendo como um dos maiores produtores de commodities agrícolas como soja, milho, café e açúcar. Como este modelo agrícola, adotado pela maioria dos produtores, é dependente do uso de insumos químicos visando aumento da produtividade, o Brasil também tornou-se um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo (PHILLIPS MCDOUGALL, 2011).

Segundo a Associação Nacional de Defesa Vegetal (ANDEF) e o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola (SINDAG), em 2011, o desempenho do agronegócio se refletiu nas vendas recordes de agrotóxicos no valor de US\$ 8,5 bilhões, 16,3% mais do que as de 2010. Em reais, a comercialização somou R\$ 14,1 bilhões, com evolução de 11%. As lavouras de soja, milho, algodão e cana-de-açúcar foram responsáveis por 80% do total de vendas em 2011 (ZAFALON, 2012). Segundo o SINDAG, as vendas de agrotóxicos aumentaram mais de 72% entre 2006 e 2012, ampliando o volume comercializado de 480,1 mil para 826,7 mil toneladas (FREITAS, 2012). Somente em 2014 foram comercializados no Brasil 508.556,84 toneladas de ingrediente ativo de agrotóxicos, o que equivale a um aumento de 246% em um período de 10 anos, conforme dados fornecidos pelas empresas registrantes desses produtos (INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NURAIS RENOVÁVEIS, 2016).

O crescente consumo de agrotóxicos e fertilizantes químicos pela agricultura brasileira é proporcional ao aumento das monoculturas, cada vez mais dependentes dos insumos químicos (CARNEIRO et al., 2015). O expressivo aumento no uso dos agrotóxicos aconteceu no mesmo período em que o cultivo de transgênicos deu seu grande salto no país. Desde 2005, ano em que o Brasil aprovou sua Lei de Biossegurança, a área plantada com sementes geneticamente modificadas mais do que triplicou, de 9,4 milhões para 32 milhões de hectares (FREITAS, 2012).

Em abril de 2012 o mercado brasileiro registrava um crescimento de 190%, enquanto nos últimos dez anos o mercado mundial de agrotóxicos cresceu 93%, (CARNEIRO et al., 2015). O Brasil é responsável por 84% das vendas de agrotóxicos na América Latina e deverá receber investimentos de US\$ 300 milhões nos próximos cinco anos para crescer também em importância global em produção, ultrapassando a produção de 208 milhões de toneladas de grãos até o ano de 2022 (KLEFFMANN GROUP, 2013; PHILLIPS MCDOUGALL, 2008; RAMOS, 2013).

É esperado um crescimento expressivo da indústria de agrotóxicos até 2017, especialmente em países como o Brasil e a Argentina (ROJAS, 2012). Análises de tendência de mercado revelam que a perspectiva de expansão do mercado de agrotóxicos no Brasil deve-se fundamentalmente ao aumento na produção dos transgênicos na América Latina como um todo, ao crescimento das áreas destinadas ao cultivo de milho e soja no país, ao incremento no cultivo de cana-de-açúcar para a produção de etanol e aos baixos custos dos agroquímicos, fertilizantes e energia para a produção agrícola (PHILLIPS MCDUGALL, 2008).

O impacto negativo do grande consumo de agrotóxicos na agricultura é agravado pelas vulnerabilidades sociais e institucionais frequentemente observadas nos territórios de expansão do agronegócio, ampliando as situações de exposição e, conseqüentemente, de casos de intoxicação (SOBREIRA; ADISSI, 2003).

Dentre os agrotóxicos empregados no Brasil, os organofosforados representam um dos grupos mais utilizados, tanto na agricultura como nas ações de saúde pública voltadas para o controle vetorial. O principal mecanismo de toxicidade dos organofosforados se dá pela inibição da atividade da acetilcolinesterase (AChE), enzima responsável por mediar a hidrólise da acetilcolina em ácido acético e colina. Mediante a fosforilação da enzima, os organofosforados bloqueiam a atividade catalítica da AChE, interrompendo a transmissão do impulso nervoso nas sinapses colinérgicas do sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso autônomo (SNA) e da junção neuromuscular. A inativação da AChE provoca uma estimulação massiva dos receptores colinérgicos pelo acúmulo de acetilcolina na fenda sináptica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009; BEACH et al., 1996; BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; COSTA, 2006; FUKUTO, 1990; KELLAR, 2006; PRUETT et al., 1992; RAY, 1998; RAY; RICHARDS, 2001; SLOTKIN et al., 2006; TUORINSKY, 2008).

Além da inibição da AChE, outros mecanismos podem levar à ocorrência de efeitos neurotóxicos, a exemplo dos mecanismos que interrompem a replicação e diferenciação de células nervosas (BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; COSTA, 2006; KAMEL; HOPPIN, 2004; LOTTI et al., 1993; RAY, 1998; RAY; RICHARDS, 2001; SLOTKIN et al., 2006; SLOTKIN; LEVIN; SEIDLER, 2006; SLOTKIN; SEIDLER, 2008, 2011; STEENLAND et al., 1994). Também são reportados mecanismos que reduzem o número de receptores muscarínicos, na síntese de DNA e no tamanho do cérebro em recém-nascidos (ESKENAZI; BRADMAN; CASTORINA, 1999).

Muitos organofosforados exibem baixa seletividade quanto à ação tóxica, reduzindo a atividade da AChE de modo semelhante tanto em espécies alvo quanto em espécies não-alvo. A inespecificidade da ação neurotóxica dos organofosforados os torna mais perigosos tanto para o ecossistema como um todo, tanto em termos de exposições ocupacionais, acidentais, quanto pelo consumo de alimentos e água contaminadas com resíduos ou mesmo exposições intencionais. Outra consideração importante na análise toxicológica é o efeito cumulativo das exposições para essa classe de agrotóxicos (CARVALHO, 1993; COLOSIO; TIRAMANI; MARONI, 2003; COSTA, 2006; KELLAR, 2006; KHASAWINAH; MARCH; FUKUTO, 1978; LIN et al., 2006; RAY, 1998; SLOTKIN; LEVIN; SEIDLER, 2006).

Os danos neurológicos induzidos por organofosforados podem durar muito tempo, podendo persistir por mais de dez anos após a exposição, o que sugere dano residual permanente. Mesmo exposições moderadas podem resultar em sequelas neurológicas de longo prazo (FARAHAT et al., 2003; KAMEL et al., 2005; KAMEL; HOPPIN, 2004).

Muitos desses efeitos incluem achados neurotóxicos cuja associação com a exposição aos agrotóxicos organofosforados não se encontra devidamente sistematizada, apesar do grande número de estudos publicados evidenciando a implicação destes compostos com desfechos de neurotoxicidade. Adicionalmente, existem certas restrições de ordem política e econômica para as agências reguladoras aceitarem os estudos relacionados à neurotoxicidade, dificultando seu evidenciamento e o dimensionamento dos potenciais impactos à saúde pública.

Caracterizar os principais efeitos neurotóxicos decorrentes da exposição a agrotóxicos organofosforados e, conseqüentemente, analisar a necessidade de se rediscutir os aspectos considerados no registro de ingredientes ativos de agrotóxicos no Brasil torna-se relevante nesse contexto.

Apesar da importância e magnitude na neurotoxicidade decorrente da exposição aos organofosforados, legalmente, esse efeito não é considerado como indicativo de banimento de ingredientes ativos de agrotóxicos no Brasil, apontando a necessidade de se analisar criteriosamente como se dá o processo de registro desses produtos e os conflitos de interesses envolvidos, justificando o presente estudo.

O presente estudo foi conduzido considerando as seguintes perguntas: *“Quais as evidências científicas de associação entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e a ocorrência de transtornos extrapiramidais em humanos?”* e *“Como o processo regulatório de ingredientes ativos de agrotóxicos no Brasil considera estes efeitos neurotóxicos?”*

As hipóteses deste estudo foram:

- a) Existem evidências científicas de associação entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e a ocorrência de doenças neurodegenerativas em humanos que se expressam por meio de transtornos extrapiramidais, tais como parkinsonismo.
- b) A neurotoxicidade não é considerada como um efeito proibitivo no processo regulatório de agrotóxicos, independente da gravidade dos efeitos para a saúde humana, de sua potencial irreversibilidade, do envolvimento de outros mecanismos de ação tóxica e da ocorrência de transtornos extrapiramidais.

A partir da demonstração das potenciais repercussões à saúde das populações expostas a agrotóxicos organofosforados, pretende-se ofertar subsídios para a rediscussão do marco regulatório brasileiro frente a relevância das manifestações neurotóxicas em humanos. O evidenciamento dessas nocividades requer a compreensão dos motivos pelos quais a neurotoxicidade não tem sido utilizada como indicativo de restrição do registro e uso de agrotóxicos no contexto brasileiro, mantendo as situações de exposição a estes compostos na atividade agrícola e em outras atividades que favoreçam a exposição humana.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Caracterizar a associação entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e a ocorrência de transtornos extrapiramidais em humanos, problematizando a inclusão dos efeitos neurotóxicos no processo regulatório de ingredientes ativos de agrotóxicos.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Sistematizar os possíveis mecanismos de ação tóxica implicados na ocorrência de transtornos extrapiramidais após a exposição a agrotóxicos organofosforados;
- b) Sistematizar as evidências epidemiológicas analíticas e descritivas de ocorrência de transtornos extrapiramidais em humanos;
- c) Caracterizar o marco legal do registro de agrotóxicos no Brasil.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Antecedentes da regulação e o Estado democrático de direito

Nos séculos XVIII e XIX, sob o ângulo da atividade econômica privada, os principais fundamentos do Estado liberal burguês eram a propriedade, pela qual se assegurava a titularidade, o gozo e a fruição dos bens, e os contratos, veículos da circulação destes bens, não competindo à Administração Pública impor qualquer restrição sobre ambos. Acreditava-se que o mercado seria muito mais benéfico para o conjunto da sociedade se agisse livremente, não devendo ser funcionalizado por qualquer finalidade coletiva (ARAGÃO, 2009).

A lei traçava para o Estado limites entre este e a sociedade civil, desenhando-se em torno dos sujeitos privados uma circunferência inviolável pelas autoridades públicas. As restrições às liberdades individuais eram concebidas como invasões de um território protegido e sagrado, manifestando-se o Estado liberal burguês como um estado essencialmente mínimo (ARAGÃO, 2009).

As agências reguladoras no Brasil surgem com base no modelo norte americano. Nos Estados Unidos a institucionalização de entidades administrativas autônomas denominadas agências reguladoras independentes emerge enquanto instâncias politicamente neutras e tecnicamente especializadas, capazes de, pronta e eficientemente, responder às demandas econômicas e sociais (BINENBOJM, 2008).

Nos EUA, as agências reguladoras independentes tiveram como objetivo inicial ser instâncias técnicas qualificadas, constituindo importantes referências para os demais países. O escopo de atuação destas incluía, ao menos na teoria, a fixação de preços, disseminação de informações úteis aos usuários, imposição, consolidação e monitoramento de práticas concorrenciais justas, em suma, regulação de mercados (BINENBOJM, 2008).

Diferentemente do modelo norte-americano, as agências reguladoras brasileiras foram criadas num ambiente de reformas estatais orientadas para o mercado. De fato, a regulação da economia no Brasil remonta às origens do Estado. A formação do Estado brasileiro está vinculada à representação dos interesses econômicos de grupos definidos. No período do império, os primórdios da estrutura estatal serviam para defender os interesses patrimonialistas da monarquia, pautando-se pela confusão entre o setor público e o privado, entre o domínio pessoal e o coletivo, entre a casa e o Estado. O recuo do patrimonialismo e o avanço da burocracia propiciaram, ao final do século XIX, com a instauração da República,

houve o surgimento do coronelismo, caracterizado por compromissos e trocas e marcado pela ascensão e o estabelecimento das oligarquias regionais no plano nacional. O novo sistema federativo deu poder aos Estados, consolidando um sistema fundado em práticas clientelistas de troca de favores e apoio recíproco. Com a decadência do sistema oligárquico, a relação do Estado com a sociedade muda significativamente. A partir de então, há uma tendência crescente do Estado representar interesses de classe e não de grupos mais bem definidos (RAMALHO, 2007).

A perda de poder dos coronéis praticamente cessou a partir de 1930, período em que o Estado brasileiro passa efetivamente a existir. Nesse período, há um efetivo processo de estruturação do aparelho e das funções estatais, resultando em maior capacidade de intervenção econômica e coordenação política e social. Tem-se início um sistema de intermediação ou representação de interesses e de formulação de políticas, visando à eficiência econômica com a diminuição dos níveis de conflito: o corporativismo. O corporativismo é eminentemente um meio de organização das relações entre o empresariado e os trabalhadores em sociedades de capitalismo industrial. Essa industrialização brasileira, associada a mudanças no âmbito do Estado, propiciou a instauração de padrões de comportamento e relações baseados no sistema corporativista, no insulamento burocrático e no universalismo de procedimentos (RAMALHO, 2007).

Assim como no restante da América Latina, a criação de agências reguladoras no Brasil deu-se como consequência do processo de reforma do Estado, implementado a partir das últimas décadas do século XX. Na década de 1980, o Brasil passava pela reformulação das estratégias de intervenção do Estado na economia como reflexo da superação da crise econômico-gerencial do país. Por intermédio de privatizações e flexibilização de monopólios, o modelo de Estado empresário, calcado em forte intervenção direta na economia, foi substituído a partir dos anos 1990 pelo modelo de Estado regulador, cuja intervenção opera-se de modo indireto (BINENBOJM, 2008; COELHO, 2012).

Na década de 1990 e nos primeiros anos do início deste século, a principal mudança no arranjo das funções e organização do Estado no Brasil foi o surgimento das agências reguladoras, estruturas autônomas de administração para os assuntos de regulação da economia. Inaugurou-se, dessa forma, um novo paradigma de intervenção estatal no domínio econômico. As agências reguladoras brasileiras se conformam numa tensão entre a continuidade das gramáticas políticas e a transfiguração de determinados aspectos das gramáticas do corporativismo, do insulamento e da procedimentalização (RAMALHO, 2007).

O sucesso de tal conversão dependia de maciça atração do capital privado, impondo a necessidade de superar a histórica crise de credibilidade do país e de suas instituições. Para assegurar o Brasil como um bom negócio, garantindo aos investidores a manutenção dos contratos celebrados e o direito de propriedade, o modelo de agências reguladoras, entidades com grau reforçado de autonomia em relação à chefia do Poder Executivo, investida de funções técnicas e, sobretudo, imunizadas das ingerências político-partidárias em um modelo pretensamente neutro foi escolhido e implantado no país (BINENBOJM, 2008; GRAU, 2002). Neste contexto é criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999.

As agências reguladoras brasileiras consolidam-se no âmbito da proposta de neutralidade e insulamento político, intervindo indiretamente na economia pela via da regulação, fiscalização e aplicação de sanções particulares e exercendo suas funções de forma independente do governo. As características pretendidas são de independência política dos dirigentes; independência técnica decisional, com predomínio das motivações técnicas para seus atos; e independência normativa, gerencial, orçamentária e financeira ampliada. Sua ampla competência normativa sobre os setores regulados é a mais expressiva dentre das funções que as desempenham (BINENBOJM, 2008; CARVALHO FILHO, 2007; GRAU, 2002).

Entretanto, o contexto político, ideológico e econômico em que se deu a implantação das agências reguladoras no Brasil durante os anos 1990 era o de atração do setor privado, notadamente o capital internacional. Este condicionou o investimento nas atividades econômicas à garantia de estabilidade e segurança nas relações dos investidores com o poder público. Mais do que um requisito, o compromisso regulatório era na prática uma exigência do mercado para a captação de investimentos. Buscava-se a implantação de um modelo institucionalmente protegido. A criação de agências reguladoras mais autônomas sinalizavam ao mercado o compromisso do próprio país de proteger o direito de propriedade dos investidores e garantir o cumprimento fiel dos mandatos celebrados nos processos de privatização e desestatização (BINENBOJM, 2008).

Entretanto, não há no país um marco regulatório claro a ser seguido pelas agências reguladoras, sendo também possível observar um quadro de pessoal diverso e não profissionalizado nas agências reguladoras federais brasileiras, sendo comuns contratações sem concurso público, por meio de cargos comissionados ou mesmo terceirização, prejudicando o desempenho do ente regulador nas suas atribuições. Esses fatos potencializam o risco de captura pelo estabelecimento de vínculos e compromissos com atores externos à

agência, o que põe em xeque a independência do agente regulador, uma das razões de existência das entidades reguladoras na Administração Pública brasileira (RAMALHO, 2007).

Para responder devidamente aos objetivos da regulação, é necessário estar livre de qualquer tipo de interferência política ou administrativa, empresarial ou de qualquer outro tipo de interesses (RAMALHO, 2007). Entretanto, segundo a teoria da captura formulada pelo prêmio Nobel em economia George Stigler, com o passar do tempo as agências regulatórias acabam sendo dominadas pelo mercado regulado (POSNER, 2004, p. 57). A atividade regulatória do Estado passa a ser reconhecida como uma resposta às demandas de grupos de interesse que buscam maximizar vantagens para seus membros. Assim, as agências de regulação são estruturadas para que seus procedimentos beneficiem coalizões de empresas reguladas e grupos politicamente efetivos, sendo a regulação operada fundamentalmente em benefício da indústria (POSNER, 1974; 2004, p. 50; STIGLER, 2004, p. 23).

Assim, embora as agências tenham sido concebidas para propulsionar a mudança, com controle político, responsividade social e legitimidade democrática, no Brasil elas foram criadas para garantir a preservação do status quo e assegurar o direito de propriedade aos detentores do poder (BINENBOJM, 2008), servindo mais aos interesses do mercado e do desenvolvimento econômico, relativizando e até mesmo ocultando problemas sociais e ambientais decorrentes do setor regulado (CARNEIRO et al., 2015).

Tais características acabam por afastar a ANVISA de sua função institucional, que é a de “Promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras” (art. 6º da Lei nº 9.782/1999).

### **3.2 Reprimarização da economia e a expansão do agronegócio**

Tratar do tema dos agrotóxicos não é apenas localizá-lo no âmbito da toxicologia. É necessário compreender a história dessa tecnologia e o contexto social, político e econômico em que se dá esse enorme mercado, que movimenta bilhões de dólares via empresas transnacionais. Por este motivo busca-se nesta sessão introduzir os elementos que mostram como os conflitos de interesses de ordem econômica incidem sobre o aparato estatal, produzindo iniquidades e injustiças sociais. A transição do uso dessa tecnologia do pós-guerra à agricultura mediante a chamada Revolução Verde produziu profundas mudanças no campo

produtivo, no âmbito do direito, da regulação e na relação público-privada, forçando uma verdadeira cooptação do Estado para seus interesses de lucro.

Esta problemática pode ser inicialmente situada a partir da intensificação das políticas neoliberais na década de 90, que se deram em resposta às turbulências econômicas, políticas e sociais que o país enfrentava desde a década de 1980, após o período chamado pelos economistas da Ditadura Militar de o “milagre brasileiro”, requerendo um processo de reestruturação da economia. Este processo consistiu em maior abertura da economia brasileira ao mercado internacional do que aquela observada nas décadas de 60-70, quando para o Brasil foram transferidas grandes indústrias multinacionais de transformação altamente poluidoras e consumidoras de energia. A desnacionalização e a privatização de importantes empresas do setor industrial brasileiro foram as novidades do período (CÂMARA, 2013; TEIXEIRA, 2013).

Uma das consequências da reestruturação produtiva ocorrida na década de 1990 foi a especialização da pauta de exportações brasileira, concentrada, em termos de valor, em commodities agrícolas e minerais, indicando reprimarização<sup>1</sup> da economia do país em decorrência do papel central que estas desempenham na geração de saldos comerciais positivos, contribuindo significativamente para o superávit comercial na economia nacional (ALVES, 2000; ANTUNES, 2000; CARVALHO; CARVALHO, 2011; DE NEGRI, 2005; HERZOG, 2013; NASCIMENTO; CARDOZO; NASCIMENTO, 2008).

Com uma nova ordem econômica global, coube ao Brasil um lugar de exportador de bens primários. O setor de commodities absorve cada vez mais o montante dos recursos, sendo a maioria dos investimentos, estrangeiros e nacionais, direcionadas a este setor, reforçando a especialização regressiva ou retrógrada da estrutura produtiva brasileira (CARVALHO; CARVALHO, 2011; NASCIMENTO; CARDOZO; NASCIMENTO, 2008; POCHMANN, 2013; SILVA, 2013b; TEIXEIRA, 2013). A concentração de financiamento para a infraestrutura orientada para produção e exportação de commodities aprofunda ainda mais o modelo liberal periférico e dependente. Como consequência tem-se um progresso técnico superficial, com altos custos sociais e ambientais, com super-exploração de recursos naturais, cuja conta a pagar fica para o Estado e para os grupos populacionais mais vulnerabilizados (DELGADO, 2012).

---

<sup>1</sup> O conceito de reprimarização diz respeito à estrutura produtiva da economia de um país, em que a produção de bens primários, de baixo valor agregado e baixo teor tecnológico, como as commodities provenientes do agronegócio e da indústria extrativa mineral, aumenta sistematicamente sua participação na geração de renda e atração de investimentos em detrimento dos produtos manufaturados (NASCIMENTO et al., 2008; FERREIRA CARVALHO; CARVALHO, 2011; POCHMANN, 2013; TEIXEIRA, 2013).

A reprimarização está estruturalmente associada à recorrente opção das elites dirigentes do país por manter o processo de modernização desvinculado do desenvolvimento. Este processo é acompanhado *pari passu* por uma tendência de aumento da dependência de importações de bens com elevado conteúdo tecnológico (CARVALHO; CARVALHO, 2011; NASCIMENTO; CARDOZO; NASCIMENTO, 2008). O aumento do nível das atividades primárias no Brasil está vinculado à perda de dinamismo das exportações de manufaturas e ao aumento das importações de bens industrializados (CUNHA; LELIS; FLIGENSPAN, 2013).

A regra que comanda a expansão econômica voltada ao setor externo é o controle de “vantagens comparativas naturais” na produção de matérias-primas do agronegócio, da mineração e na exploração de recursos hídricos. E esses setores funcionam com base em crescimento extensivo ou intensificação de pacotes técnicos reciclados da era da “Revolução Verde” (SILVA, 2013b).

Como ilustração, tem-se que no Brasil as exportações nacionais no período de 1997 a 2010 multiplicaram-se 3,8 vezes, havendo um nítido avanço, mais que proporcional, de 6,2 vezes para as vendas externas de produtos básicos, em contraposição ao aumento de 3,3 vezes para os semimanufaturados e 2,7 vezes para os manufaturados. Enquanto as exportações mostram-se crescentes, a intensidade da transformação industrial apresenta-se inversamente proporcional. Há um avanço das vendas de produtos básicos, com um nítido aumento da relevância de setores da produção primária nas exportações nacionais. Adicionalmente, o aumento dos preços internacionais de commodities no período de 2006 a 2010 estimulou as exportações de produtos básicos (GONÇALVES, 2011).

A constituição de um novo arranjo entre o Estado e grandes grupos econômicos nacionais produtores-exportadores de commodities vem reafirmando e fortalecendo esse perfil produtivo-exportador de bens primários. Trata-se da promoção/articulação direta pelo Estado desses (e com esses) grupos, no sentido de torná-los mais robustos, com a ampliação de suas escalas de operação e a sua internacionalização, porém mais dependentes de demandas externas (SILVA, 2014).

A crise global de 2008 reforça essa tendência a partir do crescimento da participação das commodities e dos produtos industriais de baixa intensidade tecnológica e valor agregado nas exportações e no saldo da balança comercial (ACIOLY; PINTO; CINTRA, 2011). A crise ressalta e estimula a importância das commodities agrícolas e minerais para a redução conjuntural da vulnerabilidade externa da economia brasileira e dificulta a diversificação e ampliação industrial, particularmente nos setores de alta intensidade tecnológica (SILVA, 2014).

O recente avanço das exportações de bens primários está fortemente ligado ao “efeito China”, que tem se tornando o principal comprador das commodities do Brasil, estabelecendo um padrão onde o Brasil importa produtos industriais daquele país. O deslocamento do centro dinâmico mundial dos Estados Unidos para a Ásia, especialmente a China, e para o Brasil – assim como toda a América Latina e a África – assumiu um papel importante na oferta internacional de commodities, favorecendo a reprimarização da pauta de exportação mundial. Essa nova ordem econômica global–favoreceu a tomada de decisões econômicas que favorecem a expansão das commodities agrícolas e minerais (ACIOLY; PINTO; CINTRA, 2011; FIORI, 2013; POCHMANN, 2013; SILVA, 2013a, 2013b).

No Brasil, destaca-se a expansão das commodities agrícolas, com destaque para o avanço das monoculturas de milho, soja, café e açúcar. Como consequência, observa-se uma crescente concentração de terra e a transformação de vastos espaços em campos de monocultura majoritariamente para a agroindústria ou para o mercado de agrocombustíveis, afirmando o modelo de modernização agrícola conservadora químico-dependente (SANTOS, 2015). O crescente consumo de agrotóxicos e fertilizantes químicos pela agricultura brasileira é proporcional à expansão das fronteiras agrícolas demandada pelo aumento das monoculturas, cada vez mais dependentes dos insumos químicos, e do cultivo de transgênicos (FREITAS, 2012).

Segundo Santos (2012, p. 11-12):

Soja, cana-de-açúcar, algodão, tabaco e eucalipto – são exemplos de cultivos que vêm ocupando cada vez mais terras agricultáveis, para alimentar não as populações mas ciclos produtivos vários, ao mesmo tempo que avançam sobre biomas [...], impondo limites ao modo de vida e à produção camponesa de alimentos, e consumindo cerca de metade dos mais de um bilhão de litros de agrotóxicos anualmente despejados em terras brasileiras. Os dados mostram inequivocamente que o processo produtivo agrícola brasileiro está cada vez mais dependente dos agrotóxicos e fertilizantes químicos. Nos últimos três anos o Brasil vem ocupando o lugar de maior consumidor de agrotóxicos no mundo, alguns deles já proibidos em outros países. Confirma-se plenamente a relação entre agrotóxicos e monocultura. As maiores concentrações de utilização de agrotóxicos coincidem com as regiões de maior intensidade de monoculturas de soja, milho, cana, cítricos, algodão e arroz. E estas coincidem [...] com a maior incidência da violência no campo.

A expansão do mercado de agrotóxicos no Brasil tem levado à instalação de filiais das transnacionais produtoras de agrotóxicos e transgênicos no território nacional, como é o caso da recente inauguração de uma fábrica da Monsanto em Pernambuco, na cidade de Petrolina (MONSANTO, 2013). O processo de realocização de indústrias tradicionais para países de economia periférica e industrialização tardia, com o Brasil, faz parte da

reestruturação produtivista imposta pelo capital, em busca de maior competitividade no mercado mundial, tendo como consequência a sobre-exploração do trabalho e dos recursos naturais (ALVES, 2000; ANTUNES, 2000).

Não por acaso, já era esperado que a indústria do agrotóxico crescesse em média 5,5% ao ano até 2017, sendo esta taxa mais expressiva na Ásia e em países da América do Sul, especialmente no Brasil e na Argentina (ROJAS, 2012). No Brasil, as indústrias produtoras de agrotóxicos tiveram uma receita líquida de cerca de 15 bilhões de reais em 2010, sendo 92% deste total controlado por empresas de capital estrangeiro, evidenciando o monopólio do capital internacional sobre a agricultura brasileira (BOMBARDI, 2011).

Adicionalmente, análises de tendência de mercado revelam que a perspectiva de expansão do mercado de agrotóxicos no Brasil está fortemente vinculada ao aumento da produção dos transgênicos na América Latina como um todo, ao crescimento de áreas destinadas ao cultivo de milho e soja no país, ao incremento do cultivo da cana-de-açúcar para a produção de etanol e aos baixos custos dos agroquímicos, fertilizantes e energia para a produção agrícola (PHILLIPS MCDUGALL, 2011). O impacto negativo do grande consumo de agrotóxicos na agricultura é agravado pelas precárias condições socioeconômicas e culturais da grande maioria dos trabalhadores rurais, o que amplia as vulnerabilidades frente à toxicidade dos agrotóxicos (SILVA et al., 1999; SOBREIRA; ADISSI, 2003).

As questões que se colocam nesse contexto dizem respeito aos limites e ao interesse nacional de expansão econômica baseada principalmente em atividades de exploração intensiva dos recursos naturais finitos, concedendo o direito de exploração espoliativa desses recursos e da força de trabalho, às grandes empresas transnacionais (GONÇALVES, 2011; SILVA, 2013b), conforme observado na revisão do código florestal e nas recentes tentativas de mudança do conceito de trabalho escravo no Brasil. Silva (2013b, p. 100) esclarece melhor este aspecto:

Uma economia mundializada, em que as grandes empresas transnacionais remetem às suas matrizes as maiores fatias da riqueza produzida no país, o mínimo crescimento da participação do trabalho na renda nacional não reflete, em absoluto, maior participação na magnitude da riqueza total produzida, porque a maior parte dela foi exportada.

A reprimarização atende aos interesses imediatistas para redução dos constrangimentos externos da economia brasileira, mas se mostra incompatível com o desenvolvimento brasileiro de longo prazo, mostrando ser insustentável, tanto pela baixa incorporação de massas assalariadas em empregos de qualidade superior, quanto pela

intensificação da exploração de recursos naturais que já se mostram escassos. A insustentabilidade dessa estratégia é nítida pelo esgotamento progressivo das reservas naturais (GONÇALVES, 2011).

A reprimarização mantém o problema básico de economias subdesenvolvidas, que é o de não gerar postos de trabalho suficientes para absorver os excedentes de força de trabalho marginalizados (NASCIMENTO; CARDOZO; NASCIMENTO, 2008). Há a superexploração do trabalho, típica do setor primário (SILVA, 2013b), chegando inclusive a manter em pleno século XXI um grande contingente de trabalhadores em condições de escravidão ou de superexploração, sob intensa violência e desrespeitando os direitos humanos.

O caráter do atual modelo hegemônico da produção, sustentado pelos interesses do agronegócio sob a égide da Revolução Verde é distinto daquele das raízes históricas brasileiras. Suas consequências, porém, parecem apontar para a mesma direção, uma vez que perpetua a posição periférica do país no sistema capitalista, de elevada vulnerabilidade externa e dependência econômica (MAGALHÃES, 2012).

Fica evidenciado que o investimento em commodities, com exportação de matérias-primas e especialização nessa produção, não representa uma relação vantajosa, como propagado pela tese liberal das vantagens comparativas. Essa compreensão não dimensiona que a especialização na produção de matérias-primas é vantajosa apenas em um curto período de tempo, dificultando investimentos na produção de alta tecnologia em médio-longo prazo.

Delgado (2012) coloca esse debate no campo da contra-hegemonia, sugerindo que a visão agrária da década de 1980 seja revista à luz da globalização. A existência de uma especialização primária exportadora como projeto hegemônico de acumulação de capital, impõe limite ao desenvolvimento. É nesse contexto que se coloca o enfrentamento desse problema complexo, no qual o tema dos agrotóxicos é central por todas as implicações sociais e ambientais que comprometem a sustentabilidade do desenvolvimento do país.

### **3.3 Incremento no consumo de agrotóxicos e a flexibilização da atuação reguladora do Estado enquanto estratégia neodesenvolvimentista**

A atuação reguladora do estado tem sido inibida pelos interesses de mercado, que se impõe politicamente devido a dependência econômica do país em relação à exportação de commodities (CARVALHO; CARVALHO, 2011). A flexibilização das regulações sociais e ambientais se dá em decorrência da vinculação da imposição de preços à valorização do

câmbio e da necessidade imposta pelo mercado de atrair rapidamente investimentos, quando das altas cíclicas dos preços, além das inúmeras exonerações fiscais.

Há uma substituição do controle estatal pelo mercado como forma de socialização e enquanto mecanismo de regulação (BIHR, 1999). No que toca às exigências imediatas do grande capital, o projeto neoliberal operado desde fins dos anos 1970, viu-se resumido ao tríptico mote da “flexibilização” (da produção, das relações de trabalho), da “desregulamentação” (das relações comerciais e dos circuitos financeiros) e da “privatização” (do patrimônio estatal). Se esta última transferiu ao grande capital parcelas expressivas de riquezas públicas, especial mas não exclusivamente nos países periféricos, a “desregulamentação” liquidou as proteções comercial-alfandegárias dos Estados mais débeis e ofereceu ao capital financeiro a mais radical liberdade de movimento, propiciando, entre outras consequências, os ataques especulativos contra economias nacionais. Quanto à “flexibilização”, embora dirigida principalmente para liquidar direitos laborais conquistados a duras penas pelos vendedores da força de trabalho, ela também afetou padrões de produção consolidados na vigência do taylorismo fordista (PAULO NETTO, 2012).

De fato, uma das fragilidades da regulação estatal é que, por meio de reivindicações dos grupos de interesse e de influência política, a relação entre reguladores e regulados tende a tornar-se próxima, fazendo com que a legislação venha a acolher os interesses dos regulados e não do público em geral (BALDWIN; CAVE; LODGE, 2010).

O neoliberalismo aponta que as regulamentações são um obstáculo ao crescimento econômico. Na perspectiva dos paradigmas liberais, defendeu-se a abertura da economia brasileira ao mercado internacional, revelando a consciência clara de que o Estado regulador, protetor do mercado interno, indutor do crescimento econômico, que garantia os direitos sociais e promovia a soberania externa era um obstáculo frontal ao modelo neoliberal. O Estado foi então desarticulado, buscando-se a centralidade do mercado (MOTA; AMARAL; PERUZZO, 2012; SADER, 2013). Uma ilustração desse processo é o Plano de Aceleração do Crescimento que deixa claro a intenção de facilitar os processos de licenciamento ambiental para os grandes empreendimentos.

Tanto o velho como o novo (neo) liberalismo sustentam que a justiça não pode ser normativamente padronizada porque todos os padrões de justiça vão gerar interferências indefinidas do Estado, que, por sua vez, levarão a distorções, ou seja, tais interferências serão justas por um lado e injustas por outros. Até hoje os liberais defendem que, em uma grande sociedade aberta, seu funcionamento é impulsionado pela autonomia das pessoas com base em seus interesses pessoais, “forçados” pela “mão invisível do mercado” (ARAGÃO, 2009).

Nessa sociedade sem fins comuns ou previsíveis não haveria, segundo o discurso liberal ortodoxo, como estabelecer uma noção de justiça social. Segundo esta lógica, a justiça social só poderia existir em pequenas sociedades fechadas, em grupos primitivos, ou em organizações, não existindo objetivos e noções de justiça comuns a toda a sociedade: a única salvaguarda da sociedade seriam os direitos individuais negativos, sendo a justiça social um resquício tribal (ARAGÃO, 2009).

Como era dominado politicamente pela burguesia, que representava a totalidade dos eleitores, o Estado liberal atuou fortemente para proteger os seus interesses, seja construindo a infraestrutura necessária para o progresso dos negócios, seja concedendo subsídios e favorecimentos, empreendendo o protecionismo alfandegário, dentre outras medidas. No âmbito econômico, o Estado burguês tinha como função apenas auxiliar o bom desempenho das atividades econômicas da classe burguesa, que por ser a única com voto tinha integral controle sobre o aparelho estatal. Na seara social, o Estado desempenhava uma ação meramente voluntarista para melhorar situações individuais de maior gravidade. No Estado burguês a motivação das atuações públicas era dar aos governantes os fundos necessários para que alcançassem os fins particulares seus e ou da classe burguesa governante, única eleitora. Não havia um fim estatal típico e permanente voltado para a sociedade como um todo (ARAGÃO, 2009).

No período pós-88 o pensamento contra-hegemônico de "esquerda" ganha espaço na Esfera Pública, conseguindo importantes avanços na normatização expressa na nova Constituição. Entretanto, logo que esta é promulgada, predomina a reação das elites dominantes, e as reações conservadoras levam o país a um neoliberalismo crescente. Teórica e praticamente, os princípios constitucionais aprovados passam a ser negados. Muitas vezes isso se configurou como uma violência do Estado, o qual, em diversos momentos da história recente, parece ter-se tornado uma "força para si", melhor dizendo, para os grupos no poder, em detrimento dos interesses nacionais (MARTINS, 1996).

Nesse período o Estado desenvolvimentista, que havia sido elemento-chave do processo de industrialização, que havia investido em infraestrutura e criado estatais produtoras de matérias-primas essenciais no período de 1930 a 1979 foi então reduzido a poucas funções, em uma concepção de estado mínimo (MARQUES; MENDES, 2007).

No período de 2007-2010, com o aumento das taxas de crescimento econômico, a ideologia desenvolvimentista voltou repaginada à cena, acoplada aos prefixos “novo” e “social”, emergindo um novo modelo de governo, denominado “neodesenvolvimentista” (CASTELO, 2012; SILVA, 2013b).

Este modelo neodesenvolvimentista é criticado por ter tentado implementar um “nacional-desenvolvimentismo às avessas”, tendo em vista que operou, na esfera comercial, uma desindustrialização, dessubstituição de importações, reprimarização e perda de competitividade internacional; na esfera tecnológica, uma maior dependência aos setores externos; na esfera produtiva, uma desnacionalização e maior concentração do capital e, na financeira, teria estimulado um passivo externo crescente e a dominação financeira (GONÇALVES, 2011).

Este modelo se diferencia do neoliberalismo porque propõe um Estado que intervém em favor da economia; e se diferencia, também, do nacional-desenvolvimentismo porque não almeja o mercado interno, mas, constitui-se uma economia competitiva no plano internacional, por meio da atração das empresas transnacionais, do estímulo às inovações tecnológicas e dos investimentos em infraestrutura. No caso do crescimento econômico, as principais estratégias “neodesenvolvimentistas” privilegiam a exportação de commodities e a atração das grandes empresas transnacionais e do capital financeiro, por meio dos investimentos estrangeiros diretos (SILVA, 2013b).

A interrupção ou abandono do neoliberalismo no Brasil teria ocorrido por meio de uma transição “progressiva e pactuada”, ocultando que esse pacto foi selado com as novas e antigas classes dominantes (capital financeiro e suas novas frações rentistas e o agrobusiness) que participam do bloco de poder em posições de destaque, como a presidência do Banco Central, ministérios e autarquias, para garantir a governabilidade do país conforme a lógica dos dirigentes que estão no poder (CASTELO, 2012).

Como consequência, tem-se um progressivo desmantelamento do Estado, dissolvendo-se a base que o sustenta, formada pelo tripé parlamento, governo e burocracia ministerial. Há então uma flexibilização institucional, formada a partir de medidas legislativas reguladoras em todos os níveis de governo, no interior mesmo da estrutura constitucional (VALLIANATOS; JENKINS, 2014; VIANA; LIMA; OLIVEIRA, 2002).

O Estado burguês, mantendo seu caráter de classe, experimenta um considerável redimensionamento. A mudança mais imediata é a diminuição da sua ação reguladora, especialmente o encolhimento de suas funções legitimadoras. A desqualificação do Estado tem sido, como é notório, a pedra de toque do privatismo da ideologia neoliberal: a defesa do “Estado mínimo” pretende, fundamentalmente, “o Estado máximo para o capital”, voltado para a acumulação capitalista (PAULO NETTO, 2012). Esse processo atuou no sentido de obscurecer as barreiras e fronteiras entre o público e o privado, onde a racionalidade das decisões é fundamentalmente privada (OLIVEIRA, 1999).

O capital implementa a erosão das regulações estatais visando claramente à liquidação de direitos sociais, ao assalto do patrimônio e ao fundo público, com a “desregulamentação” sendo apresentada como a “modernização” que valoriza a “sociedade civil”, liberando-a da tutela do “Estado protetor”- e há lugar, nessa construção ideológica, para a defesa da “liberdade”, da “cidadania” e da “democracia” (PAULO NETTO, 2012).

Em verdade, as principais estratégias de crescimento econômico e de inserção no sistema internacional adotadas no neodesenvolvimentismo reincidentem na condição de dependência e heteronomia, obliterando a proposta de desenvolvimento. Trata-se de um discurso eminentemente retórico que opera no plano real exatamente o inverso daquilo a que se propõe no discurso ideológico de seus proponentes e executores (SILVA, 2013b).

Nas palavras de Iasi (2012):

O capital cumpriu sua tarefa, mundializou-se, monopolizou-se, estendeu suas garras dissolvendo as mais ternas ilusões românticas no frio cálculo egoísta, subordinou o campo à cidade, a ciência à indústria, a estética ao mercado, mercantilizou todas as esferas da vida. Na sua forma madura e parasitária, bem diversa daquela pela qual os ideólogos liberais projetavam seus mitos futuros, o capital assume a forma de sua negação tornando-se um enorme entrave à vida humana (IASI, 2012).

O capitalismo procura sempre o crescimento. Não pode existir uma ordem social capitalista que não seja fundada na busca do crescimento e da acumulação em escala cada vez maior. A esse imperativo soma-se uma crença fetichista, uma ideologia centrada nas virtudes do crescimento. Assim, tudo o que se coloca no caminho do crescimento é ruim. Barreiras e limites ao crescimento tem de ser removidos, e os problemas ambientais, sociais e políticos representam igualmente entraves (HARVEY, 2013). O projeto neoliberal foi direcionado para a acumulação crescente de riqueza e a apropriação crescente de mais-valor, em um tipo de capitalismo que só pode sobreviver minando ao mesmo tempo os mananciais de toda riqueza: a terra e o trabalhador.

O estado brasileiro vem mantendo e incentivando práticas corporativistas e privilegiadoras de determinados grupos de interesse, estabelecendo condições especialmente perversas para os setores menos organizados da sociedade (MARTINS, 1996). Nesse contexto, o “progresso” técnico e econômico pode não significar progresso humano. A riqueza de um pode significar a doença e a morte do outro, o progresso do agora pode representar o constrangimento do futuro, a expansão urbana e industrial pode implicar a degradação de ecossistemas, extinção de espécies, o fim de recursos naturais e a contaminação do ar, água e alimentos (PORTO, 2005).

Consequentemente, esse modelo de crescimento está marcado pela injustiça ambiental, isto é, investimentos e negócios realizados que se apropriam dos recursos existentes nos territórios e concentram renda e poder, atingem a saúde e integridade dos trabalhadores, dos seus habitantes e dos ecossistemas. Os lucros e benefícios são concentrados nas mãos de poucos, enquanto as cargas do desenvolvimento são distribuídas aos trabalhadores, às populações pobres e discriminadas, como pobres, negros, índios e mulheres. Em um modelo injusto são estes grupos vulneráveis, frequentemente invisíveis nas discussões públicas e sem voz nas decisões que lhes dizem respeito, os que mais recebem os efeitos da poluição, da concentração urbana e da falta de investimentos em políticas públicas, como educação, saneamento, saúde e ambiente. Nesses contextos, problemas de saúde e ambiente podem ser vistos como questões de (in)justiça ambiental (ACSELRAD; HERCULANO; PÁDUA, 2004).

Boaventura de Souza Santos denomina o neodesenvolvimentismo como fascismo ambiental. Segundo o autor, a luta contra o fascismo desenvolvimentista é uma luta com uma forte dimensão civilizatória. Isto implica, entre outras coisas, novas gerações de direitos fundamentais:

O direito à terra como condição de vida digna e, portanto, um direito muito para além do direito à reforma agrária, o direito à água, os direitos da natureza, o direito à soberania alimentar, o direito à diversidade cultural, o direito à saúde coletiva. No seu conjunto, estes direitos configuram uma mudança civilizatória que está em curso [...]. Nada pode ser reclamado em nome do futuro que não tenha um nome e um sentido para os que vivem hoje e podem não estar vivos amanhã (SANTOS, 2015).

Importa saber que a regulação estatal não se opõe à liberdade empresarial; ao contrário, viabiliza um grande número de atores a atuar na economia. O Estado pode deixar espaços da vida social e econômica livres de qualquer intervenção ou regulação. No entanto, deve-se estar atento para que esta liberdade não prejudique os interesses da sociedade como um todo, de forma que a liberdade só possa existir enquanto for mais benéfica para a sociedade do que a regulação estatal, inclusive tendo em vista a natural e às vezes desmedida ambição dos homens. O aumento da regulação estatal da economia também interessou aos detentores do poder econômico, que após um primeiro momento de receio, percebeu que, mesmo contra a ideologia liberal tradicional, a potencialização da ação estatal poderia ser benéfica aos seus interesses (ARAGÃO, 2009).

Na perspectiva de beneficiar determinados grupos econômicos, o próprio aparato regulatório é uma mercadoria monopolista de Estado, se tornando um mercado onde é

possível “comprar” e “vender” regulação. Considerando que não existe regulação neutra, tem-se que muitos regulados buscarão normas regulatórias que os protejam da competição, que lhes diminuam custos, que criem barreira de entradas à competição, que os mantenham no mercado, que os protejam de demandas do público (NUNES, 2001). Tem-se então a teoria de que a regulação econômica não é, de forma alguma, sobre os interesses públicos, e sim um processo onde grupos específicos promovem seus interesses privados (POSNER, 1974).

Pode parecer controverso, mas deve-se observar que os meios de regulação da economia não são apenas constritivos do capital, consistindo muitas vezes em benefícios que direcionam indutivamente a economia, concedendo às empresas que adotam as suas diretrizes empréstimos com juros abaixo do mercado, subvenções, benefícios fiscais, e outros (ARAGÃO, 2009). Por outro lado, se a regulação não servir aos interesses do grande capital há a tendência da flexibilização.

As características do neoliberalismo estão ainda sendo potencializadas, com graves consequências sociais, pela consolidação da globalização: com o fim da Guerra Fria, a disputa entre Estados ou blocos de Estados deixou de ser bélica e passou a ser econômica. Os países passaram a competir pelos fluidos e voláteis capitais, financeiros e ou produtivos, disponíveis no mundo. Como a globalização ainda é apenas econômica, isto é, como não veio acompanhada de instituições políticas globais suficientemente fortes para regular esta competição, os benefícios e direitos sociais estão sofrendo grandes reduções, com grandes prejuízos para os Estados e alguns setores da sociedade (ARAGÃO, 2009).

Para inserir o país neste mundo globalizado, os legisladores neoliberais afirmam que o Estado deve se adaptar às leis de mercado para acabar com o desemprego, criando leis de cunho flexibilizatório com a desculpa de que a legislação trabalhista é demasiado protecionista e defasada. A flexibilização nada mais é que um engodo jurídico que visa retirar as conquistas sociais dos trabalhadores e jogar no lixo o processo histórico de luta pelos direitos trabalhistas (CAPONE, 2010).

A saída para a crise global causada pela globalização não é sair da globalização, mas agregar a ela instituições políticas supranacionais capazes de regular a competição entre os Estados, principalmente para impor regras sociais mínimas e limites para a concessão de incentivos econômicos, dado que há empresas que praticamente são pagas para se instalarem em determinados territórios (ARAGÃO, 2009).

A construção de mecanismos globais de regulação de um mercado também global tornou-se necessária, para que sejam minoradas ou mesmo prevenidas as injustiças que dele estão surgindo, especialmente porque, diante da ausência de regulações internacionais, o

poder das multinacionais tornou-se uma enorme zona de planificação tecnocrática, decidindo, independente da vontade dos Estados, as taxas de crescimento e de desemprego em boa parte do mundo (ARAGÃO, 2009). Nesse contexto, a regulação pode surgir como uma forma de prevenção de injustiças frente à globalização.

Para exercer seu papel de fiscalização, regulamentação e controle de produtos e serviços de interesse público prestados pela iniciativa privada, as agências reguladoras amparam-se no marco jurídico vigente, que tende a sofrer pressões do setor regulado no sentido de flexibilizar as normativas na medida em que o neoliberalismo se expande.

Para compreender cientificamente como os agrotóxicos afetam a saúde e como é importante o setor saúde, mediante sua Agência Reguladora, a ANVISA, levar em consideração a necessária independência e rigor técnico suas deliberações. Nesta perspectiva, o tema da neurotoxicidade decorrente da exposição aos agrotóxicos organofosforados será aprofundado, buscando compreender como os efeitos neurotóxicos são avaliados pelas normas reguladoras.

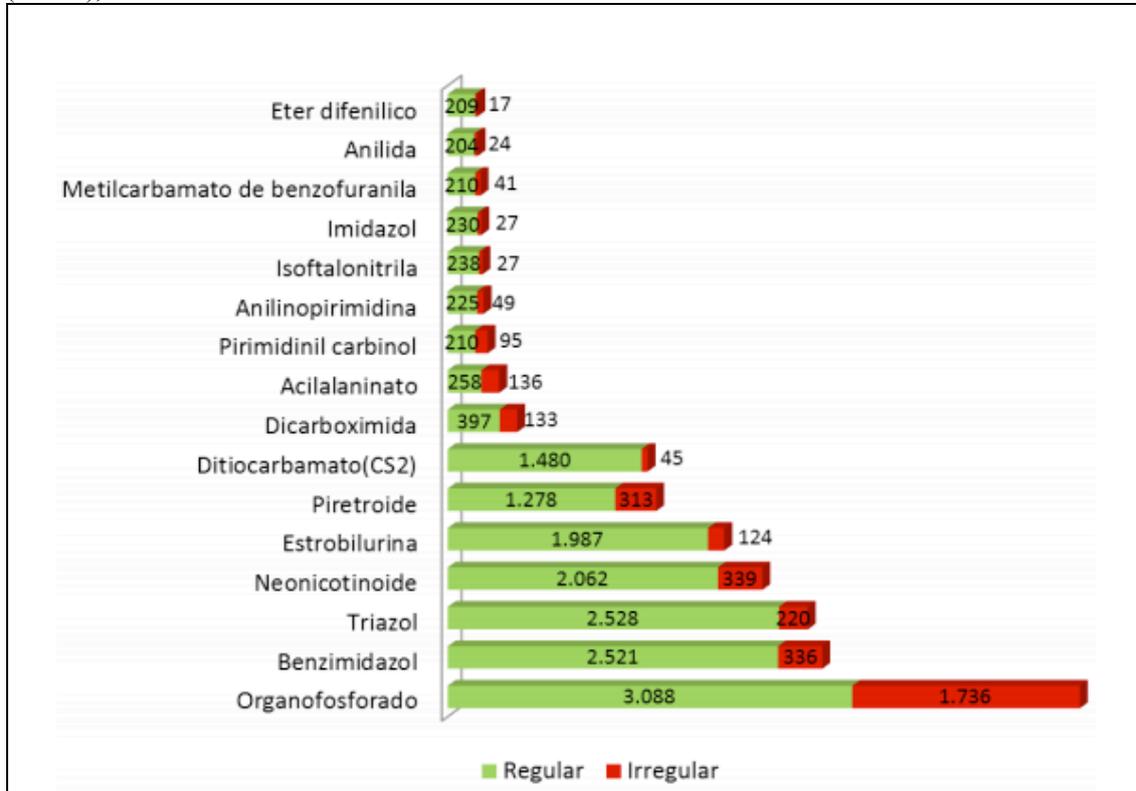
### **3.4 Agrotóxicos organofosforados**

Os agrotóxicos organofosforados representam o maior grupo de inseticidas em uso, sendo comumente usados na agricultura, apesar de serem responsáveis por milhões de envenenamentos e milhares de mortes em todo o mundo (WANG et al., 2014). No Brasil, os organofosforados representam um grupo de agrotóxicos amplamente utilizado, sendo um dos maiores responsáveis pela contaminação de alimentos. Segundo dados do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária brasileira (ANVISA), no período de 2013 a 2015 foram detectados resíduos de 134 agrotóxicos diferentes nas 12.051 amostras de alimentos analisadas, resultando em 22.721 detecções. Os agrotóxicos carbendazim (benzimidazol), acefato (organofosforado), ditiocarbamatos (precursores de CS<sub>2</sub>) e o tebuconazol apresentaram o maior índice de detecções. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016a).

Considerando a distribuição de detecções por grupo químico, os organofosforados foram os agrotóxicos mais frequentemente identificados, apresentando 4.824 detecções, sendo 3.088 destas detecções regulares e 1.736 irregulares (acima dos limites máximos de resíduos

permitidos e ou agrotóxicos não autorizados para as culturas em que foram identificados) (figura 1) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016b).

Figura 1 – Distribuição de detecções regulares e irregulares em alimentos por grupo químico, considerando número de detecções por grupo superior a 200. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), 2013-2015.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2016).

Ressalta-se que, apesar da maioria das detecções terem sido classificadas pela ANVISA como “regulares”, uma grande limitação dessa análise refere-se ao fato de serem considerados neste grupo níveis de exposição ditos “seguros”, tomando como base um valor toxicológico de referência para cada substância, chamado Ingestão Diária Aceitável (IDA).

A IDA pode ser definida como um limite máximo aceitável ou tolerável de substâncias como agrotóxicos em alimentos, sendo esses valores definidos a partir de um processo de avaliação de risco. Trata-se da quantificação do risco resultante do uso específico de determinado agente, onde o risco é tido como aceitável quando a ingestão de resíduos é menor que a IDA estabelecida para aquela substância (BENFORD, 2000).

Este indicador parte do pressuposto de que existem doses “seguras” de exposição, desconsiderando os efeitos sinérgicos, cumulativos, as mutações e qualquer outra alteração que não seja dependente de uma relação linear dose-resposta. Adicionalmente, tem-se que a definição do chamado Limite Máximo de Resíduos (LMR) dos ingredientes ativos presentes

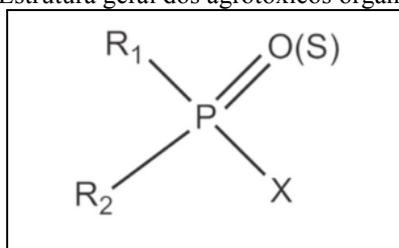
nas culturas, um indicador agrônomo que estabelece níveis de agrotóxicos considerados aceitáveis em cada cultura. Os LMR também são calculados de forma individual, a partir do cálculo da estimativa de uma ingestão diária permitida para toda a população, partindo da ideia de um ser humano médio. Nestas análises são desconsideradas as características individuais, comportamentais e genéticas, como a variação do funcionamento fisiológico de cada indivíduo (FRIEDRICH, 2013; VASCONCELOS; GURGEL; GURGEL, 2017).

Entretanto, quando se lida com exposições a substâncias carcinogênicas e hiperssensibilizantes, para as quais há diferentes susceptibilidades individuais e onde não há uma relação direta dose-efeito, não se pode admitir uma exposição segura ou então se considerar que todas as pessoas se comportem como um “ser médio”, não sendo aceitáveis limites seguros de exposição (AUGUSTO, 2009a). Em síntese, os organofosforados são amplamente utilizados e os riscos associados ao seu uso não são claramente sistematizados e, conseqüentemente, evidenciados.

#### 3.4.1 Estrutura química, mecanismos e modos de ação neurotóxicos dos agrotóxicos organofosforados

Os agrotóxicos organofosforados são compostos estruturalmente diversificados que contém fósforo pentavalente em sua molécula formando uma ligação dupla com um átomo de oxigênio (organofosfato) ou de enxofre (fosfortioato), estando menos frequentemente ligados ao Selênio, Cloro e Flúor, apresentando de forma geral grupos aril e alquil (R1 e R2) ou outros substitutos possíveis. O grupo X representa um grupo lábil alifático aromático halogenado ou grupos heterocíclicos (figura 2) (BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; COLOVIĆ et al., 2013; COSTA, 2006; EATON; KLAASSEN, 2001; FUKUTO, 1990; GUPTA, 2006; HARGREAVES, 2012; HOBBERGER, 1955; KARALLIEDDE; SENANAYAKE, 1989; KELLAR, 2006).

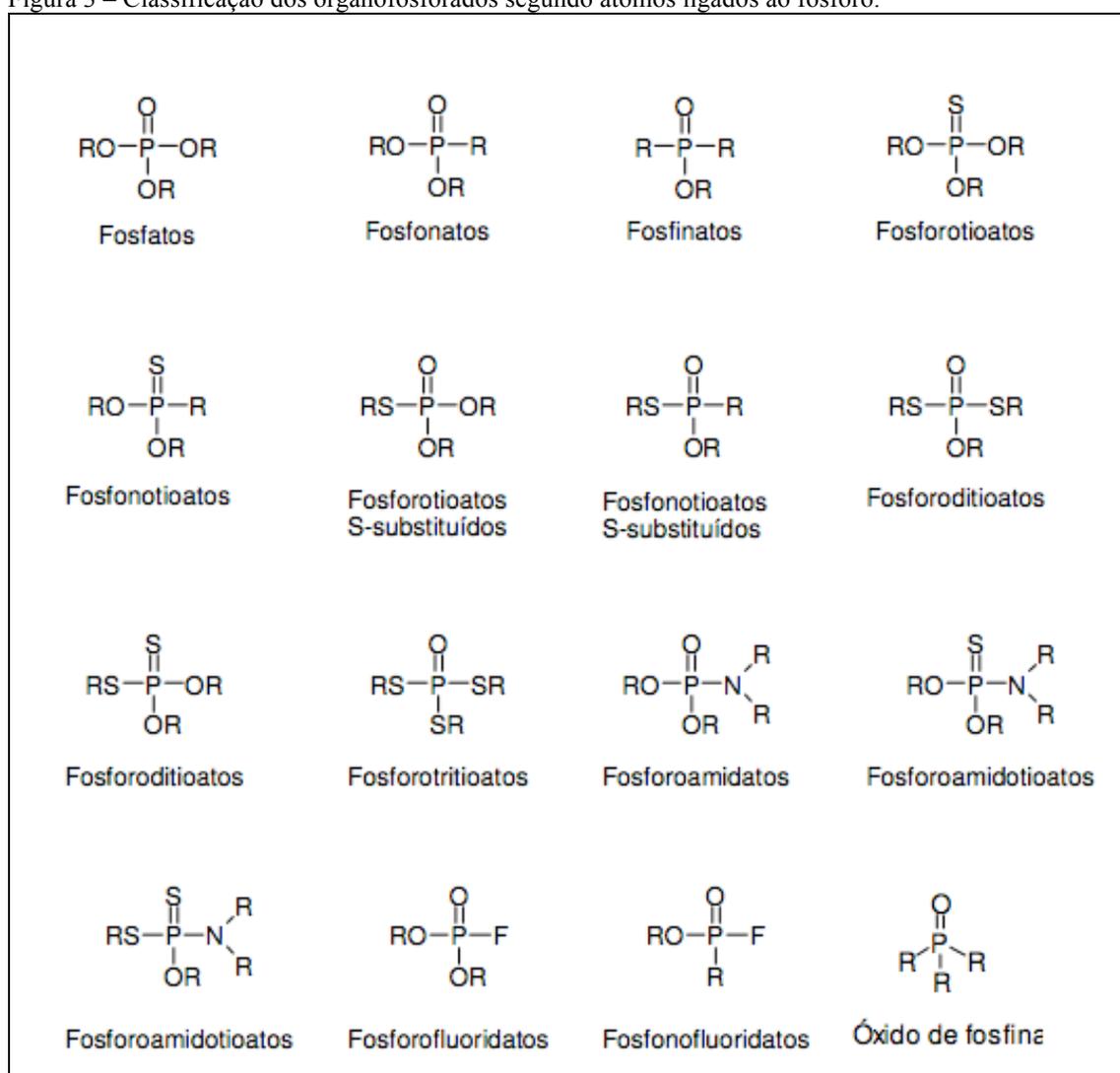
Figura 2 – Estrutura geral dos agrotóxicos organofosforados.



Fonte: Hargreaves (2012)

Tomando como base as características estruturais, os organofosforados podem ser divididos em ao menos treze grupos, incluindo fosfatos, fosfonatos, fosfinatos, fosfortioatos ((P=S) fosfonotioatos (S=), fofortioatos (S-substituído), fosfonotioatos (S-substituído), fosforoditioatos, fosforotritioatos e fosforoamidotioatos (figura 3) (GUPTA, 2006).

Figura 3 – Classificação dos organofosforados segundo átomos ligados ao fósforo.



Fonte: Adaptado de Gupta (2006).

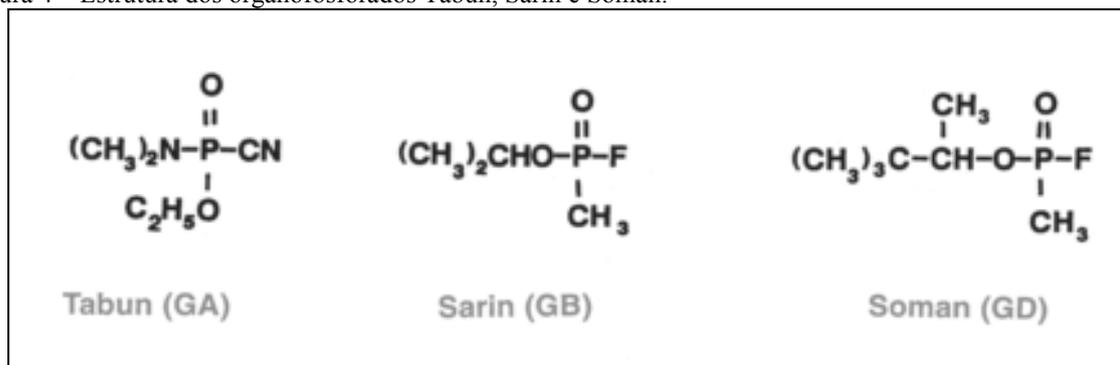
As características estruturais dos compostos químicos estão relacionadas com suas diferentes atividades tóxicas. Geralmente ésteres com uma molécula de enxofre são agentes anticolinesterásicos fracos devido à baixa reatividade da ligação P=S, ao passo que a polarização da ligação P=O resulta em um átomo mais eletropositivo, facilitando a ligação do fósforo a agentes nucleofílicos. Organofosforados contendo uma ligação P=S são menos reativos e mais estáveis à hidrólise que os ésteres P=O. Desse modo, os fosfortioatos requerem bioativação, que se dá por meio de dessulfuração oxidativa para exercer sua

atividade tóxica, dando origem a metabólitos mais tóxicos que o composto parental, denominados oxon (HOBBIGER, 1955; FUKUTO, 1990; EATON; KLAASSEN, 2001; TIMCHALK, 2006; GUPTA, 2006; TANG et al., 2006; COSTA, 2006; KELLAR, 2006; HARGREAVES, 2012).

O primeiro éster organofosforado foi sintetizado em 1937 por um grupo de químicos alemães liderados por Gerhard Schrader e Willy Lange. Após sucessivas tentativas o grupo de Schrader sintetizou com sucesso uma série de variantes estruturais de um composto orgânico contendo um átomo central de fósforo (ECOBICHON, 2001; GALLO, 2001; TUCKER, 2007; TUORINSKY, 2008). Schrader trabalhava na síntese de agrotóxicos para uma grande corporação composta por um conglomerado de seis grandes companhias químicas incluindo BASF, Bayer, Hoechst e Agfa. As moléculas sintetizadas revelaram um potencial tóxico tão elevado para espécies não alvo, particularmente para mamíferos, que o seu registro como inseticida comercial inicialmente não foi viabilizado. O próprio Schrader e membros de sua equipe apresentaram sintomas de intoxicação aguda por organofosforados, como irritação ocular, redução da acuidade visual, miose e dispneia (TUCKER, 2007).

Após a comprovação de seu potencial tóxico, os cientistas do exército alemão se interessaram pelo composto, denominado por eles de Tabun. Em 1939 foi sintetizado o gás Sarin, um acrônimo dos quatro indivíduos estratégicos envolvidos em sua produção: Schrader, Ambros, Rudiger e Linde. Estes compostos foram produzidos pelos Nazistas na Segunda Guerra Mundial para serem utilizados como gás neurotóxico. Soman, ciclosarin e VX são outros organofosforados que atuam como gases neurotóxicos (Figura 4) (KELLAR, 2006; TUCKER, 2007; TUORINSKY, 2008). Como fim da Segunda Guerra Mundial, a solução encontrada para dar vazão aos grandes estoques de agentes neurotóxicos foi a sua introdução na agricultura.

Figura 4 – Estrutura dos organofosforados Tabun, Sarin e Soman.



Fonte: Ecobichon (2001).

Os organofosforados ganharam destaque a partir da década de 1960, quando foram destinados a substituir o DDT e outros inseticidas organoclorados em decorrência do evidenciamento de efeitos tóxicos destes (CARSON, 1969; GALLO, 2001). Apesar da introdução dos organofosforados na agricultura, estes agentes continuaram a ser utilizados em diferentes momentos da história como agentes de guerra, a exemplo da aplicação dos gases sarin, soman e tabun na Guerra do Golfo (1980) e dos ataques com sarin ao metrô de Tóquio (1995) e nos subúrbios de Damasco, capital da Síria (2013).

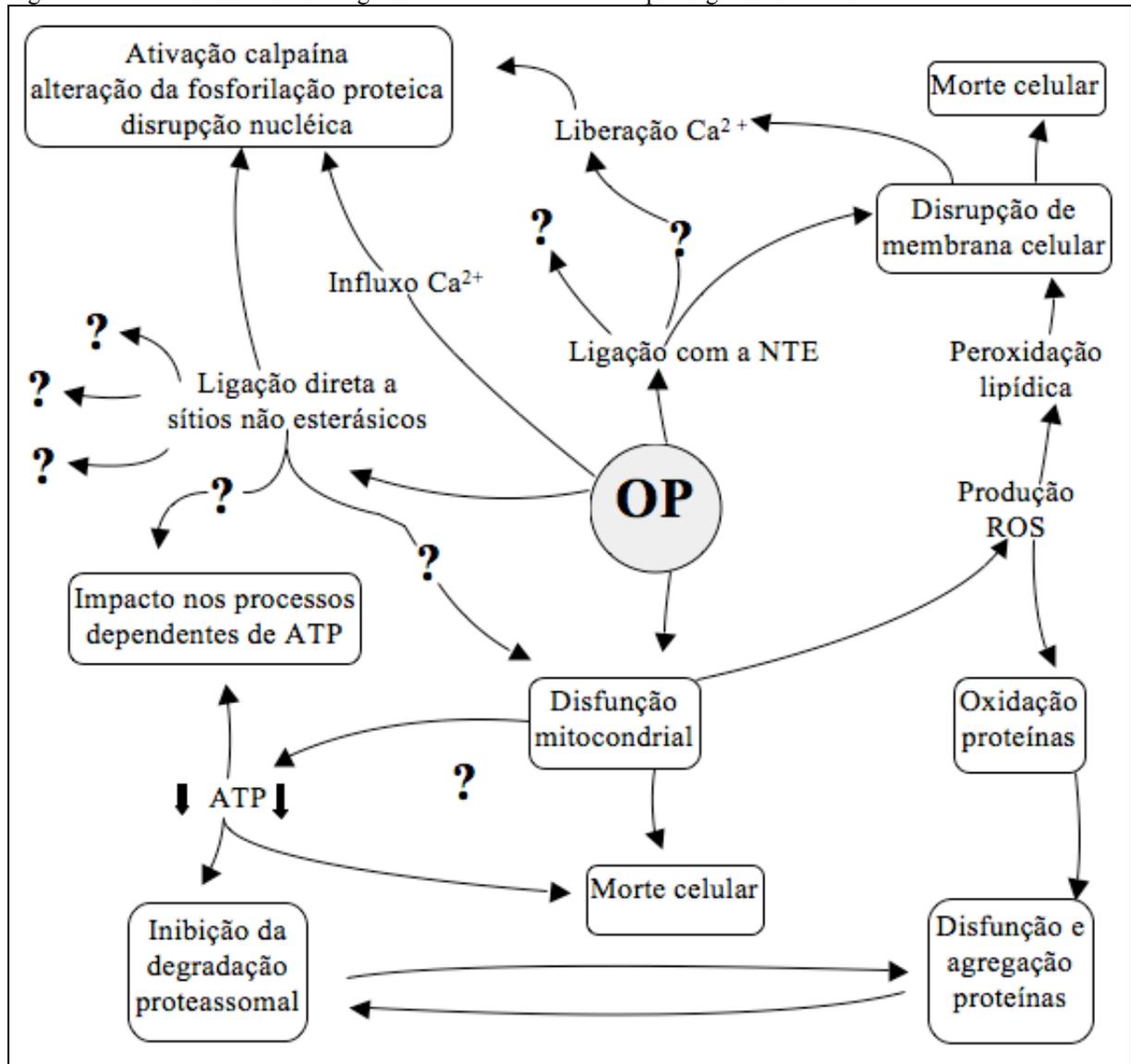
Os organofosforados exercem seus efeitos tóxicos nas espécies alvo e não alvo mediante diversos mecanismos, muitos deles ainda não elucidados (Figura 5). O mais comum é a inibição da Acetilcolinesterase, enzima responsável pela clivagem da acetilcolina (ACh) em ácido acético e colina. A inativação da AChE decorre da fosforilação da enzima, resultando na perda da capacidade de efetuar a hidrólise da ACh. Como consequência, a ACh concentra-se na fenda sináptica, resultando em uma hiperestimulação do músculo ou fibra nervosa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009; BEACH et al., 1996; BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; COSTA, 2006; FUKUTO, 1990; GUPTA, 2006; HARGREAVES, 2012; PRUETT et al., 1992; RAY, 1998; RAY; RICHARDS, 2001; SLOTKIN et al., 2006; TUORINSKY, 2008).

O aumento da acetilcolina na fenda sináptica ocasiona diversas alterações biológicas como broncoconstrição, miose, bradicardia, salivação, lacrimejamento, aumento dos movimentos peristálticos, diarreia – associadas a estimulação de receptores muscarínicos – fraqueza muscular, tremores, hipertensão, paralisia flácida, – associadas a estimulação de receptores nicotínicos – e distúrbios psicológicos, desorientação, convulsões, depressão respiratória, alterações cardiovasculares – associadas a estimulação de receptores de acetilcolina no Sistema Nervoso Central. Dependendo da estrutura química do agrotóxico, a inibição da enzima pode ser irreversível (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009; BEACH et al., 1996; BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; COSTA, 2006; FUKUTO, 1990; HARGREAVES, 2012; PRUETT et al., 1992; RAY, 1998; RAY; RICHARDS, 2001; SLOTKIN et al., 2006; TUORINSKY, 2008).

Além disso, mesmo os organofosforados podem induzir efeitos, principalmente os crônicos (i.e. aqueles que se manifestam após exposição repetida ao produto e podem se manifestar anos após a exposição) em doses abaixo do que seria necessário para inibir a enzima e, deste modo, ser detectado pelo teste da AChE (SLOTKIN, 2004). Mesmo efeitos

agudos decorrentes do uso desses produtos podem ocorrer por mecanismos outros que não a inibição da enzima acetilcolinesterase (FRIEDRICH et al., 2013).

Figura 5 – Mecanismos não colinérgicos de toxicidade induzida por organofosforados.



Fonte: A autora a partir de Hargreaves (2012).

O amplo espectro de efeitos neuropáticos aponta para a interação dos organofosforados com alvos moleculares não colinérgicos como a esterase neuropática alvo (NTE), proteínas citoesqueléticas, enzimas proteolíticas ou mitocôndrias, podendo resultar em neurotoxicidade (HARGREAVES, 2012; LOTTI et al., 1993).

Diante da diversidade de alvos não colinérgicos, a utilização do teste da AChE como biomarcador de efeito decorrente da exposição a organofosforados mostra-se insuficiente, podendo inclusive ocultar os perigos associados às intoxicações provocadas por inibidores desta enzima. Atualmente a legislação brasileira recomenda como parâmetro único de

controle da exposição ocupacional a organofosforados o monitoramento da AChE (eritrocitária e ou plasmática) (BRASIL, 1978). Além do monitoramento da AChE não indicar efeitos decorrentes de mecanismos não colinérgicos, o indicador em si apresenta diversas limitações, dentre as quais:

- a) Existe uma grande variabilidade individual dos níveis basais da enzima, fazendo com que um valor de referência apresente validade limitada em se tratando da avaliação de indivíduos e populações expostas (AGÊNCIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL DA CALIFÓRNIA, 2015). A própria legislação brasileira reconhece esta limitação ao determinar que o valor de referência deve ser determinado a partir da avaliação dos níveis pré-ocupacionais (BRASIL, 1978).
- b) Na atividade agrícola, em geral, os trabalhadores crescem e vivem no local do trabalho, sendo impossível definir os limites geográficos ou temporais da exposição ocupacional (CALGARO, 2014). Na prática, isso impossibilita a definição de valores basais pré-exposição.
- c) O uso de um "intervalo normal" laboratorialmente estabelecido não tem lugar no monitoramento da colinesterase para fins de saúde ocupacional. Há uma diferença de quatro vezes entre os limites superiores e inferiores do "intervalo normal" definidos por alguns dos métodos laboratoriais mais comuns (AGÊNCIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL DA CALIFÓRNIA, 2015).
- d) Alguns dos efeitos decorrentes da exposição a inibidores da AChE, particularmente os crônicos, podem se manifestar mesmo em doses abaixo do que seria necessário para inibir a enzima, não sendo detectados em testes laboratoriais (SLOTKIN, 2004).
- e) Diversos inibidores da AChE exercem efeitos diretos em processos celulares únicos para o desenvolvimento cerebral, e estes efeitos são mecanisticamente não relacionados à inibição da colinesterase (SLOTKIN, 2004).
- f) Os níveis de AChE eritrocitária podem ser afetados em decorrência de anemias hemolíticas, anemia perniciosa, recuperação de hemorragias e condições associadas à reticulocitose. Já a AChE plasmática pode ter seus níveis reduzidos por outros fatores como ingestão de álcool, desnutrição, gravidez precoce, cocaína, contraceptivos, uso de determinados medicamentos, síndrome nefrótica e doenças hepáticas, uma vez que a mesma é produzida no fígado, não sendo um indicador específico. Ainda, após exposições moderadas a inibidores da enzima podem provocar um fenômeno rebote, levando a um aumento de produção e, conseqüentemente, à detecção de altos níveis

plasmáticos (AGÊNCIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL DA CALIFÓRNIA, 2015). Estas condições afetam sensivelmente a qualidade do indicador.

Estes achados reforçam a importância de estudar outros efeitos sobre a saúde decorrentes da exposição a agrotóxicos organofosforados que não estejam diretamente relacionados à inibição da AChE, evidenciando a necessidade de identificar os mecanismos e modos de ação envolvidos na patogênese dos mesmos.

Para isso, é preciso compreender que, em geral, considera-se mecanismo de ação o primeiro de uma série de eventos metabólicos que resultam na expressão final de um agente sobre o organismo, em seu modo de ação. O mecanismo de ação implica em uma compreensão mais abrangentes dos eventos, muitas vezes no nível molecular para que a causalidade possa ser estabelecida (BOOBIS et al., 2006).

O modo de ação é definido como uma série de eventos e processos chave biologicamente plausíveis, que têm início com a exposição de um organismo a um agente químico, passando por mudanças físicas, anatômicas e ou funcionais nas vias biológicas que resultam em lesão celular, adoecimento e mortalidade. (BOOBIS et al., 2006). As alterações são descritas em um nível celular, porém os desfechos podem ser macroscópicos. Em síntese, o modo de ação pode ser definido como o conjunto desses eventos metabólicos, incluindo os sintomas visíveis da ação do agente sobre o organismo.

### **3.5 Neurotoxicidade dos organofosforados**

Os principais efeitos neurotóxicos decorrentes da exposição a organofosforados são toxicidade aguda, que ocorre horas após a exposição, síndrome intermediária e neuropatia tardia induzida por organofosforados (OPIDN), que pode ocorrer semanas após a exposição. Entretanto, distúrbios neurocomportamentais e outros efeitos crônicos extrapiramidais têm sido motivo de crescente preocupação, particularmente ao envolverem mecanismos de ação não colinérgicos (HARGREAVES, 2012; HASHIM et al., 2011; POPE, 2006; RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004).

Os danos neurológicos induzidos por organofosforados podem durar muito tempo, podendo persistir por mais de dez anos após o desaparecimento dos sintomas de intoxicação aguda, o que sugere dano residual permanente. Mesmo exposições moderadas podem resultar em sequelas neurológicas de longo prazo (KAMEL et al., 2005; KAMEL; HOPPIN, 2004).

Estudos demonstram que a exposição contínua de animais ainda em fase de desenvolvimento a baixas doses de organofosforados pode afetar adversamente o crescimento e a maturação neurocomportamental (AHLBOM; FREDRIKSSON; ERIKSSON, 1995; COSTA, 2006; ESKENAZI; BRADMAN; CASTORINA, 1999). O fato da exposição aos organofosforados provocar alterações durante o desenvolvimento cerebral, mesmo sem haver inibição da AChE, comprova esse argumento, reforçando ainda a incapacidade desse marcador para a avaliação da exposição ou dos efeitos relacionados à neurotoxicidade (SLOTKIN et al., 2006; SLOTKIN; LEVIN; SEIDLER, 2006; SLOTKIN; SEIDLER, 2008).

Fator importante na caracterização temporal de exposições repetidas é a frequência de exposição. É possível que dano residual celular ou tissular ocorra com cada dose, ainda que o produto em si não esteja se acumulando. Efeitos tóxicos crônicos podem ocorrer em sequência, não só se o composto acumular no organismo (taxa de absorção superior à taxa de biotransformação ou excreção). A maioria dos organofosforados é eliminada quase que totalmente nas primeiras 48 horas, porém sua passagem pelo organismo dispara cascatas que dão origem a efeitos que surgem tardiamente. Ainda, se os efeitos tóxicos produzidos são irreversíveis ou se não há tempo suficiente para o sistema se recuperar de danos tóxicos dentro do intervalo da frequência de exposição (EATON; KLAASSEN, 2001). Esta caracterização temporal pode ser relevante para a ocorrência de efeitos crônicos à saúde, a exemplo dos distúrbios neurodegenerativos.

### 3.5.1 Síndrome colinérgica

A intoxicação aguda por agentes anticolinesterásicos produz uma mistura complexa de sinais muscarínicos e nicotínicos (quadro 1). Sinais e sintomas nicotínicos resultam da acumulação da acetilcolina nas terminações nervosas da musculatura esquelética e gânglios autônomos. Os receptores muscarínicos para a acetilcolina são encontrados primariamente nos músculos lisos, coração e glândulas exócrinas, e suas manifestações clínicas ocorrem nos sistemas circulatório, ocular, urinário e nos aparelhos digestivo e respiratório (BEACH et al., 1996; CARVALHO, 1993; KELLAR, 2006; SHAHAR et al., 2005; STOKES et al., 1995).

A crise colinérgica aguda causada pela inibição da AChE pode levar à morte em minutos. A causa imediata de morte em síndromes colinérgicas por organofosforados resulta da falência respiratória. Contribuem para este fato a ação muscarínica de broncoconstrição e de aumento das secreções bronquiais, a ação nicotínica de paralisia dos músculos respiratórios

e a ação do SNC de paralisia do centro respiratório (CARVALHO, 1993; RAY, 1998; RAY; RICHARDS, 2001; RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004).

A exposição prolongada a organofosforados pode levar a ocorrência de um fenômeno conhecido como tolerância colinérgica, que é uma resposta à exposição resultante de *down regulation* tanto da liberação de acetilcolina quanto da sensibilidade dos receptores, em um efeito de controle negativo em que há redução do número de receptores celulares. Igualmente, a ação tóxica da AChE sobre a placa motora muscular pode provocar excitotoxicidade local como uma resposta à despolarização prolongada, levando ao acúmulo de acetilcolina na placa motora (RAY; RICHARDS, 2001).

Quadro 1 – Principais manifestações clínicas decorrentes de intoxicação aguda por agrotóxicos organofosforados segundo sistema fisiológico.

<b>Sistema</b>	<b>Principais manifestações clínicas</b>
Sistema nervoso central	cefaleia, tontura, distúrbios no sono, dificuldade de concentração, confusão mental, comprometimento da memória, ansiedade, agitação, sonolência, convulsões, tremores, disartria, torpor, ataxia, depressão respiratória, coma
Gastrointestinal	náusea, vômito, cólicas abdominais, diarreia, defecação involuntária
Respiratório	sangramento nasal, tosse, sibilância, dor torácica, rinorreia, broncoconstricção, broncorreia, dispneia, edema pulmonar
Cardiovascular	hipotensão, bradicardia, parada cardíaca
Ocular	dificuldade de acomodação visual, epífora, hiperemia da conjuntiva, miose, visão embaçada e perda de visão
Urinário	diurese frequente e involuntária; incontinência urinária, disúria
Glândulas exócrinas	sialorreia, lacrimejamento e diaforese, que podem provocar desidratação e hipovolemia, resultando em choque
Muscular	contração muscular involuntária, câimbras, fraqueza, mialgia, fasciculação dos músculos respiratórios e diafragma, podendo haver paralisia muscular dos músculos respiratórios seguida de morte

Fonte: Adaptado de Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2009).

### 3.5.2 Síndrome intemediária

A síndrome colinérgica surge usualmente entre 24-96 horas após a resolução dos efeitos colinérgicos decorrentes da intoxicação aguda por organofosforados, tendo como características mais marcantes fraqueza muscular, que afeta predominantemente os músculos flexores do pescoço, musculatura dos membros e músculos respiratórios, sendo frequentemente acompanhada de falência respiratória. A fraqueza dos flexores do pescoço e

musculatura proximal é acompanhada por disfunção dos nervos motores cranianos e reflexos diminuídos (RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004; SENANAYAKE; KARALLIEDDE, 1987; SHAHAR et al., 2005).

Acredita-se que a síndrome intermediária seja resultado da dessensibilização dos receptores colinérgicos em virtude da persistência da acetilcolina na junção neuromuscular. Quando não tratada, a falência respiratória decorrente desse quadro frequentemente evolui para o óbito (DEBLEEKER, 2006; KAMEL; HOPPIN, 2004; RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004).

### 3.5.3 Polineuropatia tardia

A polineuropatia tardia induzida por organofosforados (OPIDIP) é uma neuropatia motora caracterizada pela degeneração distal de axônios com desmielinização secundária nos sistemas nervosos central e periférico. Diferentemente das síndromes colinérgica e intermediária, a polineuropatia tardia não é induzida pela inibição da AChE. O alvo putativo da OPIDIP é uma proteína neural denominada esterase neuropática alvo (NTE). Acredita-se que a degeneração axonal dá início à fosforilação da enzima seguida por sua perda potencial de reativação, desencadeando os efeitos (MORETTO; LOTTI, 2006; RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004).

O quadro neurológico subsequente à inibição da NTE ocorre em geral entre 1 e 4 semanas após uma única exposição a compostos organofosforados e os sintomas incluem câimbras dolorosas nas pernas seguidas de um quadro de fraqueza progressiva de instalação rápida, formigamento de pés e mãos, seguido de perda da sensibilidade, espasmos, hiperreflexia e ataxia que pode evoluir para uma paralisia flácida, estendendo-se para as extremidades dos membros superiores e inferiores, com perda da coordenação motora. Mesmo quando a lesão nos nervos periféricos se estabiliza, danos à medula espinhal podem persistir com quadros espásticos, ataxia ou quadriplegia. A recuperação pode levar anos após o início dos sintomas, podendo haver dano residual permanente (MORETTO; LOTTI, 2006; RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004; SENANAYAKE; JOHNSON, 1982).

### 3.5.4 Manifestações neurocomportamentais

Acredita-se que algumas sequelas neurológicas crônicas podem persistir mesmo após cessada a exposição aos agrotóxicos organofosforados, havendo relatos de caos e estudos

epidemiológicos que sugerem a existência do fenômeno. Ainda não está claro se as síndromes neurocomportamentais ocorrem após episódios agudos de intoxicação ou se a exposição crônica a baixas doses podem resultar em déficits cognitivos, ou mesmo se decorre de ambas situações (RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004).

As síndromes neuropsiquiátricas incluem déficits cognitivos nas áreas da memória, concentração, resolução de problemas e destreza, havendo manifestações de labilidade emocional, distúrbios de linguagem, apatia, irritabilidade, alucinações, delírios, tremores, reações esquizofrênicas, alterações no eletroencefalograma, neuropatia periférica, parestesias, hiporreflexia, deficiência na coordenação neuromotora, diagnósticos psiquiátricos e depressão (AHLBOM; FREDRIKSSON; ERIKSSON, 1995; ARIMA et al., 2003; BEACH et al., 1996; BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; CARVALHO, 1993; COLOSIO; TIRAMANI; MARONI, 2003; DEAN; PUGH, 1984; ESKENAZI; BRADMAN; CASTORINA, 1999; FARAHAT et al., 2003; HARGREAVES, 2012; KAMEL et al., 2005; KAMEL; HOPPIN, 2004; MUTTRAY et al., 2005; RUBIN et al., 2002; RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004; STEENLAND et al., 1994; STOKES et al., 1995).

### 3.5.5 Transtornos extrapiramidais

O sistema extrapiramidal é formado pelo tálamo, cerebelo e gânglios da base, estruturas envolvidas em diversos processos, particularmente na modulação do controle motor. A disfunção de estruturas desse sistema associa-se a transtornos dos movimentos (transtornos extrapiramidais), onde ocorrem movimentos anormais caracterizados principalmente por um distúrbio de fluência e velocidade do movimento voluntário ou à presença de movimentos não intencionais (GODEIRO JÚNIOR; FELÍCIO; PRADO, 2006; MACHADO, 2006).

No que se refere às doenças neurodegenerativas, estudos tem demonstrado que certos agrotóxicos são capazes de causar perda seletiva de neurônios dopaminérgicos, causando transtornos extrapiramidais e uma variedade de desordens motoras, tais como parkinsonismo (EATON; GALLAGHER, 2010; HASHIM et al., 2011; RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004; SHAHAR et al., 2005). O parkinsonismo é uma síndrome clínica caracterizada predominantemente por alterações do movimento, nomeadamente tremor, rigidez, bradicinesia, hipocinesia, acinesia, alterações posturais e fenômenos de *freezing* (ALVAREZ; EVIDENTE, 2008; GUIMARÃES; ALEGRIA, 2004).

Um dos transtornos extrapiramidais mais comuns é a doença de Parkinson. A doença de Parkinson está associada a uma perda seletiva dos neurônios na área do mesencéfalo chamada substância negra pars compacta. Esses neurônios contêm o neurotransmissor dopamina e são responsáveis pelo controle dos movimentos voluntários. A perda de neurônios dopaminérgicos resulta em disfunção dos gânglios basais, que estão envolvidos na iniciação e execução dos movimentos. Desse modo, a degeneração neuronal leva a quatro sintomas cardinais debilitantes típicos do parkinsonismo: tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural (ANDROUTSOPOULOS; KANAVOURAS; TSATSAKIS, 2011; HWANG, 2013; JADIYA; NAZIR, 2012). Os gânglios da base incluem os núcleos caudado, putamen e globo pálido, e, juntamente com a substância negra e outras áreas, compõem o sistema extrapiramidal. Outras manifestações motoras associadas ao parkinsonismo podem ser observadas após danos a este sistema, conforme descrito no quadro 2.

Os organofosforados têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e causar danos nos axônios, resultando em comprometimento do sistema nervoso. Os sinais neurológicos geralmente se desenvolvem rapidamente nas neuropatias, mas lentamente em axonopatias, o que pode explicar o surgimento tardio de quadros relacionados à morte neuronal, tais como doenças neurodegenerativas após a exposição a xenobióticos (EATON; GALLAGHER, 2010).

Embora a etiologia da doença não seja bem compreendida, suspeita-se que a susceptibilidade genética seja influenciada por fatores ambientais, particularmente agrotóxicos. Parece que a doença resulta da combinação e acúmulo de exposições ambientais e de interações complexas entre genes e ambiente, sendo sustentada por um desenvolvimento progressivo. Também foram descritas formas familiares da doença de Parkinson envolvendo mutações em vários genes (ANDROUTSOPOULOS; KANAVOURAS; TSATSAKIS, 2011; BALTAZAR et al., 2014; FIRESTONE et al., 2005; HWANG, 2013; JADIYA; NAZIR, 2012; MANTHRIPRAGADA et al., 2010).

Quadro 2 – Principais manifestações clínicas extrapiramidais associadas ao parkinsonismo.

Acinesia	Pobreza de movimentos e lentidão na iniciação e execução de atos motores voluntários e automáticos, associada à dificuldade na mudança de padrões motores, na ausência de paralisia. Pode provocar incapacidade de sustentar movimentos repetitivos, fadigabilidade anormal e dificuldade de realizar atos motores simultâneos. Pode haver um quadro de acinesia súbita, que se manifesta mais frequentemente durante a marcha, ocorrendo como uma hesitação no seu início ou determinando uma frenagem súbita dos movimentos dos membros inferiores, às vezes levando à queda
Blefaroespasmos	Contrações involuntárias da pálpebra, especialmente após estimulação glabellar
Bradicinesia/ Oligocinesia	Distúrbio na relação amplitude-velocidade, com lentidão na iniciação dos movimentos voluntários, com redução progressiva na velocidade e amplitude das ações repetitivas. O movimento passa a ser descontínuo, com vários movimentos segmentados e de pequena amplitude
Crises oculogiras	Extremo e sustentado desvio dos olhos, que pode ser acompanhado de paralisia do olhar
Disartria	Comprometimento da fonação e da articulação das palavras, podendo haver redução do volume da fala (hipofonia); perda da capacidade de inflexão da voz que se torna monótona e sem entonação (fala monocórdica); e distúrbios do ritmo, que podem consistir em episódios de hesitação inicial e cadência lenta, pontuada por pausas inadequadas, hesitações ou acelerações involuntárias
Festinação	Aceleração involuntária da marcha. É um distúrbio motor relacionado à acinesia que se caracteriza pela aceleração involuntária na execução de movimentos automáticos. Pode haver desenvolvimento de uma inclinação para frente ou para trás, com acentuação da propulsão (festinação para frente) e retropulsão de tronco (festinação para trás), podendo provocar quedas que causam ferimentos
Hipocinesia	Pobreza de movimentos manifestada por hipomímia, diminuição da expressão gestual corporal, incluindo marcha em bloco e sialorreia
Hipomímia	Redução da expressão facial (expressão facial em máscara)
Instabilidade postural	Perda de reflexos de readaptação postural, falta de capacidade para corrigir o deslocamento do corpo, durante seu movimento no espaço. Apresenta-se uma postura característica com a cabeça em ligeira flexão, tronco ligeiramente inclinado para frente, flexão moderada da perna sobre a coxa e do antebraço sobre o braço, com exagero da pinça digital nas mãos e o tronco fletido ventralmente
Marcha em bloco	Diminuição ou ausência dos movimentos associados dos membros superiores durante a marcha
Micrografia	Redução do tamanho da escrita
Postura simiesca	Alterações típicas da postura determinadas pelo acometimento da musculatura flexora, com ântero-flexão do tronco e semiflexão dos membros
Rigidez	Aumento na resistência ao movimento em de toda a sua amplitude em ambas as direções. A hipertonia plástica no parkinsonismo está presente independentemente da tarefa, amplitude ou velocidade do movimento, sendo identificada em dois tipos: rigidez em roda dentada, caracterizada pela resistência intermitente à movimentação do membro, e rigidez em cano de chumbo, que é uma resistência patológica à extensão passiva de uma articulação constante em toda a amplitude de movimento
Sialorreia	Redução da deglutição automática da saliva, levando a acúmulo da mesma e perda pela comissura labial
Tremor de repouso	Tremor de quatro a seis ciclos por segundo que envolve preferencialmente as mãos, configurando a alternância entre pronação e supinação ou flexão e extensão dos dedos. É exacerbado durante a marcha, no esforço mental e em situações de tensão emocional, diminui com a movimentação voluntária do segmento afetado e desaparece com o sono

Fonte: A autora.

Diversos mecanismos de ação diferentes têm sido propostos para explicar a ocorrência de transtornos parkinsonianos após a exposição a agrotóxicos organofosforados. Dentre eles,

o estresse oxidativo destaca-se como um importante patomecanismo relacionado à morte de neurônios dopaminérgicos, havendo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (COLOVIĆ et al., 2013; DODD; KLEIN, 2009; JADIYA; NAZIR, 2012; LEE et al., 2012; LUKASZEWICZ-HUSSAIN, 2008). A produção de ROS pode provocar apoptose celular e disfunção mitocondrial, contribuindo para a morte seletiva de neurônios dopaminérgicos (LEE et al., 2012; NARAYAN et al., 2013; WANG et al., 2014). A depleção dos níveis de dopamina também é provocada pela agregação da  $\alpha$ -sinucleína, proteína cuja disfunção está relacionada à patofisiologia da doença de Parkinson (BINUKUMAR; BAL; GILL, 2011; JADIYA; NAZIR, 2012).

Processos neuroinflamatórios também desempenham um papel na gênese do parkinsonismo. Em doenças neurodegenerativas, as micróglia são ativadas, sendo responsáveis pela fagocitose celular e pela liberação de mediadores pró-inflamatórios, tais como citocinas, ROS e fatores do complemento, podendo contribuir para a disfunção e morte neuronal (BINUKUMAR; BAL; GILL, 2011).

O cérebro é muito mais vulnerável à lesão oxidativa em comparação a outros órgãos devido ao seu alto consumo de oxigênio e também porque seus lipídios da membrana celular têm um alto teor de ácidos graxos poli-insaturados oxidáveis. As células dopaminérgicas são particularmente sensíveis às ROS devido ao metabolismo da dopamina que cria radicais livres, tais como peróxido de hidrogênio e superóxidos (LEE et al., 2012). Além destes, outros mecanismos ainda não elucidados também podem estar envolvidos na patogênese dos transtornos extrapiramidais (ARIMA et al., 2003).

Os dados disponíveis na literatura atual em relação à temática não estão devidamente sistematizados, dificultando o estabelecimento de uma relação entre a exposição aos organofosforados e os transtornos parkinsonianos. É possível que compostos pertencentes a este grupo induzam a degeneração dopaminérgica típica destes quadros, tornando o presente estudo relevante.

## 4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

### 4.1 Objetivos específicos 1 e 2

Sistematizar os possíveis mecanismos de ação tóxica implicados na ocorrência de transtornos extrapiramidais após a exposição a agrotóxicos organofosforados;

Sistematizar as evidências epidemiológicas analíticas e descritivas de ocorrência de transtornos extrapiramidais em humanos.

#### 4.1.1 Desenho do estudo

Este estudo se configura como uma revisão sistemática com aplicação de metasumário como abordagem analítica. O metasumário é uma forma de revisão sistemática que permite a integração e síntese dos achados de estudos qualitativos e quantitativos com o objetivo de desenvolver novos conhecimentos baseados em análises críticas e sínteses integrativas (SANDELOWSKI; BARROSO, 2003, 2014; SANDELOWSKI; BARROSO; VOILS, 2007).

O metasumário oferece uma maneira de incluir tais estudos em análises de pesquisa, preservando as informações extraídas destas fontes para a prática, permitindo avaliar as tendências teóricas e metodológicas que moldam um fenômeno que seja de interesse de pesquisa (SANDELOWSKI; BARROSO; VOILS, 2007).

Nenhum estudo foi excluído a priori por razões de qualidade, considerando-se que um estudo pode ser mais ou menos adequado dependendo da natureza do problema da pesquisa e do tipo de análise conduzida. Dessa maneira, a abordagem utilizada busca aumentar a utilização de todos os tipos de achados de pesquisas empíricas na prática e expandir as opções metodológicas disponíveis para acomodar a diversidade em pesquisa em ciências da saúde, evitando ainda as variações significativas por vezes observadas no conceito do que é um bom estudo e nos critérios de qualidade (SANDELOWSKI; BARROSO; VOILS, 2007).

#### 4.1.2 Estratégia de busca dos artigos

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, Lilacs e SciELO (quadro 3). A estratégia de busca foi desenhada de modo a identificar a relação entre

agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais. Foi utilizada a combinação entre o termo principal “organofosforados” e os termos relativos ao desfecho pesquisado. Para seleção dos descritores/termos utilizados, foi realizada consulta no Medical Subject Headings (MeSH) e no Decs (Descritores em Ciências da Saúde). Apesar de utilizados descritores específicos, estes foram incluídos como termos durante as buscas nas bases de dados. Dessa maneira, buscou-se diminuir o viés de seleção dos artigos, garantindo que as referências que não foram indexadas na base de dados por aquele descritor específico, mas que o aborde no corpo do texto o tema de interesse, fossem incluídas nas buscas.

Quadro 3 – Bases de dados eletrônicas utilizadas para a identificação dos artigos utilizados no estudo.

LILACS	Considerado o mais importante e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe. Produzida de forma cooperativa, registra, possui acesso livre via Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, organismo internacional especializado que faz parte da Organização Mundial de Saúde (OMS).
MEDLINE/PUBMED	O Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) é a base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (US National Library of Medicine– NLM). Considerada uma das mais importantes bases de dados internacional, contém mais de 23 milhões de citações de referências de artigos de jornais científicos nos campos da medicina, biomedicina, enfermagem, veterinária, farmacologia e áreas correlatas. O MEDLINE pode ser acessado via portal do PubMed, um serviço da NLM. A base contém citações datadas a partir de 1948, podendo ser acessada de outras plataformas como a da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), de livre acesso.
SCIELO	A Biblioteca Científica Eletrônica Online (Scientific Electronic Library Online – SciELO) possui uma coletânea de periódicos científicos, sendo parte de um projeto desenvolvido pela Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) em parceria com a BIREME. O projeto busca o desenvolvimento de uma metodologia comum para o preparo, armazenamento, disseminação e avaliação da literatura científica no formato eletrônico.

Fonte: A autora.

Para a combinação entre o “termo principal” e o grupo de termos relativo aos transtornos parkinsonianos foi utilizado o operador booleano “AND”. O operador booleano “OR” foi utilizado entre os termos relativos aos transtornos parkinsonianos (quadro 4). A última busca foi realizada em 25 de setembro de 2016.

O termo de entrada “transtornos extrapiramidais” corresponde a um sinônimo do descritor “doenças dos gânglios da base”, de modo que a busca foi realizada utilizando os descritores existentes no Mesh e no DeCS.

Quadro 4 – Estratégia de busca utilizada nas bases de dados eletrônicas para identificação dos artigos.

“termo principal”	<b>transtornos extrapiramidais</b>
organophosphates	“Parkinson disease” “secondary Parkinson disease” “Parkinsonian disorders” “neurodegenerative diseases” “nigrostriatal dopaminergic system” “basal ganglia diseases”

Fonte: A autora.

#### 4.1.3 Critérios de elegibilidade: inclusão e exclusão dos estudos

Foram inclusos na busca os artigos que atenderam aos seguintes critérios:

- a) ter sido publicado entre os anos de 1970 e 2015;
- b) ter sido publicado em inglês, espanhol ou português;
- c) ser artigo original.

Os artigos que não atenderam aos requisitos listados acima foram excluídos. A disponibilidade de acesso livre aos artigos não foi utilizada como um critério de inclusão/exclusão.

Não foi aplicado nenhum critério de exclusão com base no desenho do estudo, compreendendo-se a necessidade de contextualizar os reais cenários de exposição, superando a lógica reducionista que considera apenas estudos experimentais ou estudos epidemiológicos de coorte como evidência científica válida. Assim, além dos estudos experimentais, foram inclusos estudos epidemiológicos, independente de seu desenho. Os relatos de caso e série de casos também foram inclusos enquanto estudos epidemiológicos.

Em relação aos relatos de caso, foram selecionados somente aqueles que preencheram os seguintes critérios: em que não haja sugestão de que as manifestações extrapiramidais são decorrentes de trauma (traumatismo cranioencefálico); tumor cerebral; infecções (ex.: encefalites virais, neurocisticercose, SIDA); hidrocefalia; distúrbios metabólicos (ex.: hipoparatiroidismo); doenças cerebrovasculares; outras doenças neurológicas; drogas (ex.: bloqueadores ou depletors dopaminérgicos em geral, tais como

neurolépticos e bloqueadores dos canais de cálcio, antieméticos, amiodarona, lítio, ciclosporina, antidepressivos, meperidina) ou histórico familiar positivo.

Ainda em relação aos relatos de caso, para a definição dos casos de transtornos parkinsonianos utilizou-se como critério de inclusão os casos cujos pacientes manifestaram ao menos dois dos seguintes sintomas: bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural (HUGHES et al., 1992).

Na formulação da questão de investigação e definição de critérios de seleção e composição da amostra foi utilizada a estratégica PICOS, um acrônimo para “paciente ou problema”, “intervenção”, “comparação” e “outcomes” (desfecho) (AKOBENG, 2005) e a técnica de análise e integração de dados por metasumário (SANDELOWSKI; BARROSO; VOILS, 2007). A partir da pergunta “Qual a relação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e os transtornos extrapiramidais em humanos?”, foi realizado um processo de busca, seleção, organização, análise e síntese de estudos primários de abordagem qualitativa e quantitativa sobre o fenômeno descrito, e partindo do conhecimento científico extraído, procurou-se evidenciar a relação entre os agrotóxicos organofosforados e a ocorrência de transtornos parkinsonianos.

#### 4.1.4 Seleção dos estudos, extração e análise dos dados

A condução das buscas nas bases de dados foi realizada por um pesquisador (LGDG) e a seleção dos estudos foi conduzida por dois pesquisadores independentes (AMG e LGDG) para diminuir a possibilidade de viés de seleção. A seleção dos estudos foi feita observando-se a pergunta da pesquisa e foi conduzida em duas fases: a) avaliação dos títulos e dos resumos de todos os estudos identificados; b) avaliação do texto completo. A decisão pela inclusão/exclusão foi baseada nas informações constantes nos títulos e resumos dos artigos. Quando o resumo não apresentava informações suficientes para tomada de decisão quanto à sua inclusão ou exclusão, o artigo foi mantido para a próxima etapa do processo de revisão. Após a seleção dos estudos, os resultados encontrados pelos pesquisadores foram comparados e os casos de discordância nos resultados foram resolvidos por consenso. A avaliação do grau de concordância entre os pesquisadores foi mensurada usando a estatística Kappa de Cohen.

Os metadados dos artigos encontrados nas bases de dados pesquisadas foram exportados para o gerenciador de referências bibliográficas Mendeley (versão 1.17.6), compondo o primeiro banco de dados. Para aqueles cujos metadados não foram automaticamente exportados foi feita a alimentação manual com as informações necessárias

para identificação de informações relevantes para identificação do artigo tais como autores, periódico, idioma, ano de publicação, resumo.

Após determinar os artigos a serem inclusos na síntese para leitura, os estudos foram agrupados conforme comparabilidade metodológica (estudos experimentais, estudos de caso, transversais, caso-controle de base populacional), e os dados relacionados à pesquisa foram extraídos para análise. Diferentemente das meta-análises quantitativas, a metasíntese não reduz os achados a uma métrica comum, buscando sim ampliar as possibilidades interpretativas dos achados e construindo teorias gerais (SANDELOWSKI; BARROSO; VOILS, 2007). Foram realizadas buscas nas referências dos artigos para identificar possíveis estudos que eventualmente não tenham sido inclusos na revisão.

Os dados dos estudos elegíveis que satisfizeram os critérios de inclusão foram então coletados e resumidos em tabelas segundo cada tipo de estudo, sistematizando as seguintes características: (A) autores; (B) título do artigo; (C) ano da publicação; (D) periódico; (E) país onde a pesquisa foi realizada; (F) instituição responsável pelo estudo; (G) idioma; (H) fonte de financiamento; (I) conflitos de interesse; (J) objetivo do estudo; (K) detalhes da população do estudo, procedimento amostral; (L) como foi avaliada a exposição aos agrotóxicos (questionário, biomonitoramento, matrizes de exposição ao trabalho, caso clínico); (M) descrição das características e dos níveis de exposição (incluindo o tipo de agrotóxico organofosforado avaliado e / ou a sua concentração em fluidos biológicos, quando disponível); (N) resultados importantes obtidos (incluindo as medidas de associação, o nível de comparação, risco de viés).

Os resultados foram tabulados no Microsoft Excel 2010.

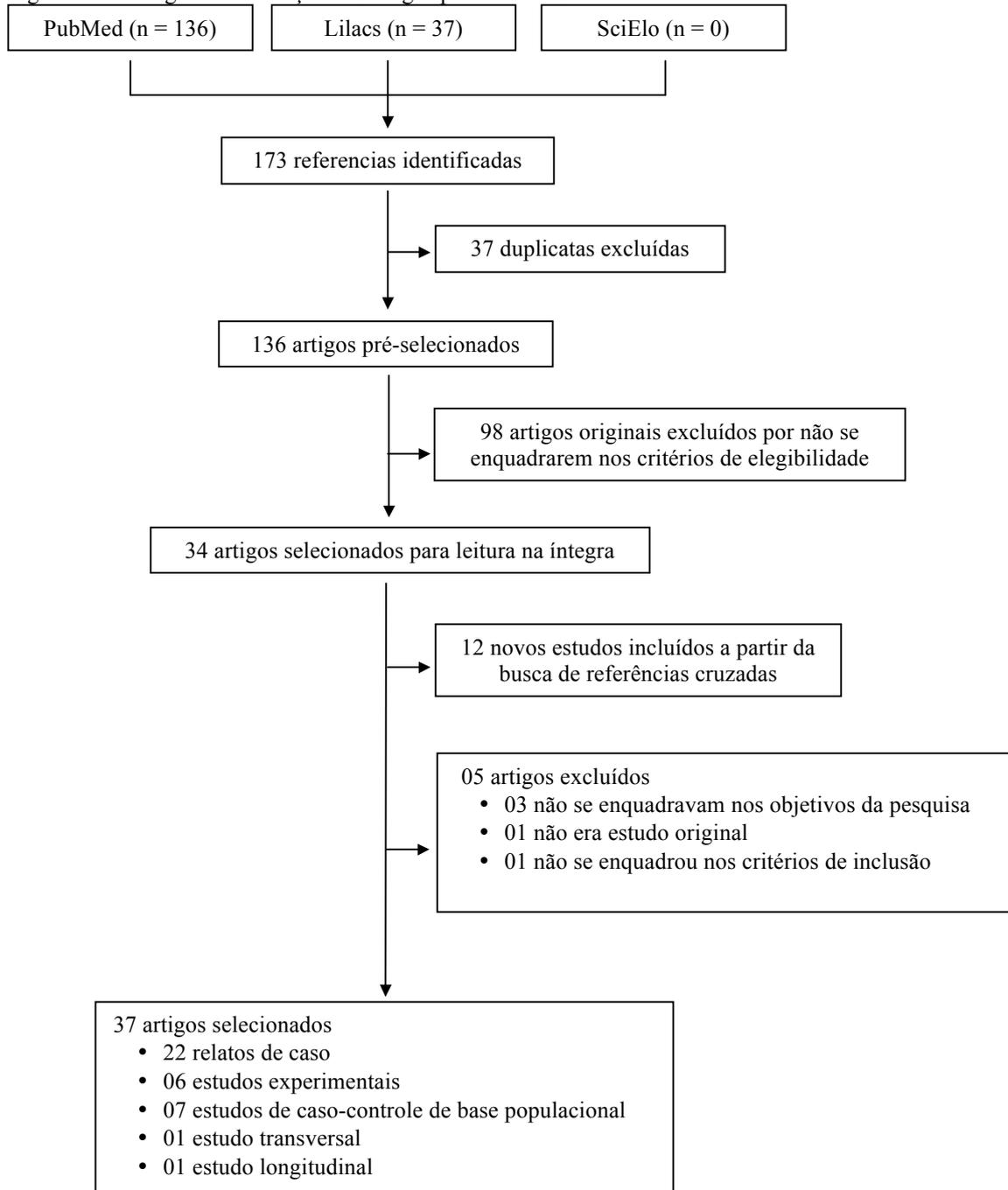
Seguiu-se a análise e interpretação dos dados tendo em conta as asserções temáticas, acima descritas, e as questões orientadoras, procurando-se respeitar e captar o conteúdo e significado dos referidos estudos. Houve análise da conclusão dos autores, obtendo-se a conclusão da leitura. Os estudos foram então agrupados e os dados foram interpretados de modo a determinar a força da evidência encontrada (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001).

A partir da revisão da literatura contendo os resultados quanto ao desfecho estudado, foram identificados 136 artigos na base de dados bibliográficos PubMed e 37 artigos na base Lilacs. Nenhum artigo foi recuperado a partir da base de dados ScieElo. Após a exclusão dos estudos duplicados, obteve-se um total de 136 artigos (figura 6).

Após a leitura do título e do resumo dos artigos, um total de sete divergências foram identificadas, havendo o consenso pela exclusão de 04 artigos e a manutenção de 03 estudos

para a etapa subsequente. Observou-se elevado grau de concordância entre os revisores, com Kappa de 0,876 (IC 1-0,727,  $p < 0,001$ ).

Figura 6 – Fluxograma de seleção dos artigos para revisão sistemática.



Fonte: Elaboração própria.

Ao final da análise de elegibilidade, 34 artigos originais foram selecionados para leitura na íntegra. Outros 08 estudos foram recuperados a partir da busca nas referências dos artigos selecionados para leitura na íntegra, totalizando 42 estudos. Desse total, cinco (05)

estudos foram excluídos por: a) não se enquadrar nos objetivos da pesquisa (n = 3), b) por não tratar de estudo original (n = 1) ou por não se enquadrar nos critérios de inclusão (n = 1). Ao final, 37 artigos compuseram o *corpus* da pesquisa (quadro 5).

Quadro 5 – Artigos excluídos após leitura na íntegra segundo autor, ano, desenho do estudo, objetivo e justificativa de exclusão.

<b>Autor e ano</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Justificativa de exclusão</b>
Dodd; Klein, 2009	Estudo experimental	Explorar o potencial do clorpirifós e da permetrina, combinados ou individualmente, de modular parkinsonismo experimental induzido pelo 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP)	Transtornos parkinsonianos não foram induzidos pelo organofosforado
Del Pino et al., 2015	Estudo experimental	Estudar o efeito do clorpirifós sobre a viabilidade dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo e os mecanismos colinérgicos implicados	Trata da perda de neurônios colinérgicos buscando relacionar a toxicidade do organofosforado estudado com distúrbios cognitivos e outras desordens
Yang et al., 2000	Estudo experimental	Examinar a disposição hepática de três agrotóxicos representativos e do MTPT devido a seu potencial envolvimento na patogênese da doença de Parkinson	Trata da deposição hepática de determinadas toxinas, apenas estabelecendo uma hipótese de que o acúmulo de determinados agentes pode estar relacionado a agravos
Detweiler, 2014	Observacional descritivo	Discutir a intoxicação por agrotóxicos organofosforados e o desenvolvimento de complicações neurológicas	Não é estudo original, apenas debate as potenciais complicações neurológicas decorrentes da exposição a agrotóxicos organofosforados
Ochi et al., 1995	Relato de caso	Reportar caso de paciente que desenvolveu síndrome neuroléptica maligna após a exposição a agrotóxico organofosforado	Não se enquadrou nos critérios de inclusão, dado que paciente apresentava doença neurológica pregressa.

Fonte: A autora.

## 4.2 Objetivo específico 3

Caracterizar o marco legal do registro de agrotóxicos no Brasil.

#### 4.2.1 Desenho do estudo

Para caracterizar o marco legal referente ao registro de agrotóxicos no Brasil foi realizada uma análise documental a partir dos diplomas legais relacionados à matéria.

Também foram levantados artigos, teses, dissertações, livros e outros documentos oficiais relacionados à legislação brasileira, conflitos de interesse e interferência do setor regulado no processo de avaliação de risco, registro e reavaliação de agrotóxicos.

#### 4.2.2 Estratégia de busca da legislação

Foram coletados diplomas legais publicados entre 1923 e 2016, considerando-se como data inicial o ano da publicação da primeira lei relacionada à regulação de agrotóxicos.

As buscas foram realizadas nos sítios eletrônicos dos órgãos ANVISA, IBAMA e MAPA, assim como na base de dados da câmara dos deputados, de acesso público, disponível no endereço <http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/legislacao>. Na ferramenta de busca do site da câmara foi realizada a pesquisa avançada, incluindo no levantamento toda a legislação publicada. As buscas foram realizadas nos campos “ ementa” e “ texto integral”, sendo selecionados todos os tipos de normas (Emenda Constitucional, Lei Complementar, Lei Ordinária, Medida Provisória, Decreto Legislativo, Decreto, Decreto-Lei, Resolução da Câmara dos Deputados e todos os outros tipos de normas disponibilizadas pela plataforma), de todo o tipo e origem e estando em vigência ou não. As palavras e expressões de busca utilizadas foram “agrotóxico”, “defensivo agrícola”, “pesticida”, “fitossanitário”, “inseticida” e “fungicida”. As buscas foram realizadas pelos radicais das palavras, de modo que compreenderam tanto o singular quanto as formas plurais. Nos endereços das agências reguladoras a busca não obedeceu nenhum padrão definido por não haver ferramentas de busca de legislação disponíveis.

#### 4.2.3 Extração e análise dos dados

A legislação encontrada foi organizada utilizando a ferramenta computacional Microsoft Excel, de acordo com: fonte (origem), tipo de documento, mensagem geral, temas abordados, resumo e referência. Em seguida foi realizada uma leitura geral em todos os documentos e iniciando então o processo de codificação e construção da análise.

Todos os documentos foram submetidos a uma “leitura flutuante”, que consiste numa fase de absorção dos conteúdos impregnados no material pelo esforço cognitivo do pesquisador captar, refletir e associar tais informações a determinados raciocínios, esquemas lógicos e quadros teóricos, de modo a sistematizar as ideias iniciais em um processo de análise (BARDIN, 1988).

Os documentos foram selecionados a partir da leitura da ementa e ou conteúdo do diploma legal, sendo selecionados aqueles que possuíam relação com o registro e reavaliação dos agrotóxicos, com a avaliação de risco e ou que evidenciavam algum aspecto que identificasse alguma forma de favorecimento do setor regulado.

As informações relevantes relacionadas ao objetivo específico foram extraídas dos documentos analisados, sendo sistematizadas e analisadas.

## **5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O presente estudo faz parte do Projeto “Vulnerabilidade socioambiental relacionada à exposição química nos territórios de desenvolvimento das cadeias produtivas de petróleo e das consumidoras de agrotóxicos”, desenvolvido no Laboratório de Saúde Ambiente e Trabalho (LASAT) do Departamento de Saúde Coletiva (NESC) do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM)/Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) sob a coordenação da Profa. Dra. Idê Gomes Dantas Gurgel, aprovado pelo Comitê de Ética do CPqAM sob o CAAE nº 44507115.5.0000.5190, tendo seguido os preceitos éticos preconizados na portaria 466/2012.

Os resultados serão divulgados para as autoridades sanitárias competentes, bem como para os interessados na pesquisa. Também haverá divulgação dos resultados por meio de publicações nos meios científicos e de difusão.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Transtornos extrapiramidais e a exposição a agrotóxicos organofosforados

Um total de trinta e sete (37) estudos foram selecionados para avaliação. O quadro 6 apresenta as principais características bibliométricas dos estudos selecionados para avaliar a relação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e os transtornos extrapiramidais em humanos.

Destes, seis (06) corresponderam a estudos experimentais, sete (07) eram estudos caso-controle de base populacional, vinte e dois (22) tratavam de relatos de caso, um (01) estudo apresentava delineamento transversal e um (01) correspondia a um estudo observacional.

Os estudos foram publicados no período de 1978 a 2015. Interessante observar que, após a publicação feita no ano de 1978 (DAVIS; YESAVAGE; BERGER, 1978), que descreveu o primeiro caso de parkinsonismo observado em humanos pós exposição a agrotóxico organofosforado, houve um lapso temporal de 30 anos até que um estudo experimental fosse conduzido na Polônia por Lukaszewicz-Hussain em 2008 buscando relacionar a exposição entre estes compostos e transtornos extrapiramidais, de acordo com os parâmetros estabelecidos para este estudo (LUKASZEWICZ-HUSSAIN, 2008).

Até 2005, todos os estudos publicados na literatura identificada (ARIMA et al., 2003; BHATT; ELIAS; MANKODI, 1999; BRAHMI et al., 2004; DAVIS; YESAVAGE; BERGER, 1978; HSIEH et al., 2001; JOUBERT; JOUBERT, 1988; KVENTSEL et al., 2005; MONTOYA-CABRERA et al., 1999; MÜLLER-VAHL; KOLBE; DENGLER, 1999; RUSYNIAK; NAÑAGAS, 2004; SENANAYAKE; SANMUGANATHAN, 1995; SHAHAR; ANDRAWS, 2001; SHAHAR et al., 2005) trataram de relatos de casos de transtornos extrapiramidais em humanos após exposição a organofosforados ou de estudo longitudinal (SALVI et al., 2003), sem que qualquer estudo experimental tenha sido conduzido para testar a associação ou estimar risco neste período, considerando-se as bases consultadas.

Em 2005, Firestone et al. conduziram o primeiro estudo de caso-controle de base populacional avaliando a relação entre a doença de Parkinson e agrotóxicos organofosforados. Antes deste estudo outras pesquisas utilizando diferentes métodos haviam sido conduzidos avaliando tal relação, porém sem especificar o grupo ou explicitando exposições a múltiplos compostos ou a outros grupos e ativos que não organofosforados (BROOKS et al., 1999;

GONZÁLEZ-POLO et al., 2004; HERTZMAN et al., 1990; LIOU et al., 1997; MCCORMACK et al., 2002; MECO et al., 1994; RAJPUT; UITTI, 1987).

Os estudos foram realizados predominantemente na Índia (27,03%) e nos Estados Unidos (24,32%), havendo apenas quatro (04) relatos de caso realizados na América Latina (Brasil, Chile, Equador, México). Os estudos realizados nos Estados Unidos foram predominantemente do tipo caso controle de base populacional (66,66%). Os estudos avaliados foram publicados predominantemente na língua inglesa (94,49%), não havendo nenhum estudo publicado em português.

Em relação à fonte de financiamento, a maioria dos estudos não declarou se recebeu suporte para realização dos estudos (64,86%). Destaca-se que destes, 79,16% corresponderam a relatos de caso. Ainda, 27,03% receberam financiamento governamental, um destes custeado pelo exército norte-americano. Quanto à existência de conflitos de interesse, 70,27% dos estudos não explicitaram tal informação, sendo a maioria destes relatos de caso.

Quadro 6 – Principais características bibliométricas dos estudos selecionados para avaliar a relação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e os transtornos parkinsonianos em humanos (1970-2015).  
(continua)

<b>Autor e ano</b>	<b>Periódico</b>	<b>Idioma</b>	<b>País do estudo/ Fonte dados</b>	<b>Instituição Responsável pelo Estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Fonte de financiamento</b>	<b>Conflitos de interesse</b>
Das et al., 2011	Neurodegener dis	inglês	Índia	Burdwan Medical College, Burdwan, West Bengal, India	Caso controle de base populacional	Não informado	Não informado
Firestone et al., 2005	Arch Neurol	inglês	EUA	University of Washington, Seattle	Caso controle de base populacional	Governamental	Não informado
Gatto et al., 2009	Environ Health perspect	inglês	EUA	University of California, Los Angeles, California; University of Southern California, Los Angeles, California	Caso controle de base populacional	Não informado	Não informado
Lee et al., 2013	Environ Int	inglês	EUA	University of California at Los Angeles, CA, USA	Caso-controle de base populacional	Não informado	Não informado
Manthripragada et al., 2010	Epidemiology	inglês	EUA	University of California, Los Angeles (UCLA), EUA	Caso-controle de base populacional	Não informado	Não informado
Narayan et al., 2013	Int J Epidemiol	inglês	EUA	University of California, Los Angeles (UCLA), EUA	Caso-controle de base populacional	Governamental	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Wang et al., 2014	Occup Environ Med	inglês	EUA	University of California, Los Angeles (UCLA), EUA	Caso controle de base populacional	Governamental	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Ali; Rajini, 2012	CNS Neurol Disord Drug Targets	inglês	India	Food Protectants and Infestation Control Department (CSIR) Central Food Technological Research Institute	Experimental laboratorial	Governamental	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Binukumar; Bal; Gill, 2011	Neuromolecular Med	inglês	India	Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India	Experimental laboratorial	Governamental	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Jadiya; Nazir, 2012	CNS Neurol Disord Drug Targets	inglês	India	Central Drug Research Institute, India	Experimental laboratorial	Entidade autônoma	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Lee et al., 2012	Toxicol Appl Pharmacol	inglês	Coreia	Hanyang University, Seoul, Republic of Korea; Hanyang Biomedical Research Institute, Seoul, Republic of Korea	Experimental laboratorial	Governamental	Autores declararam não haver conflitos de interesse

Quadro 6 – Principais características bibliométricas dos estudos selecionados para avaliar a relação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e os transtornos parkinsonianos em humanos (1970-2015).  
(continuação)

<b>Autor e ano</b>	<b>Periódico</b>	<b>Idioma</b>	<b>País do estudo/ Fonte dados</b>	<b>Instituição Responsável pelo Estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Fonte de financiamento</b>	<b>Conflitos de interesse</b>
Lukaszewicz-Hussain, 2008	Food Chem Toxicol	inglês	Polônia	Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland	Experimental laboratorial	Não informado	Não informado
Slotkin; Seidler, 2011	Brain Res Bull	inglês	EUA	Duke University Medical Center, USA	Experimental laboratorial	Governamental	Não informado
Arima et al., 2003	J Toxicol Clin Toxicol	inglês	Japão	Okazaki City Hospital; Nagoya City University Graduate School Med. Sci.	Relato de caso	Não informado	Não informado
Bhatt; Elias; Mankodi, 1999	Neurology	inglês	Índia	Jaslok Hospital and Research Centre, Mumbai, India	Relato de caso	Não informado	Não informado
Brahmi et al., 2004	Vet Human Toxicol	inglês	Tunísia	Centre d'Assitance Médicale Urgente	Relato de caso	Não informado	Não informado
Das et al., 2011	J. Assoc. Physicians India	inglês	Índia	Kar Medical College, West Bengal	Relato de caso	Não informado	Não informado
Davis; Yesavage; Berger, 1978	J. Nerv. Ment. Dis.	inglês	EUA	Stanford University, California	Relato de caso	Governamental (exército)	Não informado
Goel et al., 2006	Neurology India	inglês	EUA	Himalayan Institute of Medical Sciences, Dehradun, India	Relato de caso	Não informado	Não informado
Hashim et al., 2011	Ann Acad Med Singapore	inglês	Malásia	International Islamic University Malaysia; Hospital Kuala Terengganu; National University of Malaysia	Relato de caso	Não informado	Não informado
Hsieh et al., 2001	Neurotoxicology	inglês	Taiwan	Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan	Relato de caso	Não informado	Não informado
Joubert; Joubert, 1988	South African medical journal	inglês	Africa do Sul	Medical University of Southern Africa and Ga-Rankuwa Hospital, Pretoria	Relato de caso	Não informado	Não informado
Kalyanam; Narayana; Kamarthy, 2005	Toxicol Int	inglês	Índia	Sri Devaraj Urs Medical College, Tamaka, Kolar, Karnataka	Relato de caso	Sem fonte de financiamento	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Kumar; Subrahmanyam, 2005	Int J Nutrit Pharmacol	inglês	Índia	Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research	Relato de caso	Sem fonte de financiamento	Autores declararam não haver conflitos de interesse

Quadro 6 – Principais características bibliométricas dos estudos selecionados para avaliar a relação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e os transtornos parkinsonianos em humanos (1970-2015).  
(continuação)

<b>Autor e ano</b>	<b>Periódico</b>	<b>Idioma</b>	<b>País do estudo/ Fonte dados</b>	<b>Instituição Responsável pelo Estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Fonte de financiamento</b>	<b>Conflitos de interesse</b>
Kventsel et al., 2005	Clinical Toxicology	inglês	Israel	Assaf Harofeh Medical Center, Zerifin	Relato de caso	Não informado	Não informado
Montoya-Cabrera et al., 1999	Gac Med Mex	espanhol	México	Hospital de Pediatría del Centro Medico Nacional Siglo XXI	Relato de caso	Não informado	Não informado
Müller-Vahl; Kolbe; Dengler, 1999	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry	inglês	Alemanha	Medical School Hannover, Hannover, Germany	Relato de caso	Não informado	Não informado
Nakamagoe et al., 2009	BMJ Case Rep	inglês	Japão	University of Tsukuba, Japan	Relato de caso	Não informado	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Panda; Bala; Bhirud, 2014	BMJ Case Rep.	inglês	Índia	Institute of Human Behaviour & Allied Sciences (IHBAS), Delhi	Relato de caso	Não informado	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Senanayake; Sanmuganathan, 1995	Hum exp toxicol	inglês	Sri Lanka	University of Peradeniya, Peradeniya, Meyer Children Hospital; Rambam Medical Center, Israel.	Relato de caso	Não informado	Não informado
Shahar et al., 2005	Pediatr Neurol	inglês	Israel	Rambam Medical Center, Rappaport School of Medicine, Haifa	Relato de caso	Não informado	Não informado
Shahar; Andraws, 2001	Eur J Paediatr Neurol	inglês	Israel	Department of Radiology, Tamil Nadu	Relato de caso	Não informado	Não informado
Srinivasan et al., 2010	Neuroradiol J	inglês	Índia	Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador	Relato de caso	Não informado	Não informado
Tafur et al., 2005	Emerg Med J	inglês	Equador	Facultad de Medicina, Universidad de Chile; Hospital del Salvador	Relato de caso	Não informado	Não informado
Toledo; Bustamante; Cartier, 2010	Rev Chil Neuropsiquiatr	espanhol	Chile	Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	Longitudinal	Não informado Governamental (CNPq, PRONEX, PUCRS)	Não informado
Salvi et al., 2003	Toxicol Sci	inglês	Brasil				

Quadro 6 – Principais características bibliométricas dos estudos selecionados para avaliar a relação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e os transtornos parkinsonianos em humanos (1970-2015).  
(conclusão)

<b>Autor e ano</b>	<b>Periódico</b>	<b>Idioma</b>	<b>País do estudo/ Fonte dados</b>	<b>Instituição Responsável pelo Estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Fonte de financiamento</b>	<b>Conflitos de interesse</b>
Norkaew et al., 2015	Rocz Panstw Zakl Hig	inglês	Tailândia	Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand	Transversal	Governmental	Autores declararam não haver conflitos de interesse

Fonte: A autora.

## 6.2 Características dos estudos incluídos na revisão

### 6.2.1 Estudos experimentais

Ao total foram encontrados seis (06) estudos experimentais que buscaram estudar a associação entre manifestações extrapiramidais, particularmente parkinsonismo, e a exposição a agrotóxicos organofosforados no período de 1970 a 2015 utilizando os critérios estabelecidos por este estudo (quadro 7). Os agrotóxicos organofosforados utilizados foram o clorpirifós (n = 3), monocrotofós, clorfenvinfós e diclorvós (n = 1 cada). O clorpirifós é um fosforotioato – agentes que trazem ao menos um átomo de enxofre ligado ao fósforo – que possui cloro em sua composição, assim como o diclorvós e o clorfenvinfós.

Os estudos experimentais revelaram alterações na atividade de enzimas do cérebro, que podem estar relacionadas à indução de estresse oxidativo com produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (ALI; RAJINI, 2012; BINUKUMAR; BAL; GILL, 2011; JADIYA; NAZIR, 2012; LEE et al., 2012; LUKASZEWICZ-HUSSAIN, 2008), redução da capacidade de detoxificar xenobióticos (LUKASZEWICZ-HUSSAIN, 2008); indução de neuroinflamação, com ativação de células que atuam no processo inflamatório e aumento da produção de citocinas e de ROS e, conseqüentemente, morte de neurônios dopaminérgicos (BINUKUMAR; BAL; GILL, 2011); alteração da expressão de genes envolvidos no surgimento de Parkinson em humanos após exposição a determinados agrotóxicos organofosforados durante o período pré-natal (SLOTKIN; SEIDLER, 2011); bem como evidenciaram experimentalmente manifestações extrapiramidais após a exposição a agrotóxico organofosforado (ALI; RAJINI, 2012).

O estudo de Lukaszewicz-Hussain (2008) evidenciou experimentalmente alterações em enzimas antioxidativas após a administração subcrônica de clorfenvinfós. A exposição resultou em aumento da atividade das enzimas antioxidativas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), bem como na alteração de enzimas relacionadas à glutatona, com aumento da atividade da glutatona peroxidase (GPx) e da glutatona redutase (GR) e redução da glutatona reduzida (GSH). Todas as alterações foram estatisticamente significantes ( $p < 0.05$ ) em exposições subcrônicas em uma dose duas vezes inferior ao LOAEL<sup>2</sup> estabelecido para a espécie (0,3 mg/kg de peso corpóreo/dia), indicando efeitos em dose extremamente baixas,

---

<sup>2</sup> O LOAEL ou dose de menor efeito (do inglês *lowest-observed-adverse-effect level*) representa a menor dose administrada num estudo de toxicidade na qual se observa um efeito adverso.

onde não deveriam ser observados efeitos segundo cálculos definidos pela toxicologia hegemônica.

A depleção da GSH pode aumentar a suscetibilidade das células cerebrais a eventos danosos, uma vez que a glutatona desempenha um importante papel na detoxificação de espécies reativas de oxigênio no cérebro, e sua redução pode aumentar o efeito tóxico de xenobióticos, podendo contribuir com a perda neuronal. Já o aumento nas atividades da SOD e CAT no cérebro após a exposição ao clorfenvinfós parece estar relacionado à produção intensificada de espécies reativas de oxigênio (ROS), podendo induzir estresse oxidativo (LUKASZEWICZ-HUSSAIN, 2008).

Binukumar et al. (2011) também analisaram a resposta inflamatória após a exposição a um agrotóxico organofosforado (diclorvós), contribuindo com perda de neurônios dopaminérgicos, a indução de estresse oxidativo e produção de espécies reativas de oxigênio.

Os resultados do estudo apontaram que a administração crônica de diclorvós pode favorecer a neurodegeneração ao ativar a micróglia na substância negra e corpo estriado. A micróglia é uma célula pequena e alongada que participa da inflamação e reparação do SNC mediante fagocitose e secreção de citocinas reguladoras do processo imunitário e sua ativação pode atuar como fator de risco para a morte de neurônios dopaminérgicos, hipótese que pode ser corroborada pelo fato de que a redução no número de neurônios dopaminérgicos foi observada somente após um expressivo aumento no número de micróglia subsequente à administração de diclorvós (BINUKUMAR; BAL; GILL, 2011).

O estudo revelou também que a exposição ao diclorvós pode mediar o aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e ROS. Pôde-se observar que, nas células com características morfológicas de micróglia ativada, houve um aumento na expressão da subunidade principal da NADPH oxidase, um complexo multienzimático que, ao ser ativado, resulta na produção de ânion superóxido, um precursor da formação de ROS. Também foi constatado o aumento das citocinas interleucina 1b (IL-1b), interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral (TNF). O aumento dos níveis das citocinas pró-inflamatórias e da produção de ROS precederam a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, indicando que a neuroinflamação desencadeou a morte celular. O aumento de moléculas inflamatórias desempenha um papel central na morte de neurônios dopaminérgicos. Tais achados sugerem que ativadores da micróglia podem estar envolvidos na patogênese de doenças neurodegenerativas, incluindo parkinsonismo (BINUKUMAR; BAL; GILL, 2011).

Jadiya e Nazir (2012) também estudaram o estresse oxidativo e a produção de ROS induzidos pela exposição a diferentes agrotóxicos, dentre eles o clorpirifós. Foi evidenciado

aumento na produção de ROS após a exposição ao clorpirifós, e que esse incremento estava relacionado a um aumento significativo ( $p < 0,01$ ) na agregação da  $\alpha$ -sinucleína, proteína que desempenha um papel central na patogênese da doença de Parkinson. Os radicais livres são conhecidos por causar peroxidação lipídica, o que pode causar redução do conteúdo lipídico, redução essa constatada pelo estudo ( $p < 0,05$ ) (JADIYA; NAZIR, 2012).

Os agrotóxicos organofosforados também podem levar à ocorrência de transtornos parkinsonianos em humanos pela alteração da expressão gênica, de acordo com Slotkin e Seidler (2011). Os resultados demonstram que a exposição a organofosforados no período pré-natal altera a expressão de genes da mesma família relacionados à emergência da doença de Parkinson em humanos. A convergência de efeitos dos agrotóxicos organofosforados no mesmo grupo de genes confirma a ideia de que podem haver grupos populacionais específicos (portadores das variantes desses genes que conferem maior risco) que podem ser particularmente vulneráveis aos efeitos de agentes tóxicos, levando ao desenvolvimento de desordens neurodegenerativas.

Os estudos *in vitro* revelaram que o clorpirifós produz um padrão misto, com aumento da expressão de alguns genes e redução de outros, enquanto que o diazinon reduziu uniformemente expressão de genes relacionados à doença de Parkinson (alterações estatisticamente significativas). Já as análises *in vivo* demonstraram que o tratamento com diazinon no período neonatal provocou modificações significativas na expressão de genes relacionados à doença de Parkinson (9/21, modificações estatisticamente significativas), alterações estas não observadas na exposição ao clorpirifós (SLOTKIN; SEIDLER, 2011).

Igualmente, a geração de ROS após exposição ao clorpirifós foi analisada no estudo de Lee et al. (2012), que também avaliaram outros desfechos como a presença de alterações morfológicas, viabilidade celular, disfunções na função respiratória mitocondrial, apoptose celular e perda de neurônios dopaminérgicos.

Em relação à morfologia celular, observou-se um efeito citotóxico do clorpirifós que induziu alterações no formato e na densidade das células em doses de 0,1 e 0,2 ml, além de ter reduzido significativamente o número de células em todas as doses administradas, provocando inclusive morte de neurônios dopaminérgicos (redução de 34%). A produção de ROS também foi observada, em todas as doses, tendo os autores hipotetizado que a produção de ROS seria a responsável pela iniciação do processo de apoptose celular. A disfunção da função respiratória mitocondrial, também observada após a administração de clorpirifós, é tida como uma das consequências do estresse oxidativo, e pode afetar neurônios dopaminérgicos, que são mais suscetíveis ao estresse oxidativo (LEE et al., 2012).

Em um estudo realizado para avaliar o potencial do monocrotofós de induzir manifestações típicas da doença de Parkinson em relação ao conteúdo de dopamina, movimentos básicos, integridade de neurônios dopaminérgicos, atividade de AChE e longevidade, foram encontrados os seguintes achados: a) houve redução na taxa de locomoção do grupo tratado em uma relação dose-dependente ( $p < 0.0001$ ); b) a atividade da AChE foi marcadamente reduzida; c) o conteúdo de dopamina foi significativamente reduzido em uma relação dose-dependente, chegando a 52,8% de redução na dose de 0,2 ml; d) a expectativa de vida foi reduzida em até 39%; e) houve degeneração neuronal em uma relação dose-dependente. Os dados demonstram que o monocrotofós possui o potencial de provocar manifestações dopaminérgicas características da doença de Parkinson, inclusive em concentrações muito mais baixas que a do MPTP, composto tido como modelo padrão para induzir tais manifestações em estudos experimentais (ALI; RAJINI, 2012).

Quadro 7 – Principais achados dos estudos experimentais em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).

(continua)

Autor e ano	Objetivo	ingrediente ativo	duração exposição	espécie/ linhagem	controles (n)	casos (n)	desfecho avaliado	dose/ níveis de exposição	medida de associação p valor/ OR (IC 95%)
Ali; Rajini, 2012	avaliar o potencial do monocrotofós de induzir manifestações típicas da doença de Parkinson em relação ao conteúdo de dopamina, movimentos básicos, integridade de neurônios dopaminérgicos, atividade de AChE e longevidade	monocrotofós grau técnico (83% pureza)	48 horas	<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematódeo)	não informado	não informado	taxa de locomoção	0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	p < 0,0001 (concentração dependente)
					250 µL suspensão com aprox. 10.000 nematódeos	250 µL suspensão com aprox. 10.000 nematódeos	atividade AChE	0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	p < 0,001 (70-75% redução)
					250 µL suspensão com aprox. 10.000 nematódeos	250 µL suspensão com aprox. 10.000 nematódeos	conteúdo dopamina	0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	redução de: 43% a 0,05 ml 45% a 0,1 ml 52. 8% a 0,2 ml
					não informado	não informado	longevidade	0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	redução de: 11% a 0,05 ml 21% a 0,1 ml 39% a 0,2 ml
					10	10 nematódeos/ grupo de exposição	degeneração neurônios dopaminérgicos	0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	p < 0,05

Quadro 7 – Principais achados dos estudos experimentais em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).  
(continuação)

Autor e ano	Objetivo	ingrediente ativo	duração exposição	espécie/ linhagem	controles (n)	casos (n)	desfecho avaliado	dose/ níveis de exposição	medida de associação p valor/ OR (IC 95%)
Binukumar; Bal; Gill, 2011	analisar se a administração crônica de diclorvós desencadeia ativação das micróglia e uma resposta inflamatória levando à perda de neurônios dopaminérgicos no sistema nigroestriatal, e examinar se NADPH oxidase pode ser ativada pelo diclorvós in vivo	diclorvós	12 semanas	ratos Wistar machos (150-200g)	20	20	ativação micróglia expressão principal subunidade NADPH oxidase produção de citocinas pró-inflamatórias	2,50 mg/kg peso corpóreo	61,95% aumento SN 16,92% aumento CS (aumento significativo da expressão de células Mac-I e ativação micróglia) p < 0,05 (SN; CS) p < 0,01 IL-1b, TNF-a, IL-6 (SN; CS)
Jadiya; Nazir, 2012	avaliar o papel de diferentes agrotóxicos na agregação da proteína $\alpha$ -sinucleína, no estresse oxidativo, conteúdo mitocondrial e lipídico	clorpirifós + agrotóxicos de outros grupos (rotenona, paraquat, folpet, aldicarb, cipermetrina)	48 horas	<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematódeo)			agregação de $\alpha$ -sinucleína produção de ROS redução de conteúdo lipídico redução conteúdo mitocondrial	0,996mg/l	clorpirifós p < 0,05 clorpirifós p < 0,05 clorpirifós p < 0,05 não significativa

Quadro 7 – Principais achados dos estudos experimentais em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).  
(continuação)

Autor e ano	Objetivo	ingrediente ativo	duração exposição	espécie/ linhagem	controles (n)	casos (n)	desfecho avaliado	dose/ níveis de exposição	medida de associação p valor/ OR (IC 95%)
Lee et al., 2012	identificar o mecanismo envolvido na apoptose celular induzida pelo clorpirifós	clorpirifós	24 horas	cultura de células PC12	NSA (células tratadas com tampão DMSO)	NSA (densidade $1.5 \times 10^4$ células/ placa; culturas em triplicata)	alterações morfológicas (citotoxicidade)	0,025 ml 0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	sem alteração sem alteração alter. forma/densidade alter. forma/densidade
							viabilidade celular (citotoxicidade)	0,025 ml 0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	não significativa $p < 0,05$ $p < 0,01$ $p < 0,05$
							geração de ROS	0,025 ml 0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	$p < 0,05$ $p < 0,01$ $p < 0,01$ $p < 0,01$
							disfunção função respiratória mitocondrial	0,025 ml 0,05 ml 0,1 ml 0,2 ml	sem informação $p < 0,05$ $p < 0,05$ sem informação
							apoptose celular	0,025 ml 0,05 ml 0,1 ml	sem alterações sem alterações $p < 0,01$
							perda de neurônios dopaminérgicos (substância negra)	15 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$	$p < 0,05$ ; redução 34%

Quadro 7 – Principais achados dos estudos experimentais em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).  
(conclusão)

Autor e ano	Objetivo	ingrediente ativo	duração exposição	espécie/ linhagem	controles (n)	casos (n)	desfecho avaliado	dose/ níveis de exposição	medida de associação p valor/ OR (IC 95%)
Lukaszewicz-Hussain, 2008	determinar a influência da administração subcrônica do clorfenvinfós na atividade das enzimas antioxidativas cerebrais e na redução dos níveis de glutathiona	clorfenvinfós (98,2% pureza)	14 dias	ratos Wistar machos (250-280g)	7	6	aumento da atividade enzimas antioxidativas	0,02 DL <sub>50</sub> (15 mg/kg peso corpóreo)	SOD p < 0,05
					6	7			CAT p < 0,05
			28 dias		8	6			SOD p < 0,05
					8	6			CAT p < 0,05
			14 dias		7	7			GPx p < 0,05
					7	8			GR p < 0,05
					7	8			GSH p < 0,05
					5	7			GPx p < 0,05
			28 dias		8	7			GR p < 0,05
					8	7			GSH p < 0,05
Slotkin; Seidler, 2011	analisar se genes envolvidos em risco familiar de desenvolvimento de doença de Parkinson são afetados por exposições a agrotóxicos organofosforados durante o período neonatal	clorpirifós diazinon	24 horas	cultura de células PC12	NSA	NSA	expressão de genes relacionados à doença de Parkinson (proscéfal e tronco cerebral)	0,03 ml clorpirifós	não significante p < 0,0001
			72 horas					0,03 ml diazinon	não significante p < 0,004
			24 horas					1 mg/kg clorpirifós	não significante
			72 horas					1 mg/kg diazinon	p < 0,0001
			4 dias					2 mg/kg diazinon	p < 0,0001

Fonte: A autora.

Legenda: SN - substância negra; CS - corpo estriado; SOD - superóxido dismutase; CAT - catalase; GPx - glutathiona peroxidase; GR - glutathiona redutase; GSH - glutathiona reduzida; NSA - não se aplica; NI - não informado.

### 6.2.2 Estudos de caso-controle de base populacional

Um total de sete (07) estudos de caso-controle de base populacional foram identificados no período de 1970 a 2015 (quadro 8). Ao analisar a relação entre a ocorrência de manifestações extrapiramidais, particularmente transtornos parkinsonianos, e a exposição a organofosforados, os estudos evidenciaram diferentes achados.

Os ativos mais frequentemente associados à ocorrência destas manifestações foram o diazinon e o clorpirifós, implicados em maior chance de ocorrência de Parkinson em todos os estudos avaliados que demonstraram associação positiva entre a exposição e o efeito estudado (6/7). Destaca-se que ambos são fosforotioatos.

Cinco (05) estudos foram realizados com um grupo de indivíduos pertencente à mesma área, correspondendo a três cidades (Kern, Tulare e Fresno) localizadas em uma área rural da Califórnia, Estados Unidos, e que vem sendo acompanhado prospectivamente com o objetivo de encontrar associações entre a exposição a agrotóxicos e danos à saúde (GATTO et al., 2009; LEE et al., 2013; MANTHRIPRAGADA et al., 2010; NARAYAN et al., 2013; WANG et al., 2014).

Estes estudos buscaram avaliar tanto a exposição ambiental quanto a ocupacional, em doses elevadas ou baixas doses, incluindo a ingestão de água de poço contaminada e em cenários de exposição crônicos a agrotóxicos organofosforados. Também buscou-se analisar se polimorfismos em determinados genes de enzimas responsáveis pela metabolização destes compostos, cujos resultados são apresentados a seguir.

Quadro 8 – Principais achados dos estudos de caso-controle de base populacional em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).

(continua)

Referência	objetivo	ingrediente ativo	população	casos		controles		tipo de exposição	níveis de exposição	medida de associação OR/ p valor (IC 95%)
				grupo	n	grupo	n			
Das et al., 2011	avaliar o papel dos fatores ocupacionais, ambientais e familiares no desenvolvimento de doença de Parkinson	não reportado	pacientes atendidos no setor de neurologia de um hospital (áreas rurais e urbanas)	pacientes com diagnóstico de Parkinson confirmado por especialista	345	acompanhantes dos pacientes com Parkinson inclusos no estudo	370	ambiental ocupacional	não reportado	intoxicação aguda por OP p = 0,046 (0,002-0,038)
	investigar associação entre o consumo de água de poços em áreas com uso de agrotóxicos e o risco de desenvolvimento de Parkinson	agrotóxicos comercializados na região no período de 1974 a 1999	população residente em área rural	pacientes com diagnóstico de Parkinson confirmado por especialista	368	moradores da área estudada sem diagnóstico de Parkinson	341	ambiental - consumo de água de poço	baixo	diazinon 2,00 (1,14-3,50) clorpirifós 1,05 (0,56-1,96) dimetoato 1,28 (0,74-2,24)
Gatto et al., 2009	investigar associações entre exposição a agrotóxicos e doença de Parkinson	agrotóxicos comercializados cujos participantes reportaram contato + checklist de agrotóxicos comercializados	população predominantemente urbana	pacientes com diagnóstico de Parkinson confirmado por especialista	250	seleção randômica de indivíduos sem histórico de Parkinson	388	ocupacional <sup>a</sup> 156 casos 241 controles	não reportado	OP em geral 1,07 (0,46-2,49) parationa 8,08 (0,92-70,85) diazinon 1,04 (0,35-3,06) malation 1,01 (0,37-2,72)
Firestone et al., 2005	idiopática							residencial	não reportado	OP em geral 0,83 (0,60-1,16)

Quadro 8 – Principais achados dos estudos de caso-controle de base populacional em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).

(continuação)

Referência	objetivo	ingrediente ativo	população	casos		controles		tipo de exposição	níveis de exposição	medida de associação OR/ p valor (IC 95%)
				grupo	n	grupo	n			
Lee et al., 2013	investigar as contribuições de dois polimorfismos na doença de Parkinson relacionada à exposição a agrotóxicos	diazinon, clorpirifós e parationa	população residente em área rural	pacientes com diagnóstico de Parkinson confirmado por especialista	287	seleção randômica por meio de registros fiscais de indivíduos da mesma área sem diagnóstico de Parkinson	440	ambiental ocupacional	baixo elevado	diazinon + PON1 <sub>-55 LL LM</sub> 1,20 (0,80-1,82) clorpirifós + PON1 <sub>-55 LL LM</sub> 1,39 (0,91-2,12) parationa + PON1 <sub>-55 LL LM</sub> 1,22 (0,80-1,87) diazinon + PON1 <sub>-55 MM</sub> 1,84 (0,97-3,47) clorpirifós + PON1 <sub>-55 MM</sub> 2,45 (1,24-4,83) parationa + PON1 <sub>-55 MM</sub> 1,78 (0,89-3,60) diazinon + PON1 <sub>-192 RR QR</sub> 1,33 (0,78-2,26) clorpirifós + PON1 <sub>-192 RR QR</sub> 1,48 (0,86-2,56) parationa + PON1 <sub>-192 RR QR</sub> 1,34 (0,78-2,32) diazinon + PON1 <sub>-192 QQ</sub> 1,53 (0,90-2,61) clorpirifós + PON1 <sub>-192 QQ</sub> 1,95 (1,13-3,37) parationa + PON1 <sub>-192 QQ</sub> 1,65 (0,95-2,89) diazinon + PON1 <sub>55LL-192RR</sub> 1,10 (0,35-3,47) clorpirifós + PON1 <sub>55LL-192RR</sub> 1,19 (0,36-3,92) parationa + PON1 <sub>55LL-192RR</sub> 0,99 (0,30-3,25)

Quadro 8 – Principais achados dos estudos de caso-controle de base populacional em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).

(continuação)

Referência	objetivo	ingrediente ativo	população	casos	controles	tipo de exposição	níveis de exposição	medida de associação OR/ p valor (IC 95%)	
Lee et al., 2013 (cont.)	investigar as contribuições de dois polimorfismos na doença de Parkinson relacionada à exposição a agrotóxicos	diazinon, clorpirifós e parationa	população residente em área rural	pacientes com diagnóstico de Parkinson confirmado por especialista 287	seleção randômica por meio de registros fiscais de indivíduos da mesma área sem diagnóstico de Parkinson	440	ambiental ocupacional	baixo elevado	diazinon + PON1 <sub>55LM-192QR</sub> 1,47 (0,53-4,05) clorpirifós + PON1 <sub>55LM-192QR</sub> 1,77 (0,64-4,92) parationa + PON1 <sub>55LM-192QR</sub> 1,57 (0,56-4,37) diazinon + PON1 <sub>55MM-192QQ</sub> 2,43 (0,78-7,56) clorpirifós + PON1 <sub>55MM-192QQ</sub> 3,28 (1,02-10,58) parationa + PON1 <sub>55MM-192QQ</sub> 2,56 (0,78-8,39)
Manthripragada et al., 2010	examinar associações entre a doença de Parkinson e os organofosforados diazinon, clorpirifós e parationa e a influência do polimorfismo funcional na posição 55 do gene PON1	diazinon, clorpirifós e parationa	população residente em área rural	pacientes com diagnóstico de Parkinson confirmado por especialista 351	seleção randômica por meio de registros fiscais de indivíduos da mesma área sem diagnóstico de Parkinson	363	ambiental ocupacional	baixo/ elevado	diazinon + PON1 <sub>55 LL LM</sub> 1,18 (0,83-1,68) diazinon + PON1 <sub>55 MM</sub> 2,24 (1,12-4,48) diazinon + PON1 <sub>55 LL LM MM</sub> 2,23 (0,89-5,62) clorpirifós + PON1 <sub>55 LL LM</sub> 1,48 (1,04-2,12) clorpirifós + PON1 <sub>55 MM</sub> 2,61 (1,25-5,44) clorpirifós + PON1 <sub>55 LL LM MM</sub> 2,01 (0,80-5,01) parationa + PON1 <sub>55 LL LM</sub> 0,90 (0,64-1,28) parationa + PON1 <sub>55 MM</sub> 1,21 (0,57-2,60) parationa + PON1 <sub>55 LL LM MM</sub> 0,94 (0,38-2,35)

Quadro 8 – Principais achados dos estudos de caso-controle de base populacional em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).

(continuação)

Referência	objetivo	ingrediente ativo	população	casos		controles		tipo de exposição	níveis de exposição	medida de associação OR/ p valor (IC 95%)
				grupo	n	grupo	n			
Narayan et al., 2013	explorar se exposições a agrotóxicos de uso doméstico, especialmente os formulados à base de organofosforados, estão relacionadas ao desenvolvimento de doença de Parkinson, e se há suscetibilidade genética entre portadores das variantes da enzima paraoxonase (PON1)	organoclorados, ditiocarbamatos, paraquat e os organofosforados clorpirifós, benzulide, diclorvós, diazinon, malation, tetraclorvinfós, oxidemeton-metil, glufosinato de amônio, dissulfoton, metadiona	população residente em área rural	pacientes com diagnóstico de Parkinson confirmado por especialista	357	seleção randômica por meio de registros fiscais de indivíduos da mesma área sem diagnóstico de Parkinson	807	ambiental ocupacional	raro	organofosfato + PON1 <sub>192</sub> QQ 1,09 (0,72-1,66) fosforotioato + PON1 <sub>192</sub> QQ 1,09 (0,72-1,66)
									frequente	organofosfato + PON1 <sub>192</sub> QQ 2,51 (1,28-4,94) fosforotioato + PON1 <sub>192</sub> QQ 3,71 (1,42-9,68)
										clorpirifós 2,73 (1,03-7,24) diazinon 1,58 (0,87-2,88)

Quadro 8 – Principais achados dos estudos de caso-controle de base populacional em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).

(conclusão)

Referência	objetivo	ingrediente ativo	população	casos		controles		tipo de exposição	níveis de exposição	medida de associação OR/ p valor (IC 95%)
				grupo	n	grupo	n			
Wang et al., 2014	avaliar o risco de desenvolvimento de doença de Parkinson associado a organofosforados específicos	agrotóxicos comercializados na região no período de 1974 a 1999	população residente em área rural	pacientes com diagnóstico de Parkinson confirmado por especialista	357	moradores da área estudada sem diagnóstico de Parkinson	752	residencial	não reportado	acefato 2,50 (1,52-4,10) clorpirifós 1,69 (1,06-2,69) dissulfoton 1,82 (1,01-3,28) dimetoato 1,71 (1,08-2,72) etefom 2,09 (1,28-3,42) forato 2,04 (1,18-3,53) malation 2,16 (1,36-3,43) merfós 3,13 (1,67-5,79) monocrotofós 2,03 (1,18-3,51) nalede 2,16 (1,29-3,61)
								ocupacional	não reportado	acefato 3,22 (1,91-5,44) clorpirifós 1,94 (1,12-3,34) dissulfoton 2,97 (1,55-5,67) dimetoato 3,04 (1,89-4,90) etefom 3,00 (1,68-5,38) forato 2,45 (1,31-4,57) malation 3,16 (1,88-5,32) merfós 2,72 (1,27-5,83) monocrotofós 2,66 (1,36-5,21) nalede 2,99 (1,80-4,95)
								residencial e ocupacional	não reportado	acefato 2,44 (1,34-4,43) clorpirifós 1,92 (1,15-3,18) dissulfoton 2,88 (1,32-6,33) dimetoato 2,59 (1,66-4,05) etefom 2,32 (1,27-4,26) forato 3,19 (1,72-5,94) malation 2,69 (1,45-5,01) merfós 3,73 (1,22-11,42) monocrotofós 5,53 (2,62-11,65) nalede 2,16 (1,27-3,70)

Legenda: a - Exposições ocupacionais avaliadas somente para o sexo masculino. Fonte: A autora.

O estudo realizado por Firestone et al. (2005) teve como objetivo investigar as associações entre exposição a agrotóxicos e doença de Parkinson idiopática tanto para exposições ocupacionais quanto nas residências dos sujeitos do estudo. Os autores concluíram que não houve risco aumentado para o desenvolvimento da doença de Parkinson para nenhum grupo de agrotóxicos estudado. Contudo, em relação às exposições ocupacionais aos agrotóxicos organofosforados, observou-se uma maior associação entre a exposição e o desfecho estudado para a parationa (OR = 8,08; IC 95% 0,92-70,85), ao contrário do observado para o diazinon (OR = 1,04; IC 95% 0,35-3,06) e o malation (OR = 1,01; IC 95% 0,37-2,72).

Do mesmo modo, não houve risco diferenciado considerando a exposição cumulativa aos agrotóxicos, residencial ou ocupacional. Para as exposições residenciais o estudo revelou um achado surpreendente, onde a exposição a agrotóxicos organofosforados poderia ser considerada como um fator de “proteção” (OR = 0,83; IC 95% 0,60-1,16). Ainda em relação às exposições residenciais, o *odds ratio* apresentou-se levemente aumentado para aqueles que viveram por ao menos cinco anos em área rural durante a infância (OR = 1,21; IC 95% 0,82-1,79) ou em áreas próximas a áreas agrícolas com aplicação de agrotóxicos (OR = 1,31; IC 95% 0,84-2,03).

O único achado significativo do estudo estava relacionado a um risco aumentado considerando o consumo de água de poço ao longo da vida (exposição crônica) (OR = 1,81; IC 95% 1,02-3,21). Com base nesses dados, os autores concluíram que os agrotóxicos não desempenham um papel etiológico relevante na população do estudo (FIRESTONE et al., 2005). Destaca-se que os sujeitos do estudo de Firestone et al. (2005) não foram pareados segundo histórico de exposição, ocupação ou local de residência, sendo os grupos controle e de casos provenientes majoritariamente de área urbana.

Considerando somente a exposição à água de poço, Gatto et al. (2009) encontraram que os casos da doença de Parkinson estavam positivamente associados com seu consumo, sendo este resultado estatisticamente significativo ( $p = 0,02$ ), resultados semelhantes aos achados de Firestone et al. (2005). Segundo os autores, o consumo de água de poço contaminada em qualquer nível de exposição (elevado ou baixo) com os organofosforados diazinon (OR = 2,00; IC 95% 1,14-3,50), clorpirifós (OR = 1,87; IC 95%, 1,05-3,31) e dimetoato (OR = 1,53; IC 95% 0,90-2,62) estava associado com a ocorrência de Parkinson, indicando risco aumentado para a população exposta. Para o diazinon, a associação foi mais significativa em baixos níveis de exposição (GATTO et al., 2009). Ressalta-se que os três organofosforados associados a uma maior incidência de casos são fosforotioatos.

O ajuste para fontes ambientais de exposição (vias de exposição inalatória, oral, dérmica) não eliminou a associação entre o consumo de água de poço e a ocorrência de Parkinson. Destaca-se que para o paraquat, frequentemente associado a transtornos parkinsonianos em diversos estudos, o risco relativo relacionado à exposição foi menor do que o estimado para os organofosforados avaliados, não sendo estatisticamente relevante (GATTO et al., 2009).

A potencial contaminação dos corpos d'água subterrâneos por agrotóxicos foi determinada por meio da geocodificação dos endereços residenciais obtidos mediante aplicação de questionários e via entrevistas realizadas por telefone. As taxas de aplicação foram estimadas a partir do uso em atividades agrícolas em um raio de 500 metros a partir da residência de cada participante por meio de um sistema de informações geográficas baseado em um método que associa dados oficiais de aplicação de agrotóxico e mapas (GATTO et al., 2009).

Wang et al. (2011) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o risco de desenvolvimento de doença de Parkinson associado a organofosforados específicos. A exposição foi avaliada nas residências e locais de trabalho. A metodologia utilizada para estimar a exposição ambiental aos agrotóxicos foi a mesma utilizada no estudo de Gatto et al. (2009), com o emprego de um sistema de informação geográfica. Igualmente, a população de estudo utilizada por Wang et al. (2014) pertence ao mesmo grupo populacional do estudo conduzido por Gatto et al. (2009).

O estudo evidenciou que todos os inseticidas organofosforados inclusos no estudo aumentaram o risco do desenvolvimento de doença de Parkinson (proprifós, fenamifós, metamidofós, metidation, acefato, etefom, demeton, mevinfós, fosadona, forato, parationa, nalede, parationa metílica, oxidemeton metil, malation, fosmete, metil azinfós, merfós, etion, clorpirifós, dissulfoton, dimetoato, diazinon, tribufós, triclorfon, monocrotofós). Houve uma forte associação entre o desenvolvimento da doença de Parkinson em indivíduos expostos a acefato, forato, nalede, etefom, malation, merfós, clorpirifós, dissulfoton, dimetoato e monocrotofós, seja exclusivamente nos ambientes de trabalho, exclusivamente em suas residências e em ambos os locais de forma associada. A medida de associação foi ajustada segundo idade, sexo, educação, hábito de fumar, histórico familiar de doença de Parkinson e raça (WANG et al., 2014).

O estudo de Das et al. (2011) revelou que histórico familiar de doença de Parkinson e casos de tremor na família ( $p = 0,035$ ), exposição a inseticidas ( $p = 0,049$ ), ingestão de água de poço ( $p = 0,03$ ), encefalite japonesa ( $p = 0,04$ ) e intoxicação aguda provocada por

agrotóxicos organofosforados ( $p = 0,046$ ) foram associadas com o desenvolvimento de doença de Parkinson, sendo as diferenças entre o grupo dos casos e dos controles estatisticamente significativa. Segundo os autores, o uso indiscriminado de fertilizantes, inseticidas e outros agrotóxicos em culturas, assim como a ingestão de água de poço em áreas rurais podem ser considerados fatores de predisposição para o desenvolvimento de doença de Parkinson na Índia, país onde o estudo foi realizado. Os autores destacaram ainda que um histórico de intoxicação aguda por organofosforados pode estar associado ao desenvolvimento de Parkinson tanto em idosos quanto em indivíduos jovens. A avaliação da exposição foi realizada por meio de questionário (DAS et al., 2011a).

Considerando a necessidade de compreender se os transtornos extrapiramidais, tais como a doença de Parkinson, possuem um componente genético que implicam em maior suscetibilidade de determinados indivíduos em manifestar seus sinais clínicos após a exposição a agrotóxicos organofosforados, Manthripragada et al. (2010) e, em seguida, Lee et al. (2013) estudaram a relação entre polimorfismos específicos e o desfecho em questão.

Manthripragada et al. (2010) demonstraram que o polimorfismo da paraoxonase  $PON1_{L55M}$  modificava a associação entre a doença de Parkinson e exposições residenciais e ambientais aos organofosforados diazinon e clorpirifós. Foi evidenciado que a exposição ao clorpirifós, seja em grupos pouco expostos ou de elevada exposição, aumenta o risco para doença de Parkinson. Indivíduos portadores do genótipo MM e expostos ao clorpirifós apresentaram uma chance três vezes maior de ter doença de Parkinson se comparados a grupos não expostos ou portadores de outros genótipos (OR = 2,61; IC 95% 2,5-5,44). Para os expostos ao diazinon observou-se um aumento ainda maior, particularmente para os portadores do genótipo MM (OR = 5,30, IC 95% 1,71-16,4). As associações positivas foram mantidas ao se estratificar os grupos por idade (MANTHRIPRAGADA et al., 2010).

Entretanto, deve-se destacar que não é possível atribuir com precisão os achados aos compostos estudados individualmente em decorrência da co-exposição entre os agrotóxicos estudados (81% dos expostos ao clorpirifós residencialmente também estavam expostos ao diazinon).

Lee et al. expandiram a pesquisa anteriormente desenvolvida por Manthripragada et al. (2010), estudando outros dois polimorfismos da  $PON1$  e sua relação com a doença de Parkinson idiopática. Os autores encontraram que indivíduos portadores do genótipo MM e expostos ao clorpirifós no ambiente de trabalho ou em casa possuíam maior chance de ter Parkinson se comparados aos outros genótipos estudados (OR = 2,45, IC 95% 1,24-4,83). Os dados também sugerem um risco aumentado para o desenvolvimento de doença de Parkinson

nos participantes expostos à parationa e portadores das variantes genéticas PON1<sub>55MM</sub> e PON1<sub>192QQ</sub>. As associações mais fortes corresponderam aos indivíduos expostos a organofosforados e portadores de ambos genótipos, PON1<sub>55MM</sub> e PON1<sub>192QQ</sub> (OR = 3,28; IC 95% 1,02–10,58).

Assim como no estudo de Manthripragada et al. (2010), deve-se destacar que não é possível atribuir com precisão os achados aos compostos estudados individualmente em decorrência da co-exposição aos três ingredientes ativos estudados (86% dos expostos ao clorpirifós também estavam expostos ao diazinon).

Apesar destas limitações, os resultados apontam que os polimorfismos estudados modificam os efeitos dos agrotóxicos em relação à chance de ocorrência da doença de Parkinson, e que as variantes PON1<sub>L55M</sub> e PON1<sub>Q192R</sub> podem determinar maior suscetibilidade a estes compostos. As variantes funcionais da PON1<sub>L55M</sub> e da PON1<sub>Q192R</sub> podem implicar em maior suscetibilidade para o desenvolvimento de transtornos parkinsonianos, enquanto que portadores de ambas as variantes parecem ser os mais suscetíveis aos efeitos decorrentes das exposições aos organofosforados estudados. Os autores concluíram que várias variantes funcionais da PON1 podem agir conjuntamente para modificar o risco de ocorrência da doença de Parkinson mediante exposições ambientais a agrotóxicos organofosforados (LEE et al., 2013).

Para determinar os produtos utilizados, a frequência e as áreas de exposição, os estudos de Manthripragada et al. (2010) e de Lee et al. (2013) utilizaram o mesmo sistema de informações geográficas baseado em um método que associa dados oficiais de aplicação de agrotóxico e mapas empregados por outros autores (GATTO et al., 2009; WANG et al., 2014). Este sistema confere uma maior confiabilidade nos dados, evitando viés de memória entre os participantes do estudo. A população do estudo também era proveniente da mesma área.

Em outro estudo realizado para avaliar a relação entre polimorfismos na PON1 e a ocorrência de transtornos parkinsonianos em indivíduos expostos a agrotóxicos, em particular organofosforados, Narayan et al. (2013) realizaram estudo avaliando a suscetibilidade genética entre portadores de genes variantes da enzima paraoxonase.

Assim como os estudos realizados por Gatto et al. (2009), Manthripragada et al. (2010), Lee et al. (2013) e Wang et al. (2014), Narayan et al. (2013) usaram um sistema de informações geográficas para determinar a exposição, que foi combinado a um questionário que avaliou a que agrotóxicos a população estudada estava exposta, bem como sua frequência. O questionário avaliou a exposição aos agrotóxicos durante quatro períodos: jovem adulto

(16≤25 anos), adulto (25≤45 anos), meia idade (45≤65 anos) e idoso (>65 anos) em três microambientes: dentro de casa, área externa (jardins, gramados) ou atividades de jardinagem.

Os autores encontraram que o uso doméstico frequente de agrotóxicos aumenta a chance de desenvolver doença de Parkinson em 47%. Em se tratando de organofosforados e fosforotioatos, as associações são ainda mais significativas (70-100% de aumento). Observou-se um aumento no *odds ratio* entre grupos que reportaram uso frequente de agrotóxicos e que possuíam o genótipo 192QQ (um dos genótipos que codificam a atividade da PON1) (NARAYAN et al., 2013). Esse achado é especialmente relevante considerando-se que o genótipo QQ está associado a uma menor atividade da paraoxonase, assim como a um aumento dos índices de estresse oxidativo, quando comparado com outras variantes genóticas (BHATTACHARYYA et al., 2008).

Segundo Narayan et al. (2013), este estudo torna-se particularmente relevante ao evidenciar a importância das exposições no ambiente doméstico, mesmo em uma área rural (foram realizados ajustes considerando a exposição ocupacional e não houve diferença nos resultados). Foram excluídos dos estudos os casos em que foi identificado o uso de medicamentos que poderiam interferir nas manifestações clínicas características dos transtornos parkinsonianos, história pregressa de eventos cerebrovasculares, infecção, outras doenças neurológicas, trauma ou tumor cerebral.

### 6.2.3 Estudos transversais

Apenas um (01) estudo transversal foi identificado na literatura a partir dos critérios estabelecidos para este estudo (tabela 05). Neste estudo de amostra intencional foi aplicado um questionário em 90 moradores de uma área rural com o objetivo de identificar os transtornos parkinsonianos apresentados na população avaliada. Nenhum agrotóxico foi especificado no estudo, tendo os autores reportado o uso de organofosforados na região. Também não foram especificados o tipo de exposição, a duração, frequência ou se havia exposição simultânea ou pregressa a outros agrotóxicos ou compostos químicos. Foram excluídos do estudo sujeitos em que foram identificadas outras possíveis causas de transtornos parkinsonianos (NORKAEW et al., 2015).

Os achados mais frequentemente reportados foram a perda de equilíbrio (18,9%), movimentação lenta e rígida (16,7%), dificuldade de levantar após sentar (15,5%), e postura simiesca (12,2%). Outras análises estatísticas ou tratamento de dados não foram realizados. Os autores concluíram que é possível que a exposição a agrotóxicos organofosforados possa

estar associada a um risco aumentado de doença de Parkinson ou parkinsonismo, particularmente exposições residenciais em áreas agrícolas (NORKAEW et al., 2015).

Quadro 9 – Principais achados dos estudos transversais em que foram analisadas associações entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais (1970-2015).

<b>Autor e ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>ingrediente ativo</b>	<b>método avaliação exposição</b>	<b>duração/ níveis/ característica da exposição</b>	<b>características da população</b>	<b>manifestações clínicas reportadas</b>	<b>%</b>
Norckaew et al., 2015	investigar a potencial associação entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e parkinsonismo	OP em geral	questionário	não explicitados; houve avaliação da ocupação, fonte de água utilizada para beber e se fazia uso de inseticidas	população rural (n = 90); 50-59 anos; amostragem intencional	perda de equilíbrio	18.9%
						movimentação lenta e rígida	16.7%
						dificuldade de levantar	15.5%
						postura simiesca	12.2%
						voz montótona e hipofônica	8.90%
tremores	7.80%						

Fonte: A autora.

#### 6.2.4 Estudos longitudinais

Apenas um estudo do tipo longitudinal foi encontrado no levantamento dos estudos. Neste estudo foram realizadas avaliações clínicas e laboratoriais em uma amostra de 37 trabalhadores envolvidos no cultivo do tabaco no sul do Brasil. No momento da primeira avaliação os trabalhadores avaliados haviam utilizado organofosforados no cultivo nos três meses anteriores, e para a segunda avaliação, os 27 trabalhadores remanescentes ficaram um trimestre sem se expor ocupacionalmente a organofosforados (SALVI et al., 2003).

Observou-se que a minoria dos trabalhadores faziam uso de equipamentos de proteção individual por razões culturais e econômicas, e que os organofosforados mais comumente utilizados nos últimos quatro anos foram o acefato e o clorpirifós. Do total de trabalhadores avaliados, 52% tinham histórico de síndrome colinérgica, com apresentação de sintomas como diarreia, dores abdominais e sialorreia.

Manifestações extrapiramidais clinicamente significantes foram observadas em doze (12) indivíduos. Observou-se que mesmo três meses após cessada a exposição a agrotóxicos organofosforados, nove (09) trabalhadores continuaram apresentando sintomas clinicamente significantes de manifestações extrapiramidais. Tremor foi o sintoma predominante, e face em

máscara e redução do movimento pendular do braço também foram comumente observados. Sintomas psiquiátricos foram observados em um percentual significativo dos trabalhadores (18/37) na primeira avaliação, havendo uma redução para sete pacientes diagnosticados no momento da segunda avaliação, quando cessada a exposição.

É interessante observar que a atividade da AChE não foi considerada pelos autores do estudo um parâmetro válido para monitoramento dos danos à saúde decorrentes da exposição a organofosforados, dado que havia níveis relativamente elevados de sintomas extrapiramidais e psiquiátricos, os quais declinaram três meses após cessada a exposição, apesar dos níveis de AChE não sofrerem alterações nos dois períodos avaliados. Apesar da redução dos sintomas extrapiramidais durante a segunda avaliação, o parkinsonismo permaneceu em níveis claramente elevados para uma população com idade inferior a 60 anos, onde tais manifestações são raras. Segundo os autores, a manutenção de sintomas meses após cessada a exposição indicam que é possível que as alterações sejam permanentes.

#### 6.2.5 Relatos de caso

Um total de 37 casos de transtornos extrapiramidais pós exposição a agrotóxicos organofosforados foram identificados nos 22 estudos levantados. Em 31 destes casos foi possível estabelecer o diagnóstico de parkinsonismo a partir dos critérios estabelecidos para a definição de caso (quadro 10).

Em relação à idade, observou-se a manifestação de transtornos parkinsonianos em pacientes de todas as idades, sendo registrados casos em indivíduos entre 14 (n = 3) e 81 anos, com predomínio de casos entre adolescentes e adultos jovens, de até 39 anos (64,86% dos casos, mediana = 23). A maioria dos casos registrados deu-se em pacientes do sexo feminino (62,16%), e em um dos casos o sexo não foi informado.

As exposições intencionais em tentativas de suicídio corresponderam a 67,57% dos casos, sendo seguidas pelas exposições ambientais (10,81%). Houve registro de dois casos de exposição ocupacional e três por ingestão de alimento/bebida contendo resíduos de agrotóxicos, e em dois casos não houve registro do tipo de exposição. A via de exposição oral foi reportada em praticamente todos os casos, sendo observada em 81,08% dos pacientes, estando intimamente associada aos casos de tentativa de suicídio. Em apenas um caso de exposição ocupacional houve registro de exposição inalatória.

Quadro 10 – Relatos de caso de manifestações extrapiramidais após a exposição a agrotóxicos organofosforados (1970-2015).  
(continua)

Autor e ano	Tipo de exposição	Ingrediente ativo	Síndrome colinérgica	Manifestações parkinsonianas				Outras manifestações extrapiramidais	Exposição a outros agentes	Histórico familiar	Idade	Sexo
				bradicinesia/acinesia	tremor repouso	rigidez muscular	instabilidade postural					
Arima et al., 2003	suicídio/oral	diclorvós	sim	x		x		x	não	não	81	F
Bhatt; Elias; Mankodi, 1999	suicídio/oral	dimetoato	sim	x	x	x	x	x	não	não	31	F
	ambiental	OP não especificado	não	x	x	x	x	x	não	não	79	F
	ambiental	OP não especificado	não	x	x	x	x	x	não	não	64	F
	ambiental	OP não especificado	não	x	x	x	x	x	não	não	45	F
	ambiental	OP não especificado	não	x	x	x	x	x	não	não	38	F
Brahmi et al., 2004	suicídio/oral	diclorvós	sim		x	x		x	não	não reportado	24	F
	suicídio/oral	diclorvós	sim		x	x		x	não	não reportado	20	F
	suicídio/oral	diclorvós	sim		x	x		x	não	não reportado	24	F
	suicídio/oral	diclorvós	sim			x		x	não	não reportado	23	F
Davis; Yesavage; Berger, 1978	ocupacional	malation, parationa <sup>1</sup>	sim <sup>1</sup>		x	x		x	sim <sup>2</sup>	não	53	M
Das et al., 2011	suicídio/oral	dimetoato	sim			x		x	não	não	28	F
Goel et al., 2006	suicídio/oral	diclorvós	sim	x		x	x	x	não	não reportado	21	F
Hashim et al., 2011	suicídio/oral	malation	sim	x	x	x		x	não	não	26	M

Quadro 10 – Relatos de caso de manifestações extrapiramidais após a exposição a agrotóxicos organofosforados (1970-2015).  
(continuação)

Autor e ano	Tipo/via exposição	Ingrediente ativo	Síndrome colinérgica	Manifestações parkinsonianas				Outras manifestações extrapiramidais	Exposição a outros agentes	Histórico familiar	Idade	Sexo
				bradicinesia/acinesia	tremor repouso	rigidez muscular	instabilidade postural					
Hsieh et al., 2001	suicídio/oral	OP não especificado	sim	x	x	x	x	x	não reportado	não	71	F
	suicídio/oral	monocrotofós	sim				x	x	não reportado	não	44	M
	suicídio/oral	metamidofós	sim	x		x		x	não reportado	não	20	F
Joubert; Joubert, 1988	acidental/oral	OP não especificado	sim					x	não reportado	não reportado	15	não reportado
	acidental/oral	OP não especificado	sim					x	não reportado	não reportado	38	F
Kalyanam; Narayana, 2013	suicídio/oral	triazofós	sim	x	x	x		x	não	não	30	F
Kventsel et al., 2005	suicídio/oral	clorpirifós	sim	x		x		x	não reportado	não reportado	17	F
Montoya-Cabrera et al., 1999	suicídio/oral	parationa metílica	sim		x	x		x	não	não reportado	14	F
Müller-Vahl; Kolbe; Dengler, 1999	suicídio/oral	demeton-S-metil-sulfona	sim	x	x	x		x	não	não	56	M
Nakamagoe et al., 2009	suicídio/oral	fenitrotiona	sim		x	x		x	não	não	67	M
Panda; Bala; Bhirud, 2014	suicídio/oral	OP não especificado	sim	x		x		x	não reportado	não reportado	14	F

Quadro 10 – Relatos de caso de manifestações extrapiramidais após a exposição a agrotóxicos organofosforados (1970-2015).  
(conclusão)

Autor e ano	Tipo de exposição	Ingrediente ativo	Síndrome colinérgica	Manifestações parkinsonianas				Outras manifestações extrapiramidais	Exposição a outros agentes	Histórico familiar	Idade	Sexo
				bradicinesia / acinesia	tremor repouso	rigidez muscular	instabilidade postural					
Praveen Kumar, Subrahmanyam, 2011 Senanayake; Sanmuganathan, 1995	ocupacional inalatória	clorpirifós	sim	x	x	x		x	não reportado	não	50	M
	suicídio/oral	fentiona	sim		x			x	não reportado	não reportado	55	M
	suicídio/oral	fentiona	sim		x	x		x	não reportado	não reportado	23	F
	suicídio/oral	fentiona	sim		x	x		x	não reportado	não reportado	22	M
	suicídio/oral	fentiona	sim				x	x	não reportado	não reportado	23	M
	suicídio/oral	fentiona	sim		x	x		x	não reportado	não reportado	19	F
	suicídio/oral	fentiona	sim					x	não reportado	não reportado	25	M
	Shahar et al., 2005	acidental/oral <sup>3</sup>	dimetoato	sim	x	x	x		x	não reportado <sup>4</sup>	não reportado	14
Shahar; Andraws, 2001	suicídio/oral	clorpirifós	sim	x	x	x		x	não reportado	não reportado	17	F
Srinivasan et al., 2010	não reportada	diclorvós (6 meses antes)	sim		x		x	x	não reportado <sup>5</sup>	não reportado	40	M
Tafur et al., 2005	não reportada	OP não especificado	sim			x	x	x	não reportado	não reportado	50	F
Toledo; Bustamante; Cartier, 2010	suicídio/oral	dimetoato	sim		x	x		x	ocupacional e ambiental <sup>6</sup>	não reportado	33	M

Fonte: A autora.

Legenda: <sup>1</sup>intoxicações anteriores; <sup>2</sup>ocupacional a outros agrotóxicos; <sup>3</sup>ingestão de alimento contaminado; <sup>4</sup>morador de área rural; <sup>5</sup>trabalhador agrícola; <sup>6</sup>exposição desde a infância.

O diclorvós foi o organofosforado mais frequentemente relatado nos casos de transtornos extrapiramidais pós exposição a organofosforados nos casos em que foi possível identificar o agrotóxico implicado (25,00%), sendo seguido pela fentiona (21,43%) e pelo dimetoato (14,28%). Em um caso foi relatada a exposição a uma mistura de agentes, dentre eles o malation e a parationa. Em nove casos (32,14%) o organofosforado implicado não foi especificado, apesar de em quatro deles os autores acreditarem que os principais agentes implicados eram o malation e o clorpirifós (BHATT; ELIAS; MANKODI, 1999).

Observou-se que, dentre os casos em que foi possível discriminar o agente envolvido, a maioria envolveu compostos com enxofre em sua composição (60,71%). Igualmente, nos quatro casos reportados por Bhatt et al. (1999) em que o agente não foi identificado, os autores reportaram que os prováveis agentes implicados eram dois tioatos. Os únicos agentes relacionados ao surgimento de transtornos extrapiramidais pós exposição a organofosforados não pertencentes ao grupo dos tioatos foram o diclorvós e o clorpirifós, que possuem Cloro em sua composição, além do monocritofós (N).

Os transtornos extrapiramidais foram precedidos de crise colinérgica em 89,19% dos casos. Um percentual de 48,64% dos autores não reportou se os pacientes estavam expostos a outros agentes capazes de provocar as alterações observadas. Em 45,94% dos casos os autores relataram não haver exposição a outros compostos capazes de provocar manifestações extrapiramidais e em 5,40% dos casos os autores reportaram exposições ocupacionais a outros agrotóxicos (DAVIS; YESAVAGE; BERGER, 1978; TOLEDO; BUSTAMANTE; CARTIER, 2010). Destaca-se que em quatro casos, apesar dos autores não reportarem se havia exposição a outros agentes, observou-se que ao menos um paciente correspondia a um trabalhador agrícola e outros três eram provenientes de área rural, o que pode indicar uma possível exposição.

Em relação ao histórico familiar, em 43,25% dos casos não havia outros casos de doença de Parkinson ou similares na família, ao passo que em 56,75% dos casos os autores não relataram o status familiar.

No que se refere aos transtornos extrapiramidais, observou-se que a rigidez foi a manifestação mais frequentemente observada (86,49%), sendo seguida pelos tremores de repouso (64,86%), bradicinesia/acinesia (45,94%) e instabilidade postural (18,92%).

Além dos sinais clássicos indicativos de parkinsonismo, foram observadas diversas manifestações extrapiramidais, descritas nos relatos de caso e série de casos a seguir, sendo os tremores cinéticos e de repouso as manifestações mais frequentemente observadas (86,49%).

**a) Arima et al., 2003:**

- **Caso:** mulher, 81 anos, deu entrada em hospital após a ingestão de uma quantidade desconhecida de diclorvós em uma tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: miose, sialorreia, cianose e hipopneia, havendo necessidade de ventilação mecânica. Exames revelaram redução acentuada da AChE plasmática.

Manifestações extrapiramidais: sinais a partir do 7º dia de internação, evoluindo gradualmente. Apresentou bradicinesia, tremor na face e extremidades, rigidez das extremidades, rigidez em roda dentada, fenômeno de Westphal (ausência de reflexo patelar) e sinal de Myerson (reflexo glabellar) presentes.

**b) Bhatt; Elias; Mankodi, 1999:**

- **Caso 1:** paciente do sexo feminino, 31 anos, ingestão de 30 ml de organofosforado desconhecido em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: vômito, febre, sonolência.

Manifestações extrapiramidais: um dia após internamento apresentou rigidez acinética, evoluindo para um parkinsonismo severo no terceiro dia. Apresentou bradicinesia, rigidez moderada dos membros, tremores de repouso em ambas as mãos, face em máscara, fala hipofônica e salivação excessiva, sendo incapaz de realizar atividades motoras simples, sendo necessária alimentação via tubo nasogástrico. Apesar de melhora, os sinais permaneceram por 8 meses.

- **Caso 2:** paciente do sexo feminino, 79 anos, exposição ambiental na própria residência após aplicação de organofosforado em fumigação.

Síndrome colinérgica: não.

Manifestações extrapiramidais: redução progressiva das atividades motoras, dificuldade de andar, tremor de repouso. Um mês depois apresentava bradicinesia acentuada, postura encurvada (simiesca), andando com uma marcha arrastada e balanço de braço reduzido, exibindo retropulsão, propulsão e hesitação de início. Ela apresentava rigidez em roda dentada em todos os membros e tremor de repouso mais proeminente na mão direita, face em máscara e fala lenta e hipotônica. Não houve seguimento da paciente.

- **Caso 3:** paciente do sexo feminino, 64 anos, exposição ambiental na própria residência após aplicação de organofosforado em fumigação (2x/dia por 10 dias).

Síndrome colinérgica: não.

Manifestações extrapiramidais: a partir do 2º dia de aplicação ela desenvolveu espasmos de giro intermitente do pé direito e espasmos distônicos das mãos e pescoço. Com a continuidade das aplicações ela desenvolveu sinais de redução progressiva e generalizada de todas as atividades motoras, postura encurvada, tremor de repouso nas mãos e redução da expressão facial com perda de saliva pela comissura labial. O estado de rigidez acinética tornou-se desabilitante, havendo instabilidade postural, disfagia que a impedia de engolir ou ingerir alimentos semissólidos. Após alta hospitalar a paciente realizou várias tentativas de retornar ao seu apartamento, mas sempre que entrava em sua residência os sintomas reapareciam, forçando-a a mudar-se permanentemente. Dois anos após a paciente pegou algumas roupas do antigo apartamento e ao vestir as mesmas os sintomas novamente reapareceram, forçando-a a se desfazer de tudo permanente.

- **Caso 4:** paciente do sexo feminino, 45 anos, irmã da paciente descrita no caso 3.

Síndrome colinérgica: não.

Manifestações extrapiramidais: dois dias após entrar no apartamento fumigado apresentou redução progressiva de todas as atividades motoras, com bradicinesia moderada, instabilidade postural e rigidez generalizada. Apresentou postura encurvada, marcha arrastada, ausência de balanço de braço, tremor de repouso em ambas as mãos e face inexpressiva, além de fala hipofônica.

- **Caso 5:** paciente do sexo feminino, 38 anos, filha da paciente descrita no caso 3.

Síndrome colinérgica: não.

Manifestações extrapiramidais: desenvolveu torcicolo distônico transitório três dias após chegar à casa de sua mãe, desenvolvendo em seguida rigidez acinética generalizada semelhante às pacientes 3 e 4. Ela apresentou leve bradicinesia e face em máscara.

Nos casos 2, 3, 4 e 5, apesar de nenhum organofosforado ter sido especificado, os autores relataram acreditar que os principais ingredientes ativos implicados eram o malation e o clorpirifós. Em todos os casos foram realizados hemograma,

exames bioquímicos, dosagem de hormônios da tireoide, eletroencefalograma e ressonância eletromagnética, e todos os resultados apresentavam-se normais.

**c) Brahmi et al., 2004:**

- **Caso 1:** paciente do sexo feminino, 24 anos, ingestão de 100 ml de diclorvós em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: miose, hipersialorreia, diarreia, bradicardia, coma, dificuldade respiratória, havendo necessidade de ventilação mecânica. No 2º dia a paciente desenvolveu edema pulmonar agudo e colapso cardiovascular. Houve redução dos níveis de AChE.

Manifestações extrapiramidais: no 14º dia pode-se observar distonia associada com rigidez bilateral, hipertonia, hiperreflexia e tremores grosseiros de repouso. Os sintomas desapareceram após 24 dias.

- **Caso 2:** paciente do sexo feminino, 20 anos, ingestão de quantidade desconhecida de diclorvós em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: miose, hipersialorreia, diarreia, hipotensão, dificuldade respiratória, perda de consciência, coma. Houve necessidade de ventilação mecânica. Houve redução dos níveis de AChE.

Manifestações extrapiramidais: no 15º dia a paciente apresentou distonia de braços e pernas, tremores, rigidez em roda dentada. A alta hospitalar aconteceu após 22 dias de internação.

- **Caso 3:** paciente do sexo feminino, 24 anos, ingestão de uma quantidade desconhecida de diclorvós em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: miose, perda de consciência, diarreia, sialorreia, dificuldade respiratória com necessidade de ventilação mecânica, coma. Houve redução dos níveis de AChE.

Manifestações extrapiramidais: distonia generalizada, tremor de repouso, clonus, reflexos tendinosos exagerados e rigidez foram observados a partir do 5º dia. Sintomas desapareceram espontaneamente no 13º dia.

- **Caso 4:** paciente do sexo feminino, 23 anos, ingestão de uma quantidade desconhecida de diclorvós em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: miose, hipersialorreia, bradicardia, dificuldade respiratória com necessidade de ventilação mecânica, coma. Houve redução dos níveis de AChE.

Manifestações extrapiramidais: cinco dias após admissão a paciente desenvolveu hipertonia, rigidez e tremor nos membros superiores.

A falência respiratória observada em alguns pacientes após a exposição a agrotóxicos organofosforados e a hipoxemia e acidose subsequentes podem induzir dano cerebral. Entretanto, é improvável que tenha ocorrido anóxia, considerando que os pacientes foram imediatamente entubados e mecanicamente ventilados. O eletroencefalograma e a tomografia computadorizada não revelaram sinais de anóxia cerebral (BRAHMI et al., 2004).

**d) Davis; Yesavage; Berger, 1978:**

- *Caso*: paciente do sexo masculino, 53 anos, trabalhador agrícola (realizou pulverização aérea por 13 anos), ocupacionalmente exposto a agrotóxico, com histórico de intoxicações agudas por exposição ao malation e à parationa.

Síndrome colinérgica: miose, náusea, diaforese e diarreia em intoxicações anteriores. Paciente afastou-se do trabalho em contato direto com agrotóxicos em decorrência dos quadros colinérgicos desenvolvidos, reportando que após isso, qualquer exposição, independente da dose, desencadeava quadro de intoxicação aguda.

Manifestações extrapiramidais: rigidez no braço direito com rigidez em roda dentada mínima. Apresentava marcha limitada (redução de amplitude), com passos rápidos e longos e não acompanhada pelos movimentos usuais do braço direito. Apresentava má coordenação motora fina na mão direita. Observou-se aumento da ansiedade e eventualmente o paciente tornou-se paranóico e depressivo, sugerindo psicose anticolinérgica secundária ao tratamento do parkinsonismo.

**e) Das et al., 2011:**

- *Caso*: paciente do sexo feminino, 28 anos, admitida em hospital após ingestão de dimetoato em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: perda de consciência, miose, espumando pela boca, broncorreia, fasciculações em membros superiores e inferiores.

Manifestações extrapiramidais: rigidez em roda dentada em todos os membros.

Alterações neurocomportamentais: desenvolveu sintomas de psicose ao 3º dia de admissão. Exibiu anormalidades comportamentais caracterizadas por não-cooperação, leve desorientação e menor grau de interação com as pessoas ao seu redor.

Não houve seguimento por perda da paciente.

**f) Goel et al., 2006:**

- *Caso*: paciente do sexo feminino, 21 anos, ingestão intencional de grande quantidade de diclorvós.

Síndrome colinérgica: perda de consciência, respiração ofegante, febre, necessidade de ventilação mecânica.

Manifestações extrapiramidais: no décimo dia de internação a paciente manifestou sinais de parkinsonismo, apresentando movimentos mastigatórios, crises oculógiras (rotações clônicas dos globos oculares em determinada direção, seguindo-se um movimento tônico conjugado que mantém os olhos fixos na mesma posição durante um certo tempo), perda de saliva pela comissura labial e postura distônica de membros superiores. Apresentou dificuldade na deglutição e fala, com posturas opistótonas (espasmo em que a coluna vertebral e as extremidades se curvam para diante e o corpo, em arco, fica apoiado sobre a parte de trás da cabeça e os calcanhares) episódicas. Seguiram-se tremores, face em máscara, hipofonia, rigidez em roda dentada, hipocinesia, instabilidade postural e sinal de Babinski positivo (bilateral). Na semana seguinte, o paciente teve movimentos distônicos axiais severos.

A ressonância magnética revelou lesão severa do núcleo estriado com hiperintensidade simétrica bilateral nos gânglios basais em T1 e T2 (simétrica no putamen e núcleo caudado).

**g) Hashim et al., 2011:**

- *Caso*: paciente do sexo masculino, 26 anos, ingestão intencional de 100 ml de malation.

Síndrome colinérgica: perda de consciência, vômito, transpiração profusa, bradicardia, sialorreia, diarreia e miose. Houve necessidade de ventilação mecânica. Apresentou redução da AChE.

Manifestações extrapiramidais: 24 dias após admissão hospitalar apresentou tremor de repouso grosseiro em ambas as mãos, fâcies de máscara, bradicinesia, rigidez em roda dentada e hiperreflexia generalizada. Alta após 38 dias; 1 mês após a alta apresentava rigidez leve.

A dosagem de ceruloplasmina, assim como outros exames de rotina de sangue, tomografia computadorizada e ressonância magnética apresentaram resultados normais. Exames toxicológicos não revelaram a presença nenhum outro agente.

**h) Hsieh et al., 2001:**

- *Caso 1*: paciente do sexo feminino, 71 anos, ingestão de um volume desconhecido de um organofosforado não especificado em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: miose, vômito, confusão, falência respiratória. Redução severa da AChE.

Manifestações extrapiramidais: desenvolvimento de distonia nos ângulos da boca e membros superiores bilateralmente. A partir do dia seguinte, distonia espontânea intermitente da face (face em máscara), músculo do pescoço, ombros e membros superiores foram observados, assim como salivação excessiva com perda pela comissura labial, tremor de repouso nas mãos, rigidez, discinesia, disartria, rigidez em roda dentada, aumento do tônus muscular e instabilidade postural. Alta hospitalar após 42 dias com bradicinesia e marcha arrastada, sendo reportado o desaparecimento de todos os sintomas um mês após a alta.

- *Caso 2*: paciente do sexo masculino, 44 anos, ingestão de 10 ml de monocrotofós em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: entrada no hospital com náusea, vômito, alteração do nível de consciência, miose, necessidade de ventilação mecânica. Redução severa da AChE.

Manifestações extrapiramidais: aproximadamente 12 h após a intoxicação observou-se distonia focal intermitente de face, pescoço, ombro e membros. Rigidez geral, tremor, distonia intermitente de membros, protusão de língua, trismo, contorsões faciais se desenvolveram nos 3 dias seguintes. Seguiu-se uma

crise oculógira aguda e distonia geral intermitente, especialmente após o toque, que persistiu por vários dias. Alta hospitalar após aproximadamente um mês com paciente apresentando apenas dormência nos dedos, que seguiu por várias semanas.

- **Caso 3:** paciente do sexo feminino, 20 anos, ingestão de uma quantidade desconhecida de metamidofôs em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: Redução do nível de consciência, miose, AChE severamente reduzida.

Manifestações extrapiramidais: distonia intermitente, face em máscara (dia 6), rigidez de pescoço, aumento do tônus muscular nos membros, rigidez em cano de chumbo, disartria, tremor, bradicinesia, acatisia. Os sintomas desapareceram completamente cerca de um mês após alta hospitalar.

**i) Joubert; Joubert, 1988:**

- **Caso 1:** paciente de sexo não reportado, 15 anos, ingestão acidental de agrotóxico organofosforado não identificado.

Síndrome colinérgica: desorientação, miose. AChE anormalmente baixa.

Manifestações extrapiramidais: discinesia com movimentos coreiformes, protusão da língua.

Sintomas desapareceram dez dias após início do tratamento.

- **Caso 2:** paciente do sexo feminino, 38 anos, exposição acidental após ingestão de cerveja armazenada em contêiner de ferro previamente utilizado para armazenamento de agrotóxicos organofosforados.

Síndrome colinérgica: um dia após a ingestão a paciente deu entrada em um hospital apresentando dor abdominal, sialorreia, diaforese.

Manifestações extrapiramidais: movimentos involuntários dos membros, que aumentaram de intensidade nos quatro meses subsequentes à alta hospitalar. Em sua segunda admissão hospitalar paciente apresentou movimentos musculares episódicos anormais da face (caretas) e movimentos coreiformes nos membros superiores e inferiores, particularmente nos braços.

Alterações neurocomportamentais: depressão severa, irritabilidade, perda de memória, insônia, labilidade emocional.

**j) Kalyanam et al., 2013:**

- *Caso*: paciente do sexo feminino, 30 anos, ingestão de quantidade desconhecida de triazofós em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: torpor miose, distúrbios cardiovasculares e dificuldade respiratória. AChE plasmática significativamente reduzida, Glasgow 10/15.

Manifestações extrapiramidais: disartria, rigidez em roda dentada, tremor de repouso e bradicinesia a partir do 6º dia. Após 26 dias de tratamento a paciente recebeu alta, tendo se recuperado completamente. O seguimento não revelou nenhum sinal neurológico.

Ressonância magnética apresentou-se normal.

**k) Kventsel et al., 2005:**

- *Caso*: paciente do sexo feminino, 17 anos, ingestão de 150 ml de clorpirifós em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: vômitos. AChE plasmática significativamente reduzida.

Manifestações extrapiramidais: rigidez em roda dentada, bradicinesia, disartria, face em máscara, perda de saliva pela comissura labial após 36 horas de admissão (2º dia após a ingestão). Após quatro dias de tratamento a paciente recebeu alta, não apresentando nenhuma manifestação neurológica. O seguimento realizado três meses após a ingestão não revelou nenhuma anormalidade.

**l) Montoya-Cabrera et al., 1999:**

- *Caso*: paciente do sexo feminino, 14 anos, ingestão de aproximadamente 20 ml de parationa metílica em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: dor abdominal, náusea, vômito, debilidade geral, torpor e estado hipersecretório (suor, lágrimas, salivação, secreções bronquiolares abundantes), câimbras musculares, debilidade generalizada, sonolência, desorientação, miose, depressão respiratória com necessidade de intubação endotraqueal e ventilação mecânica, hiperemia. AChE inibida em 88%.

Manifestações extrapiramidais: crises oculóginas e bucolinguais, tremores digitais finos, hipertonia generalizada, hiperreflexão das mãos e distonias de torção do tronco e pescoço. Alta hospitalar após 37 dias com apresentação de transtorno discreto de memória como sintoma remanescente.

ECG, eletromiografia e EEG revelaram-se normais.

**m) Müller-Vahl; Kolbe; Dengler, 1999:**

- **Caso:** paciente do sexo masculino, 56 anos, ingestão de quantidade desconhecida de demeton-S-metil-sulfona em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: perda de consciência, cianose, dispneia, miose, bradicardia e hipotensão, com necessidade de ventilação mecânica. AChE plasmática inferior a 1%.

Manifestações extrapiramidais: no 7º dia de internação observou-se sinal de Babinski positivo e hiperreflexia bilateral. Nos dias seguintes observou-se rigidez de todos os membros, acinesia e tremor de descanso em ambas as mãos. 24 dias após a internação, sintomas como a rigidez (paciente não conseguia se mover da cama), o tremor, a acinesia e a bradipneia persistiam.

O paciente recuperou-se em 40 dias.

**n) Nakamagoe et al., 2009:**

- **Caso:** paciente do sexo masculino, 67 anos, ingeriu aproximadamente 200 ml de fenitrotona a 50% em uma tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: coma profundo (Glasgow 3, sem abertura dos olhos ou respostas verbais e motoras), hipotensão, taquicardia, miose, hipersalivação e sudorese. AChE plasmática extremamente baixa. No 5º dia de internação o paciente desenvolveu paralisia dos músculos respiratórios e síndrome intermediária.

Manifestações extrapiramidais: o paciente apresentou tremor de repouso envolvendo movimentos dos polegares através dos dedos (pill-rolling) e rigidez bilateral do tipo roda dentada nos membros superiores e inferiores, com flexão de joelhos. O exame neurológico revelou ainda face em máscara e tremores posturais e de repouso, sendo o diagnóstico de parkinsonismo (bilateral, lado esquerdo dominante, com presença de tremor e rigidez) estabelecido sete dias após a ingestão do organofosforado. O paciente apresentou ainda manifestações como ansiedade e delírios persecutórios a partir do 24º dia. Dois meses após todos os sintomas de parkinsonismo desapareceram.

Houve dosagem dos níveis de fenitrotona no sangue, cujos resultados demonstraram valores anormalmente elevados (4.260 ng/ml, referência <1 ng/ml).

Ressonância magnética revelou anormalidades no sistema nigroestriatal e gânglios basais.

**o) Panda; Bala; Bhirud, 2014:**

- **Caso:** paciente do sexo feminino, 14 anos, ingestão de cerca de 50 ml de organofosforado não especificado em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: depressão respiratória, vômitos, transpiração excessiva e com liberação involuntária de fezes. Escala de coma de Glasgow 5 cerca de duas horas após ingestão. O exame respiratório revelou crepitação pulmonar bilateral difusa e sibilância em ambos os pulmões. Ela recebeu atenção médica imediata com ventilação mecânica, permanecendo no suporte respiratório por 4 semanas.

Manifestações extrapiramidais: alterações na marcha, com andar arrastado e passos curtos com balanço de braço reduzido, distonia bilateral de mãos, fala hipotônica, monótona e em baixo tom, sugerindo disartria hipocinética. Os exames do sistema motor apresentaram moderada rigidez de roda dentada nos membros superiores e inferiores, juntamente com leve rigidez axial. Os reflexos tendinosos profundos apresentavam-se normais em todos os quatro membros com resposta plantar bilateral flexora. Ela apresentou bradicinesia generalizada e distonia bilateral dos membros superiores, juntamente com tremor distônico. Um mês depois, o seguimento mostrou recuperação dos sintomas extrapiramidais, incluindo rigidez, anormalidade da marcha, fala e expressão facial, exceto a presença de mínima distonia na mão.

Exames de sangue, rins, fígado e avaliação das funções da tireoide apresentaram-se normais. Exame dos nervos cranianos revelaram-se normais (usualmente estão alterados nos quadros de síndrome intermediária). A ressonância magnética revelou alterações, observando-se hiperintensidades simétricas bilaterais de gânglios basais em T2 (T1 hipointenso).

**p) Praveen Kumar; Subrahmanyam, 2011:**

- **Caso:** paciente do sexo masculino, 50 anos, agricultor, inalação de clorpirifós após exposição ocupacional durante pulverização.

Síndrome colinérgica: transpiração e salivação profusas, alterações sensoriais, fraqueza da musculatura do pescoço, dificuldade em respirar, havendo necessidade de intubação para ventilação mecânica.

Manifestações extrapiramidais: rigidez em roda dentada, bradicinesia e tremor de repouso a partir do 6º dia. Apresentou face em máscara, diminuição do reflexo de piscar os olhos, fala monocórdica. O paciente recuperou-se espontaneamente em

sete dias, sem que qualquer tratamento fosse administrado. O seguimento realizado uma semana após alta hospitalar não evidenciou alterações perceptíveis.

**q) Senanayake; Sanmuganathan, 1995:**

- *Caso 1*: paciente do sexo masculino, 55 anos, admitido em hospital após a ingestão de 45 ml de fentiona em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: miose, diaforese, bradicardia, fasciculação. Seguiu-se um quadro indicativo de síndrome intermediária, com flexão dos músculos do pescoço e membros (comprometimento dos músculos proximais e craniais).

Manifestações extrapiramidais: tremores de repouso grosseiros, particularmente nos membros superiores, movimentos distônicos intermitentes dos membros e pescoço e disartria, coreoatetose.

Sinais extrapiramidais desapareceram dez dias após início dos sintomas.

- *Caso 2*: paciente do sexo feminino, 23 anos, admitida em hospital após a ingestão de 60 ml de fentiona em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: perda de consciência, dispneia, diaforese, sialorreia, diarreia, bradicardia. Durante as primeiras 24 horas de internação teve duas paradas cardíacas. Seguiu-se quadro indicativo de síndrome intermediária, com fraqueza da musculatura da face, pescoço e membros. Houve necessidade de ventilação assistida em decorrência da paralisia muscular.

Manifestações extrapiramidais: no 28º dia de internação observou-se um lento tremor de repouso e rigidez em roda dentada nos membros superiores, predominantemente do lado direito. Os medicamentos para tratamento da depressão foram retirados ao início das manifestações extrapiramidais, apesar da droga utilizada (amitriptina) não causar efeitos extrapiramidais. Mesmo assim o tremor tornou-se progressivamente mais acentuado e não responsivo ao tratamento. O tremor que pode ser provocado pelo medicamento (tremor postural fino) difere dos apresentados pelo paciente. Também foram contatados distonia postural e movimentos coreoatetóides dos membros e tronco, observáveis até o 56º dia de acompanhamento médico, tendo regredido espontaneamente sem tratamento específico.

- **Caso 3:** paciente do sexo masculino, 22 anos, admitido em hospital após a ingestão de 60 ml de fentiona em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: perda de consciência e sinais de intoxicação aguda não descritos pelos autores. Seguiu-se quadro indicativo de síndrome intermediária, com fraqueza da musculatura da face, pescoço, membros, oculares e respiratórios. No 6º dia teve uma parada cardíaca, necessitando de ventilação mecânica por 15 dias, sendo liberada no 27º dia, assintomática.

Manifestações extrapiramidais: duas semanas após alta hospitalar (40 dias após envenenamento) ela foi readmitida com tremores de repouso lentos predominantemente do lado direito, postura distônica e movimentos coreoatetóides nos membros superiores, disartria e rigidez em roda dentada. Os sintomas desapareceram espontaneamente em duas semanas.

- **Caso 4:** paciente do sexo masculino, 23 anos, admitido em hospital após a ingestão de 15 ml de fentiona em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: perda de consciência, miose, bradicardia, diaforese, diarreia e fasciculação. A partir do 4º dia desenvolveu quadro de síndrome intermediária caracterizado por fraqueza muscular durante três semanas.

Manifestações extrapiramidais: doze dias após a ingestão surgiram tremores grosseiros nos membros superiores e inferiores, movimentos coreiformes, postura distônica do tronco e membros e rigidez em roda dentada bilateralmente. Os sintomas foram observados durante oito dias.

- **Caso 5:** paciente do sexo feminino, 19 anos, admitido em hospital após a ingestão de 45 ml de fentiona em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: presente, porém não houve descrição dos sintomas. Seguiu-se um quadro indicativo de síndrome intermediária, com oftalmoplegia, disfagia e fraqueza dos músculos do pescoço e membros.

Manifestações extrapiramidais: a partir do décimo dia surgiram movimentos distônicos envolvendo braços e pernas (espontâneos e provocados pelo toque e movimento), um lento tremor de repouso nos dedos, pulsos e cotovelos bilateralmente, às vezes associado com movimentos coreoatetóicos, e rigidez em roda dentada em ambos os lados. A paciente evoluiu para o óbito no mesmo dia de surgimento dos sintomas extrapiramidais devido a uma falência respiratória.

- **Caso 6:** paciente do sexo masculino, 25 anos, admitido em hospital após a ingestão de 45 ml de fentiona em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: presente, porém não houve descrição dos sintomas. Seguiu-se um quadro indicativo de síndrome intermediária, com fraqueza da musculatura facial, dos membros no segundo dia.

Manifestações extrapiramidais: distonia. O paciente morreu em decorrência da falência respiratória um dia após o início dos sintomas.

Em todos os seis casos, apesar de não ter havido dosagem de AChE, o diagnóstico clínico de intoxicação por agrotóxico organofosforado foi estabelecido considerando-se as manifestações clínicas características, a evidência circunstancial e a resposta ao tratamento com atropina na fase aguda.

**r) Shahar et al., 2005:**

- **Caso:** paciente do sexo masculino, 14 anos, intoxicado após a ingestão de berinjela previamente pulverizada com dimetoato.

Síndrome colinérgica: confusão, sudorese excessiva, vômito, bradicardia que evoluiu para parada cardíaca. Apresentou AChE eritrocitária e plasmática reduzidas.

Manifestações extrapiramidais: quatro dias após o quadro agudo o paciente apresentou quadro de agitação, rigidez e movimentos progressivamente mais lentos (particularmente marcha) e redução da expressão facial. Seguiu-se tremor de repouso, hipofonia, redução do piscar de olhos, rigidez em roda dentada, com flexão fixa dos cotovelos e pulsos, bradicinesia. Observou-se sinais de Hoffman e Babinski anormais. Após três meses de tratamento o paciente recuperou-se.

**s) Shahar; Andraws, 2001**

- **Caso:** paciente do sexo feminino, 17 anos, ingestão de aproximadamente 100 ml de diclorvós em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: agitação severa, disforia, confusão, agitação, diarreia profusa e salivação, com instalação de um quadro de insuficiência respiratória progressiva e severa, que culminou em falência respiratória com perda de consciência e ventilação mecânica. Apresentou AChE plasmática reduzida.

Manifestações extrapiramidais: movimentos coreoatéticos dos membros (movimentos convulsivos, rápidos, forçados e involuntários que podem ser sutis ou se tornar confluentes, alterando marcadamente os padrões normais de movimento) e trismo incompleto (constricção mandibular devido à contratura involuntária dos músculos mastigatórios), além de alucinações visuais, foram observados. O rosto apresentava-se inexpressivo, a voz abafada, havia dificuldade de deglutição e perda de saliva. Sua postura apresentava-se excessivamente rígida, com tremor em repouso, demonstrando bradicinesia acentuada, rigidez em roda dentada marcante, reflexos de estiramento muscular vigorosos e sinais anormais de Babinski e Hoffman (pinçamento da falange distal do dedo médio provoca flexão da falange distal do polegar). Após 9 meses os sinais desapareceram.

**t) Srinivasan et al., 2010:**

- *Caso*: paciente do sexo masculino, 40 anos, trabalhador agrícola, com histórico de envenenamento por 100 ml de diclorfós seis meses antes, tendo sido previamente tratado de um quadro de intoxicação aguda na ocasião.

Síndrome colinérgica: presente seis meses antes do início das manifestações extrapiramidais.

Manifestações extrapiramidais: após quadro de intoxicação aguda começou a desenvolver gradualmente movimentos involuntários, tais como movimento dos polegares através dos dedos (pill-rolling) em ambas as mãos, distúrbios de linguagem com voz baixa e arrastada, disartria, face em máscara, coreia, distonia de flexão do pescoço, tremor de repouso, tremores de língua e instabilidade postural.

Não houve envolvimento dos nervos cranianos (típicos de síndrome intermediária), tampouco déficit sensorial. As imagens da ressonância magnética são sugestivas de necrose hemorrágica pós intoxicação por organofosforado nos gânglios basais, com dano cerebral isquêmico hipóxico e sequelas. A ressonância apresentou baixa intensidade de sinal em T2 em torno de uma região central de alta intensidade de sinal no globus pallidus anteromedial (gliose), produzindo uma aparência de olho-de-tigre com a intensidade do sinal hiperintensivo.

As manifestações extrapiramidais tornaram-se irreversíveis.

**u) Tafur et al., 2005:**

- *Caso*: paciente do sexo feminino, 50 anos, ingestão de um volume desconhecido de agrotóxico organofosforado.

Síndrome colinérgica: fraqueza, dispneia, sialorreia, diaforese, taquicardia, fraqueza muscular e fasciculação. A partir do 8º dia observou-se falência respiratória com necessidade de ventilação mecânica durante 18 dias (síndrome intermediária).

Manifestações extrapiramidais: no 4º dia surgem tremores, rigidez em roda dentada, disartria, instabilidade postural, face em máscara e sinal de Babinski positivo.

**v) Toledo; Bustamante; Cartier, 2010:**

- *Caso*: paciente sexo masculino, 33 anos, admitido em hospital após ingestão de 20 ml dimetoato em tentativa de suicídio.

Síndrome colinérgica: apresentava-se agitado, inquieto, taquicárdico, com sudorese excessiva, com miose, respiração acelerada e abundante secreção traqueobronquial, havendo necessidade de respiração assistida. Apresentou alteração do nível de consciência.

Manifestações extrapiramidais: tremor nas extremidades, particularmente mãos, tanto postural como em repouso, fasciculações generalizadas, disartria. Seguiram-se hipomimia, presença de rigidez nas quatro extremidades, marcha rígida e redução do balanço do braço direito ao caminhar.

A ressonância magnética revelou hiperintensidade na sequência T2 em ambos mesencéfalos na área correspondente à substância negra. As imagens do paciente sugerem dano focal na substância negra.

Quatro meses após o episódio as mais alterações extrapiramidais desapareceram.

O paciente era jardineiro e reportou fazer uso de agrotóxicos desde criança, o que pressupõe exposição ocupacional ao longo da vida.

Em relação aos relatos que não se enquadraram na definição de caso de parkinsonismo (n = 9), destaca-se que em todos houve a observação de manifestações extrapiramidais pós exposição a agrotóxico organofosforado, demonstrando comprometimento neurológico. Foram reportadas manifestações como clonus, coreia, coreoatetose, crises oculógiras, distonia, disartria, expressões

faciais exageradas, hipertonia, protusão da língua, rigidez, tremor e trismo, além de sintomas psiquiátricos em parte dos casos (BRAHMI et al., 2004; DAS et al., 2011b; HSIEH et al., 2001; JOUBERT; JOUBERT, 1988; SENANAYAKE; SANMUGANATHAN, 1995).

### 6.2.6 Ingredientes ativos e mecanismos de ação identificados

Um total de vinte (20) organofosforados foram positivamente relacionados a alterações extrapiramidais nos estudos avaliados (tabela 1). Entre os organofosforados mais comumente utilizados no mundo destacam-se os inseticidas incluem o malation, parationa metílica, clorpirifós, diazinon, diclorvós, fenitrotona e dimetoato (COLOVIĆ et al., 2013), todos identificados nesta revisão, o que pode explicar parcialmente a maior frequência de estudos envolvendo estes ativos.

Tabela 01 – Ingredientes ativos associados à exposição a agrotóxicos organofosforados segundo tipo de estudo e algumas propriedades físicas.

Ingrediente ativo	Evidência segundo tipo de estudo			Ligação P/aryl/ alquil/saída	Peso molecular (g/mol)	Log K <sub>ow</sub>
	Estudo experimental	Estudo de caso	Relato de caso			
Acefato		x		S	183,16	-0,85
Clorfenvinfós	x			Cl	359,56	3,81
Clorpirifós	x	x	x	S	350,57	4,96
Demeton-S-metil- sulfona			x	S	262,27	-1,97
Diazinona	x	x		S	304,34	3,81
Diclorvós	x		x	Cl	220,97	1,43
Dimetoato		x	x	S	229,25	0,78
Dissulfoton		x		S	274,40	4,02
Etefom		x		Cl	144,49	-0,22
Fenitrotona			x	S	277,23	3,30
Fentiona			x	S	278,32	4,09
Forato		x		S	260,37	3,56
Malation		x	x	S	330,36	2,36
Merfós		x		S	298,50	7,67
Metamidofós			x	S	141,13	-0,80
Monocrotofós	x	x	x	N	223,16	-0,20
Naledo		x		Cl	380,78	1,38
Parationa		x	x	S	291,26	3,83
Parationa metílica			x	S	263,20	2,86
Triazofós		x		S	313,31	3,34

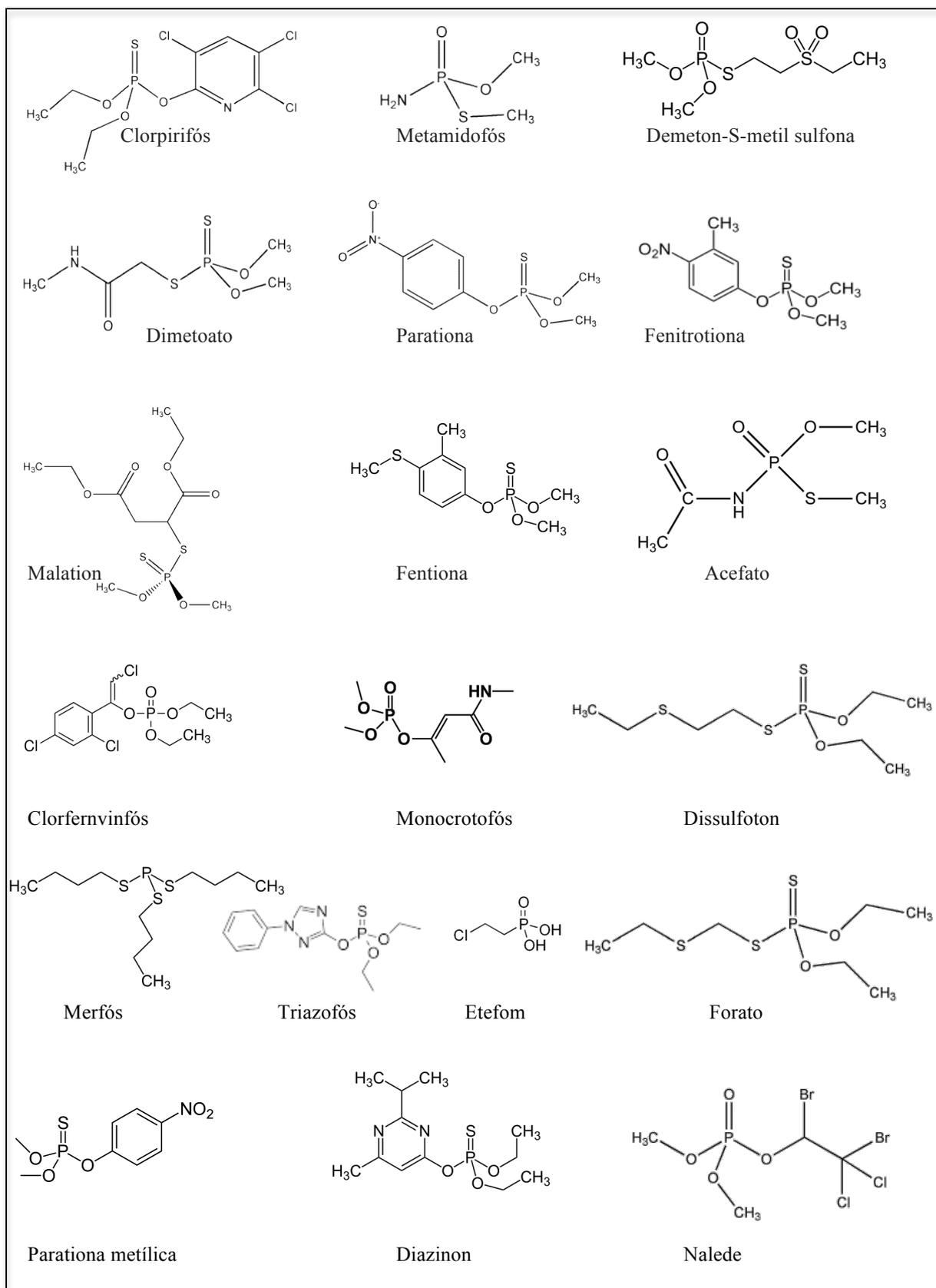
Fonte: A autora.

Em parte dos relatos de caso não foi possível discriminar especificamente qual o agente responsável pelos efeitos, havendo apenas a indicação de que se tratava de exposição a organofosforado.

A fórmula estrutural da maioria dos ingredientes ativos identificados apresentava ao menos um átomo de enxofre (S) presente, independentemente da posição, estando a maioria ligado ao fósforo por dupla ligação (75%) (figura 07).

Dentre estes, possuem uso autorizado no Brasil o acefato, clorpirifós, diazinona, diclorvós, dimetoato, dissulfoton, etefom, fenitrotiona, fentiona, malation, nalede, parationa metílica e triazofós. O demeton-S-metil sulfona é um metabólito do dissulfoton, ingrediente ativo autorizado para uso no Brasil. O metamidofós, apesar de recentemente ter seu registro proibido no país em função de seu potencial genotóxico – efeito para o qual não há linearidade na relação dose-resposta – é o metabólito principal do acefato, que teve seu registro mantido após ter sido reavaliado pela ANVISA, evidenciando um contrassenso do processo regulatório.

Figura 07 – Organofosforados com átomo de enxofre implicados no surgimento de transtornos extrapiramidais em humanos nos estudos avaliados.

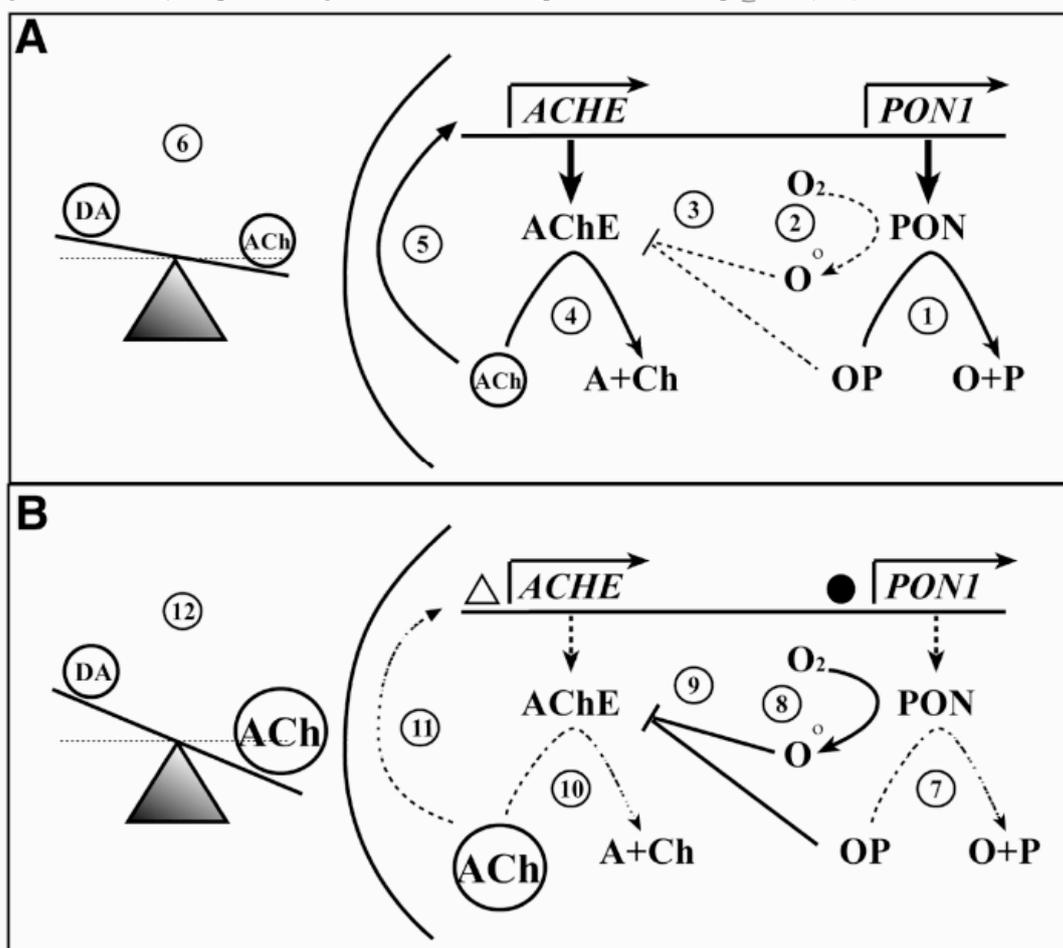


Fonte: A autora.

As principais hipóteses de mecanismos de ação e cascatas de eventos potencialmente relacionadas à manifestação de transtornos extrapiramidais em humanos evidenciadas foram:

- a) Atividade da PON1 reduzida – redução da capacidade de metabolização de xenobióticos da PON1 por fatores genéticos ou exposições a organofosforados, favorecendo a produção de radicais livres, que bloqueiam a atividade da AChE.
- b) Desequilíbrio acetilcolina/dopamina por excesso de ACh – a intoxicação por organofosforados pode levar a um excesso de ACh, alterando o equilíbrio existente entre o sistema inibitório (dopamina) e o excitatório (AChE), onde neurônios colinérgicos inibem os dopaminérgicos e vice-versa. O excesso de acetilcolina suprime a atividade dopaminérgica, resultando em hipersensibilidade dos neurônios dopaminérgicos (figura 08).
- c) Estresse oxidativo – alterações no processo redox levam a inibição de enzimas antioxidantes, aumentando a peroxidação lipídica, o estresse oxidativo ou inibindo a atividade mitocondrial nos neurônios. O estresse oxidativo pode estar relacionado a diversas modificações, como a alteração de enzimas relacionadas à glutathione (figura 09).
- d) Neuroinflamação – fagocitose e liberação de ILs e TNF, responsáveis pela degeneração celular (figura 09).
- e) Morte de neurônios dopaminérgicos – decorrente dos processos inflamatórios e do estresse oxidativo (figura 09).
- f) Elevada solubilidade lipídica de vários OP – OP com lipossolúveis sofrem acumulação no sistema nervoso central, devendo este fator ser considerado significativo para a ocorrência tardia de manifestações extrapiramidais.

Figura 8 – Interações putativas gene-ambiente e o equilíbrio ACh/dopamina (DA).

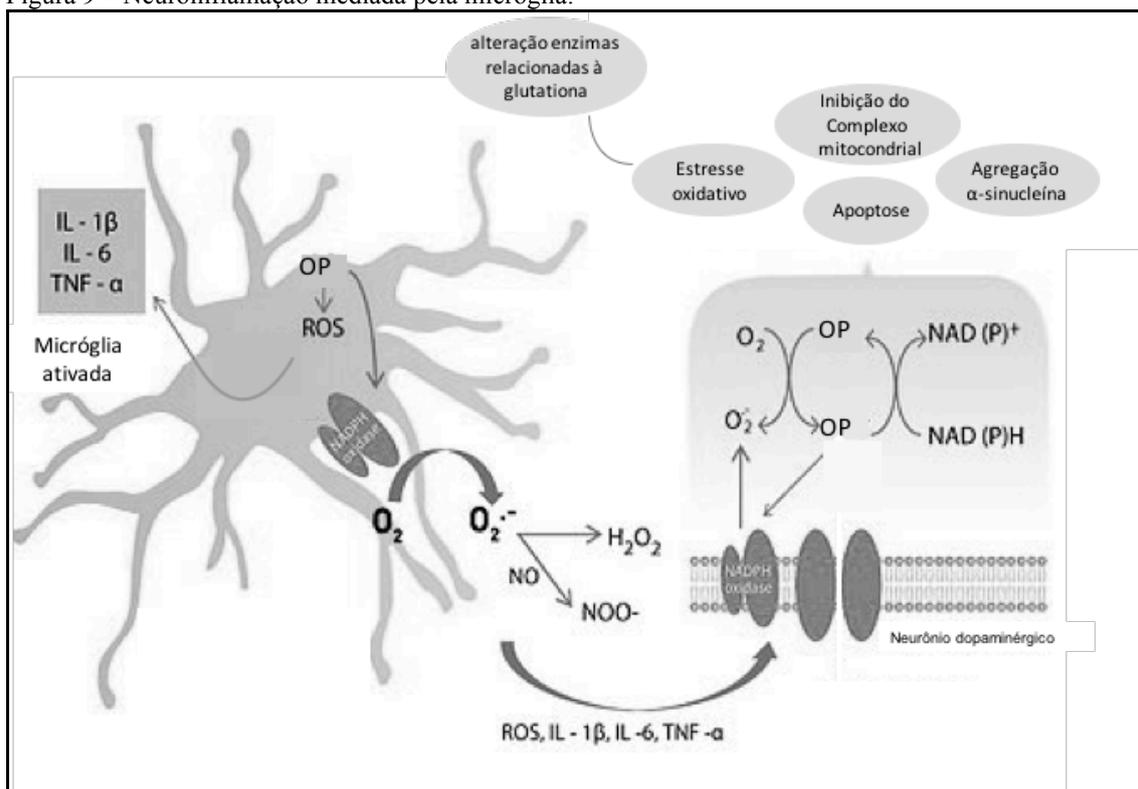


Fonte: Benmoyal-Segal et al., 2005.

Legenda: A) em neurônios colinérgicos de indivíduos com *AChE* ativadas e com genes *PON1* normais, *PON1* degrada organofosforados (*OP*) e (1) bloqueia a formação de radicais livres (2) protege a *AChE* de inibição (3) *AChE* hidrolisa *ACh* (4) há superprodução de *AChE* na presença de altos níveis de *ACh* (5) assegurando o equilíbrio *ACh/DA* (6).

B) Em portadores de determinados polimorfismos da *PON1* a degradação dos *OP* é prejudicada (7) favorecendo a produção de radicais livres (8) levando ao bloqueio da *AChE* (9) e redução da hidrólise da *ACh* (10) superprodução da *AChE* é deficiente (11) excesso dos níveis de *ACh* causa alteração do equilíbrio *DA/ACh* (12).

Figura 9 – Neuroinflamação mediada pela micróglia.



Fonte: A autora a partir de Baltazar et al. (2014).

Legenda: Organofosforados (OP) ativam a micróglia e aumentam a expressão da NADPH oxidase. A micróglia ativada libera citocinas inflamatórias (IL-1β, IL-6, TNF) e radicais superóxido, causando dano neuronal. A produção de ROS desencadeia outros processos como disfunção mitocondrial, indução de sinucleinopatia com formação de corpúsculos de Lewy, apoptose celular.

### 6.3 Marco legal do registro de agrotóxicos no Brasil

A obrigatoriedade do registro de inseticidas e fungicidas para os fabricantes e vendedores apareceu pela primeira vez na legislação brasileira no ano de 1923, com a publicação do decreto nº 16.271, que aprovou o regulamento para a fiscalização da venda destes agrotóxicos em território nacional (BRASIL, 1923). Um dos principais objetivos da lei era o de normatizar a composição dos venenos e coibir fraudes, cabendo a fiscalização ao Ministério da Agricultura, Indústria e Comércio. O registro de um agrotóxico era concedido após avaliação da eficácia dos químicos empregados, sem que houvesse qualquer avaliação de impactos à saúde ou ao ambiente. Apesar deste fato, o regulamento proibia a venda de inseticidas e fungicidas sem que constasse no vasilhame a inscrição “substâncias venenosas”, exigida pelo Departamento Nacional de Saúde.

Em 1934 foi publicado o Regulamento de Defesa Sanitária Vegetal mediante o decreto nº 24.114, que apontava que os fabricantes, importadores ou representantes de inseticidas e fungicidas não poderiam vendê-los ou expô-los à venda sem o registro e

licenciamento dos respectivos produtos ou preparados no Serviço de Defesa Sanitária Vegetal, registro esse válido por cinco anos e que poderia ser renovado ao final do período. Ainda, qualquer alteração na composição dos produtos ou preparados já registrados obrigava a novo pedido de registro, devendo ser atendidas as exigências do Departamento Nacional de Saúde Pública em ambos os casos (BRASIL, 1934). O registro era concedido mediante análise química que buscava avaliar a eficácia agrônômica dos químicos, não havendo qualquer análise de potenciais efeitos sobre a saúde humana ou o ambiente.

O decreto nº 24.114 apontava ainda, em seu artigo 40, que cabia ao Ministério da Agricultura auxiliar os ocupantes de terrenos ou suas associações, empregando maquinaria e aparelhamento não acessíveis ao particular, fornecendo a baixo preço ou gratuitamente, se possível, máquinas, inseticidas, fungicidas, utensílios, sementes e mudas sadias ou resistentes (BRASIL, 1934).

Em 1965 foi publicada a lei nº 4.829, tendo como objetivo criar o Sistema Nacional de Crédito Rural. Apesar de não estar relacionada com o registro de agrotóxicos, esta lei merece destaque por estabelecer, mediante regulamento, que 10% dos depósitos à vista dos bancos comerciais deveriam ser alocados aos empréstimos agrícolas (BRASIL, 1965a, 1966). Logo em seguida, a resolução 260 alterou esse valor para 15% e garantiu que as taxas de juros cobradas nos empréstimos rurais seriam limitadas a 75% das taxas cobradas nos empréstimos comerciais, favorecendo a expansão do mercado de agrotóxicos no país.

Outras leis foram promulgadas no lastro da expansão do mercado de agrotóxicos no país, a exemplo da lei nº 4.797, de 1965, que tornava obrigatório o emprego de madeiras preservadas pelas empresas concessionárias de serviços públicos, mediante ratamento com substâncias químicas (BRASIL, 1965b).

Em 1970, a publicação do decreto nº 67.112 aprova Normas Técnicas Especiais para controle da fabricação e venda de produtos saneantes, nomenclatura adotada à época para os agrotóxicos. O decreto destacava que as empresas fabricantes, manipuladoras ou aplicadoras de substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação, aqui denominados saneantes domissanitários, fitossanitários ou zoosanitários, somente poderiam funcionar mediante a licença dos órgãos competentes. Esta licença deveria ser reavaliada anualmente (art. 12º) e a não renovação da licença acarretaria na interdição do estabelecimento (art. 15º) (BRASIL, 1970).

O decreto nº 67.112 apontava ainda que os produtos saneantes domissanitários e congêneres somente poderiam ser fabricados, manipulados, beneficiados, acondicionados, armazenados e expostos à venda após terem sido licenciados pelo órgão federal de saúde

competente, não sendo permitido o uso de expressões tais como "Não tóxico", "Inofensivo", "Inócuo" (BRASIL, 1970). Todavia, o Ministério da Agricultura permanecia como único responsável pela autorização do uso dessas substâncias em território nacional.

Em 1973, com a proibição dos organoclorados nos Estados Unidos, a publicação da Portaria nº 244 tornou obrigatório, nos Certificados Fitossanitários de importação que acompanhassem as partidas de grãos alimentícios in natura ou rações preparadas destinadas à alimentação de animais, a presença de uma declaração que atestasse a ausência de resíduos de organoclorados ou que o registro em níveis inferiores a 0,1 ppm (BRASIL, 1973).

A lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 trouxe que somente os inseticidas que não oferecessem qualquer possibilidade de risco à saúde humana e à dos animais domésticos de sangue quente, nas condições de uso previstas (BRASIL, 1976), evidenciando um problema logístico, dado que todos os agrotóxicos oferecem risco dada suas propriedades toxicocinéticas e toxicodinâmicas.

No final dos anos 1970 passaram a ser exigidos estudos toxicológicos e ecotoxicológicos por parte do Ministério da Agricultura. Esta exigência teve origem nas pressões da sociedade, que reivindicava a proibição de produtos banidos em outros países e obrigatoriedade de que as vendas ocorressem por meio de receituário agrônomo (SILVA, 2013a). Como o Ministério da Agricultura não possuía competência legal para realizar análise de impacto à saúde, esta exigência foi revogada pela Portaria nº 220, de 14 de março de 1979, dos Ministérios da Saúde e da Agricultura. A partir da publicação da Portaria nº 220, a classificação toxicológica dos agrotóxicos passou a ser atribuição do Ministério da Saúde. Essa atribuição sempre foi da Vigilância Sanitária, mesmo antes da criação da ANVISA.

Posteriormente, em 1980, foram publicadas pelo Ministério da Saúde as Portarias nº 04 e 05 da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Produtos Saneantes Domissanitários (DISAD), que determinavam as normas e critérios para se proceder à classificação toxicológica e os efeitos sobre o ambiente (TOMITA, 2005).

Em 1981, mediante a Portaria nº 007 do Ministro da Agricultura, foi implantado o Receituário Agrônomo, no sentido de controlar a venda de produtos, inclusive para formulações com características altamente poluentes e que não tenham sido classificadas como altamente tóxicas e medianamente tóxicas. Segundo esta portaria, obrigatoriamente todas as formulações pertencentes às classes I e II (altamente tóxicas e medianamente tóxicas segundo classificação dos efeitos agudos) teriam venda controlada. Ficaram isentas da obrigatoriedade de venda controlada as formulações classificadas nas classes toxicológicas III e IV ("pouco tóxicas" e "praticamente não tóxicas" segundo a portaria) (BRASIL, 1981).

Passados menos de 30 dias da exigência de receituário agrônomo para os produtos de Classes I e II, estabeleceu-se uma classificação toxicológica provisória, por meio da Portaria nº 02/DISAD/MS, de 11 de fevereiro de 1981. Por este ato, grande parte dos produtos agrotóxicos classificados nas classes mais restritivas passaram para as classes toxicológicas III e IV, isentos, desta maneira, da exigência do receituário agrônomo para aquisição. O ato do Ministério da Saúde ainda estabeleceu o prazo de 3 anos para que as empresas apresentassem os estudos de doses letais 50% (DL50), demonstrando que a classificação toxicológica estabelecida não contou com a fundamentação técnica aportada pelos estudos (SILVA, 2013a).

Considerando a necessidade de resguardar a saúde humana e animal e o ambiente da ação de agrotóxicos de alta persistência e/ou periculosidade comprovadas, a Portaria nº 329, de 2 de setembro de 1985 proibiu, em todo o território nacional, a comercialização, o uso e a distribuição dos produtos agrotóxicos organoclorados destinados à agropecuária. Entretanto, os agentes aplicados pelos órgãos públicos em campanhas de saúde pública de combate a vetores e o uso emergencial na agricultura constituíam exceções à proibição constante na Portaria (BRASIL, 1985). O uso na cultura do fumo constituía outra exceção do uso de organoclorados, para a qual agrotóxicos deste grupo químico foram proibidos em 1972. Dicofol e Endossulfam, dois organoclorados que haviam sido proibidos em 1985, tiveram seu uso reautorizado pelo próprio Ministério da Agricultura, não por terem sua segurança comprovada, mas pela suposta necessidade agrônoma (SILVA, 2013a). Destes dois, apenas o endossulfam foi recentemente banido (2013), após reavaliação toxicológica (BRASIL, 2010).

Com a abertura democrática do Brasil, a Constituição Federal de 1988, em seu art. 225 incumbiu ao poder público e à coletividade o controle da produção, a comercialização e o emprego de técnicas, métodos e substâncias que comportem risco para a vida, a qualidade de vida e o ambiente (BRASIL, 1988; PELAEZ; DA SILVA; ARAUJO, 2013).

Em 1989 foi aprovada no Congresso Nacional a lei nº 7.802, conhecida como a Lei dos Agrotóxicos, que substituiu o decreto nº 24.114 de 1934, posteriormente regulamentada pelo decreto nº 98.816 de 11 de janeiro de 1990 e substituído no ano de 2002 pelo decreto nº 4.074, publicado em 04 de janeiro. O grande avanço dessa lei foi o estabelecimento de regras mais rigorosas para a concessão de registro aos agrotóxicos. A nova legislação previu desde a proibição do registro de novos agrotóxicos, caso a ação tóxica deste não fosse igual ou menor do que a de outros produtos já existentes destinados a um mesmo fim, até a possibilidade de

impugnação ou cancelamento do registro por solicitação de entidades representativas da sociedade civil (BRASIL, 1989).

Foi somente a partir da lei nº 7.802 que os agrotóxicos receberam legalmente esta denominação. A Lei dos Agrotóxicos e o decreto que a regulamenta definem agrotóxicos como sendo os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos (BRASIL, 1989, 2002a).

A nova estrutura de registro dos agrotóxicos passou a ser compartilhada pelos Ministérios da Agricultura, da Saúde e do Meio Ambiente. Ao Ministério da Agricultura coube a avaliação do desempenho agrônomo do produto, ao da Saúde a avaliação toxicológica e ao do Meio Ambiente a avaliação ambiental. A Lei dos Agrotóxicos traz outros aspectos importantes, tais como a necessidade da adoção de providências imediatas pelas autoridades competentes quando organizações internacionais responsáveis pela saúde, alimentação ou ambiente, das quais o Brasil seja membro integrante ou signatário de acordos e convênios, alertarem para riscos ou desaconselharem o uso de agrotóxicos, seus componentes e afins (BRASIL, 1989).

A Lei Federal de Agrotóxicos consolidou a avaliação dos impactos na saúde e no ambiente, procedimento até então ensaiado por meio de portarias e atos precários dos Ministérios da Agricultura e da Saúde. Ainda, estabeleceu critérios para proibição de registros; exigência de receituário agrônomo para comercialização; obrigatoriedade da exibição de rótulos e bulas redigidos em português nas embalagens comercializadas; controle de pesquisas e experimentações; restrições à propaganda de agrotóxicos; possibilidade de entidades da sociedade civil requererem impugnação de registros, entre outras medidas de controle que faziam parte das reivindicações da sociedade (BRASIL, 1989).

A regulamentação inicial da Lei dos Agrotóxicos foi dada pelo Decreto nº 98.816 de 11 de janeiro de 1990, sendo posteriormente alterada pelo Decreto nº 991, de 24 de novembro de 1993, que eliminou a validade de cinco anos para o registro dos agrotóxicos e, portanto, a necessidade de serem periodicamente reavaliados para renovação do registro (BRASIL, 1990, 1993). Com a revogação do decreto anterior, em 4 de janeiro de 2002 foi publicado o decreto nº 4.074, que atualmente regulamenta a Lei dos Agrotóxicos e trouxe uma série de

contribuições no que se refere ao processo de concessão de registro e reavaliação dos agrotóxicos (BRASIL, 2002a).

A regulação da propaganda de agrotóxicos foi objeto da lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996, que tratou também das restrições ao uso e à propaganda de produtos fumíferos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias. Nesta lei os agrotóxicos são referidos apenas como sendo “defensivos agrícolas”, não sendo utilizada a nomenclatura estabelecida pela lei dos agrotóxicos (BRASIL, 1996a).

Considerando a presença de resíduos de agrotóxicos nas culturas agrícolas, o Decreto 8077/2013 definiu os Limites Máximos de Resíduos (LMR) autorizados para cada ingrediente ativo registrado no país (BRASIL, 2002b). O LMR é definido como a quantidade máxima de resíduo de agrotóxico ou afim oficialmente aceita no alimento após a aplicação dos agrotóxicos, desde sua produção até o consumo, respeitadas as Boas Práticas Agrícolas (BPA), sendo estabelecido pela ANVISA por meio da avaliação de estudos conduzidos em campo pelos pleiteantes ao registro do agrotóxico ou à alteração pós-registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

Em 2004, com a publicação da lei nº 10.925, de 23 de julho, as taxações incidentes na importação e na comercialização do mercado interno de fertilizantes e agrotóxicos, aqui chamados de “defensivos agropecuários”, referentes às alíquotas da contribuição para o PIS/PASEP e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social (COFINS) incidentes na importação e sobre a receita bruta de venda foram reduzidas a zero (BRASIL, 2004).

No período de 2004 a 2009, diversos decretos foram publicados alterando trechos da Lei dos Agrotóxicos e do decreto que a regulamenta.

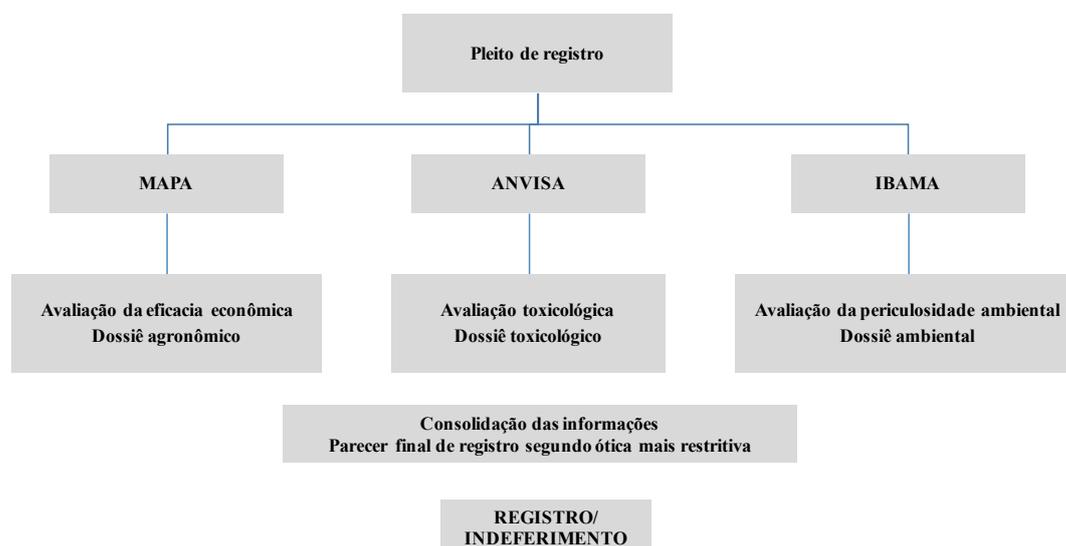
Em 2013, a publicação do decreto nº 8.133 dispôs sobre a declaração de estado de emergência fitossanitária ou zoossanitária de que trata a Lei nº 12.873, de 24 de outubro de 2013, apontando que caso o manejo integrado da doença não sejam suficientes, deveriam ser priorizadas as “análises técnicas para produtos agrotóxicos e afins aplicáveis no controle, supressão ou erradicação da doença ou praga causadora de situação de emergência fitossanitária ou zoossanitária”. Este decreto aponta ainda que, uma vez declarado o estado de emergência fitossanitária ou zoossanitária, fica o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, como instância central e superior do Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária, autorizado a importar ou anuir com a importação e a conceder autorização emergencial temporária de produção, distribuição, comercialização e uso de

produtos não autorizados. Entretanto, a anuência e a autorização emergencial temporária de que trata o caput não poderão ser concedidas a produtos agrotóxicos e afins que causem graves danos ao meio ambiente ou que estejam em desacordo com o preconizado pela Lei dos Agrotóxicos (BRASIL, 2013a).

### 6.3.1 Concessão do Registro

Para a concessão de registro de um produto agrotóxico, seus componentes e afins, é necessária uma avaliação tripartite realizada pelo Ministério da Saúde (ANVISA), pelo Ministério do Meio Ambiente e pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Cabe aos Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e do Meio Ambiente registrar os componentes caracterizados como matérias-primas, ingredientes inertes e aditivos. Uma vez atendidas as exigências dos três Ministérios, o registro do agrotóxico é obtido. No âmbito do Ministério da Saúde, a ANVISA é responsável pelas avaliações de toxicidade e efeitos à saúde humana. No Ministério do Meio Ambiente, por intermédio do IBAMA, realiza-se a avaliação ecotoxicológica dos agrotóxicos e seus afins. No Ministério da Agricultura, da Pecuária e do Abastecimento (MAPA), é realizada a avaliação de eficácia agrônômica (figura 10). Como as avaliações são realizadas simultaneamente nos três órgãos, cabe ao requerente do registro de um agrotóxico aportar em cada órgão os estudos e testes relativos a sua área de competência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1992; BRASIL, 1989, 1996b, 2002a; GODOY; GODOY, 2004).

Figura 10 – Modelo tripartite de registro de agrotóxicos no Brasil.



Fonte: A autora.

Segundo a Lei dos Agrotóxicos, a concessão de registro para um produto agrotóxico, seus componentes e afins, somente será possível se sua ação tóxica sobre o ser humano e o ambiente for comprovadamente igual ou menor do que a daqueles já registrados para o mesmo fim (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1992; BRASIL, 1989, 2002a). Segundo a mesma lei e o decreto que a regulamenta, fica proibido o registro de agrotóxicos, seus componentes e afins:

- a) para os quais o Brasil não disponha de métodos para desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;
- b) para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil;
- c) que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica;
- d) que provoquem distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica;
- e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados;
- f) cujas características causem danos ao ambiente.

Os agrotóxicos são avaliados e registrados separadamente em todas as suas etapas do processo produtivo (produto técnico, produto formulado, pré-misturas e componentes). Este procedimento visa o controle estrito da toxicidade dos agrotóxicos, uma vez que em cada etapa da produção podem existir fatores que elevam os perigos ou riscos associados a estes produtos. Entre os exemplos de incremento de toxicidade, encontram-se a geração de impurezas toxicologicamente significativas na síntese de produtos técnicos; componentes que podem ser mais tóxicos do que o ingrediente ativo nos produtos formulados, formas de apresentação das formulações que aumentem a capacidade de absorção ou inalação, presença de mais de um agrotóxico com mesmo mecanismo de ação, dentre inúmeros outros fatores (SILVA, 2013a).

Os agrotóxicos, seus componentes e afins só poderão ser produzidos, manipulados, importados, exportados, comercializados e utilizados no território nacional se previamente registrados no órgão federal competente, atendidas as diretrizes e exigências dos órgãos federais responsáveis pelos setores de agricultura, saúde e meio ambiente. Somente após a

conclusão das três avaliações, todas com pareceres positivos para o deferimento, que o registro pode ser concedido pelo órgão registrante, neste caso o Ministério da Agricultura. Se uma das três avaliações concluir pelo indeferimento do pleito, o registro não pode ser concedido (BRASIL, 2002a).

Os pareceres com os resultados das avaliações recebem nomes distintos em cada órgão: a avaliação de Eficácia e Praticabilidade Agronômica (EPA) é emitida pelo órgão de agricultura; o Informe de Avaliação Toxicológica (IAT) é emitido após a avaliação da agência de saúde; e a Avaliação do Potencial de Periculosidade Ambiental (APPA) é o parecer elaborado pelo órgão de meio ambiente (BRASIL, 2012).

Na emissão do IAT constam a respectiva classificação toxicológica do agrotóxico, condições e finalidades de uso estabelecidas para o agrotóxico, os limites de resíduos permitidos para cada cultura e restrições que o produto possa sofrer. Informações como primeiros socorros e procedimentos de emergência para cuidados médicos constam da parte da bula relativa à saúde e dos dizeres de rótulo, todos aprovados pelo órgão de saúde. O Informe é encaminhado para a empresa registrante, para o IBAMA e para o MAPA (BRASIL, 2012; SILVA, 2013a).

Os critérios da avaliação toxicológica, baseada no estudo de todas as informações técnicas e científicas fornecidas pela empresa registrante, foram estabelecidos na Portaria nº 03, de 16 de janeiro de 1992, com a finalidade de proceder a classificação de um agrotóxico para permitir a detecção de possíveis efeitos graves para a saúde que possam impedir seu registro e utilização. Segundo esta Portaria, os produtos técnicos, ingredientes ativos e produtos formulados e distribuídos podem ser classificados segundo quatro classes toxicológicas: Classe I - Produtos Extremamente Tóxicos; Classe II - Produtos Altamente Tóxicos; Classe III - Produtos Medianamente Tóxicos; classe IV - Produtos Pouco Tóxicos. O dispositivo legal traz ainda a possibilidade da avaliação dos possíveis efeitos neurotóxicos retardados, quando aplicável, com os produtos técnicos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1992).

No âmbito da saúde, são realizados testes toxicológicos com animais experimentais in vivo e também testes in vivo com microorganismos, entre outros, onde cada teste tem endpoint definido. Todas as provas e ensaios devem ser efetuados de acordo com as especificações publicadas pela Organização Mundial da 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 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) (CONFERÊNCIA DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE O MEIO AMBIENTE E DESENVOLVIMENTO, 1992).

Em relação à área ambiental, os critérios para a avaliação do potencial de periculosidade ambiental (ppa) de agrotóxicos, seus componentes e afins para fins de registro foram estabelecidos pela Portaria Normativa do Ibama nº 84, de 15 de outubro de 1996 (BRASIL, 1996b).

Com a publicação do decreto n 3.029, de 16 de abril de 1999, foi aprovado o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, definindo como um dos papéis da agência regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública (BRASIL, 1999). A Resolução nº 104, de 17 de agosto de 2000 definiu a responsabilidade a Gerência Geral de Toxicologia (GGTOX) na avaliação toxicológica de produtos que contenham princípios ativos de uso corrente no País referente a: a) estudos de toxicidade a médio prazo; b) estudos de toxicidade de longo prazo/ carcinogenicidade; c) estudos de efeito sobre a reprodução e prole em duas gerações sucessivas; d) estudos de teratogênese; e) estudos de neurotoxicidade tardia; f) estudos de metabolização e excreção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2000). Em 2003, a resolução nº 165 determinou a publicação do Índice das monografias dos ingredientes ativos de agrotóxicos, domissanitários e preservantes de madeira com emprego autorizado no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

Em relação à avaliação ambiental, o IBAMA emite a APPA com a respectiva classificação ambiental, condições e finalidades de uso estabelecidas para o agrotóxico e aprovando os dizeres de rótulo e bula relativos aos cuidados com o ambiente. A APPA é enviada para a empresa registrante, para a ANVISA e para o MAPA (BRASIL, 2012).

Ao receber o IAT e a APPA, o MAPA junta a avaliação de Eficácia e Praticabilidade Agrônômica e conclui o procedimento administrativo, deferindo o registro, inclusive o RET, caso os três pareceres sejam favoráveis; ou indeferindo o pleito na existência de um ou mais pareceres desfavoráveis, pois o parecer final de registro deve refletir as avaliações segundo a ótica mais restritiva.

Os testes para avaliação toxicológica, submetidos para a agência reguladora na ocasião do pedido do registro do ingrediente ativo, são realizados pela empresa solicitante. Em 2002, a lei nº 10.603, de 17 de dezembro, regulou a proteção das informações resultantes

das avaliações. Segundo a lei, o sigilo para os produtos que utilizem novas entidades químicas ou biológicas deve ser de dez anos contados a partir da concessão do registro ou até a primeira liberação das informações em qualquer país, o que ocorrer primeiro, garantido no mínimo um ano de proteção. Para os produtos que não utilizem novas entidades químicas ou biológicas, de cinco anos contados a partir da concessão do registro ou até a primeira liberação das informações em qualquer país, o que ocorrer primeiro, garantido no mínimo um ano de proteção (BRASIL, 2002b).

Em 2006, a Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 216, publicada em 15 de dezembro, dispôs regramento para os estudos de resíduos de agrotóxicos e afins, em produtos de origem vegetal e cogumelos in natura, a serem apresentados pelos requerentes e titulares do registro, estabelecendo que os estudos de resíduos somente serão aceitos se forem conduzidos em conformidade com os princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL) (BRASIL, 2006a).

Percebe-se que, para fins regulatórios, não há qualquer impeditivo para o registro de ingredientes ativos em decorrência de sua neurotoxicidade, ainda que sejam desencadeados processos neurodegenerativos, que podem ser irreversíveis e gerar grande impacto sobre a qualidade de vida dos indivíduos, com comprometimento importante na capacidade de execução das atividades diárias. Tampouco são considerados no processo regulatório os distúrbios neurocomportamentais e o comprometimento cognitivo, especialmente quando a exposição ocorre em períodos críticos para o desenvolvimento.

Os testes exigidos para avaliação dos efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos são realizados somente “quando aplicável” segundo a lei de 1992 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1992), fragilizando a identificação de tais eventos. Mesmo que os ensaios para identificação de neurotoxicidade fossem realizados rotineiramente, os testes não seriam suficientes para a identificação de desordens neurodegenerativas, uma vez que, como os testes no Brasil devem seguir os Protocolos da OECD (Organização para o Desenvolvimento e Cooperação Econômica) para Ensaios de Substâncias Químicas, os ensaios preconizados para identificação de neurotoxicidade não são suficientes para identificar alguns agravos como transtornos parkinsonianos. Reforça-se que os testes exigidos são realizados pelas empresas interessadas no registro do ingrediente ativo, cabendo à agência reguladora confiar na validade e aceitar os resultados apresentados.

No Brasil, os principais estudos toxicológicos exigidos para fins de regulação estão listados no quadro 11.

Quadro 11 – Principais tipos de estudos toxicológicos e suas características.

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Principais características</b>
ADME	Avaliam as características toxicocinéticas da substância testada, fornecem informações preliminares sobre mecanismos de toxicidade e contribuem para o desenho e a avaliação de estudos toxicológicos
Genotoxicidade	Contemplam uma diversidade de ensaios in vitro e in vivo destinados a avaliar o potencial carcinogênico genotóxico da substância testada. Fornecem dados que auxiliam na identificação da necessidade de estudos de carcinogenicidade
Toxicidade aguda	Avaliam os efeitos adversos provocados por uma exposição de curto prazo a substância testada, fornecendo informações preliminares sobre o grau de toxicidade da substância e seus efeitos tóxicos específicos. Permitem determinar a dose máxima tolerada ou dose letal e contribuem para o desenho de estudos de toxicidade subcrônica
Toxicidade subcrônica	Permitem identificar órgãos-alvo de toxicidade e o modo como são afetados, sendo utilizados para determinar o NOAEL* para alguns desfechos toxicológicos. Auxiliam no desenho de estudos de toxicidade crônica
Toxicidade crônica	Caracterizam a toxicidade de uma substância após a exposição prolongada e repetida, sendo utilizados para o estabelecimento do NOAEL. Devem ser conduzidos, por um período de um ano, em roedores
Carcinogenicidade	Avaliam o efeito carcinogênico da substância testada. Os protocolos envolvem, no mínimo, ensaios de dois anos, em ratos, e de 18 meses, em camundongos. Esses estudos podem ser combinados com estudos de toxicidade crônica
Toxicidade reprodutiva	Avaliam os possíveis efeitos de uma substância no sistema reprodutivo de machos e fêmeas, na maturação pós-natal e na capacidade reprodutiva da prole. Envolvem estudos de multigerações, que fornecem informações sobre os seguintes desfechos: gametogênese, ciclo estral, comportamento de acasalamento, concepção, manutenção e duração da gestação, parto, tamanho da ninhada, morbidade neonatal, mortalidade, lactação, desmame, desenvolvimento da prole e órgãos-alvo na prole
Toxicidade sobre o desenvolvimento	Investigam os efeitos da exposição a uma substância do período de implantação através do período de organogênese. Protocolos mais recentes incluem o período fetal. Esses testes são realizados em duas espécies (uma roedora e outra não roedora) e devem avaliar os seguintes parâmetros: morte e reabsorção do embrião ou do feto, efeitos teratogênicos (malformações), retardo no crescimento ou atrasos específicos sobre o desenvolvimento e diminuição de capacidades funcionais pós-natal
Estudos específicos	Avaliam efeitos toxicológicos em situações específicas e incluem estudos de neurotoxicidade, imunotoxicidade e alergenicidade. Sua necessidade deve ser determinada, caso a caso

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2013).

Legenda: \* NOAEL (No Observed Adverse Effect Level): é a maior concentração da substância que não causa uma alteração considerada adversa. Corresponde à dose experimental mais alta na qual não há, estatística e biologicamente, aumento significativo na frequência ou severidade de efeitos adversos à saúde na população exposta, comparando-se com uma população apropriada não exposta.

As diretrizes da União Europeia aplicáveis a ingredientes ativos de agrotóxicos, que embasam os estudos toxicológicos preconizados no Brasil, são definidas em conformidade com o Regulamento nº 1.107/2009, do Parlamento Europeu e do Conselho relativo à colocação de agrotóxicos no mercado. A lista de métodos de ensaio e de documentos de orientação pertinentes para a execução do regulamento inclui um conjunto de testes para avaliação de efeitos neurotóxicos, conforme explicitado no quadro 12.

Quadro 12 – Estudos de neurotoxicidade preconizados na União Europeia.

<b>Estudos preconizados</b>	<b>Métodos de ensaio</b>
Estudos de toxicidade para o desenvolvimento	OECD Test Guideline 426: Estudo de neurotoxicidade para o desenvolvimento
Estudo de neurotoxicidade em roedores	Método B.43: Estudo de neurotoxicidade em roedores OECD Test Guideline 424: Estudo de neurotoxicidade em roedores
Estudos de polineuropatia tardia	Método B.37: Polineuropatia tardia de compostos organofosforados após exposição aguda Método B.38: Polineuropatia tardia de compostos organofosforados – estudo de dose repetida (28 dias) OECD Test Guideline 418: Polineuropatia tardia de compostos organofosforados após exposição aguda OECD Test Guideline 419: Polineuropatia tardia de compostos organofosforados – estudo de dose repetida (28 dias)

Fonte: União Europeia (2013a).

Para estes estudos de neurotoxicidade devem fornecer informações específicas para avaliar os efeitos, conforme indicado (UNIÃO EUROPEIA, 2013b):

- a) Estudos de toxicidade para o desenvolvimento: nos testes para detectar efeitos para a prole, podem ser necessários estudos ou informações complementares para a obtenção de informações sobre a manifestação pós-natal de efeitos como a neurotoxicidade para o desenvolvimento, sempre que tal seja indicado por observações em outros estudos ou pelo modo de ação da substância ensaiada.
- b) Estudos de neurotoxicidade em roedores: devem fornecer dados suficientes para avaliar a neurotoxicidade potencial da substância ativa (efeitos neurocomportamentais e neuropatológicos) após exposição única e repetida. Estes estudos devem ser executados para substâncias ativas com estruturas semelhantes ou relacionadas com outras capazes de induzir a neurotoxicidade e para substâncias ativas que induzam indicações específicas de neurotoxicidade potencial, sinais neurológicos ou lesões neuropatológicas em estudos de toxicidade em doses não associadas a uma toxicidade geral acentuada. A realização de tais estudos deve ser também considerada para substâncias com um modo de ação neurotóxico. Deve ter-se em consideração a inclusão de investigações de neurotoxicidade em estudos de toxicologia de rotina.
- c) Estudos de polineuropatia tardia: devem fornecer dados suficientes para avaliar se a substância ativa pode provocar polineuropatia tardia após exposição aguda e repetida. Poderá prescindir-se de um estudo de exposição repetida, exceto quando existirem indicações de que o composto se acumula e se se verificar uma inibição significativa da esterase envolvida na neuropatia ou se ocorrerem sinais clínicos/histopatológicos

de polineuropatia retardada em redor da DL50 para as galinhas, tal como determinada no ensaio de dose única. Estes estudos devem ser realizados para substâncias ativas com estrutura semelhante ou aparentada à das substâncias capazes de induzir polineuropatia tardia, tais como os compostos organofosforados.

Ainda de acordo com os regulamentos europeus, os efeitos neurotóxicos potenciais também devem ser cuidadosamente abordados nos estudos de toxicidade por via oral de 90 dias. Nos estudos de toxicidade para a reprodução, os efeitos possíveis sobre a fisiologia reprodutiva e o desenvolvimento de descendência devem, entre outras questões, ser investigados e notificados os efeitos nocivos para a descendência, por exemplo, qualquer efeito que interfira com o desenvolvimento normal antes e após o nascimento. Incluem-se neste caso os efeitos neurológicos (UNIÃO EUROPEIA, 2013b).

### 6.3.2 Reavaliação

Na legislação brasileira não há prazo determinado para validade do registro de agrotóxicos, prazo para revalidação ou renovação de registro ou para reavaliação. Uma vez concedido, o registro possui validade *ad eternum*, diferente do que ocorre com medicamentos e saneantes, que necessitam ter seus registros renovados a cada 5 anos, ou de países como os Estados Unidos, onde o prazo do registro é de 15 anos. A única possibilidade de revisão administrativa dos registros concedidos é a reavaliação, que pode ter como desfecho restrições de uso e a proibição da comercialização de agrotóxicos no território brasileiro.

Em relação à reavaliação de registro de agrotóxicos, seus componentes e afins, a Lei nº 7.802 estabelece o procedimento administrativo da reavaliação e o Decreto nº 4.074 aponta que esta deverá ser realizada quando surgirem indícios da ocorrência de riscos que desaconselhem o uso de produtos registrados ou quando o País for alertado nesse sentido, por organizações internacionais responsáveis pela saúde, alimentação ou ambiente, das quais o Brasil seja membro integrante ou signatário de acordos. Os agrotóxicos, seus componentes e afins que apresentarem indícios de redução de sua eficiência agrônômica, alteração dos riscos à saúde humana ou ao ambiente poderão ser reavaliados a qualquer tempo e ter seus registros mantidos, alterados, suspensos ou cancelados (BRASIL, 2002a).

No processo de reavaliação o órgão federal pode: I - manter o registro sem alterações; II - manter o registro, mediante adequação; III - propor a mudança da formulação, dose ou método de aplicação; IV - restringir a comercialização; V - proibir, suspender ou

restringir a produção ou importação; VI - proibir, suspender ou restringir o uso; e VII - cancelar ou suspender o registro (BRASIL, 2002a).

A Instrução Normativa Conjunta nº 02, de 27 de setembro de 2006, acrescenta que as reavaliações dos agrotóxicos, seus componentes e afins também podem ser efetuadas por iniciativa de um ou mais dos órgãos federais envolvidos no processo de avaliação e registro e a pedido do titular do registro ou de outro interessado, desde que fundamentado tecnicamente (BRASIL, 2006b). A reavaliação de agrotóxicos deve ser procedida pelo órgão federal responsável pelo aspecto a ser reavaliado. Se os problemas, previamente identificados estiverem relacionados à perda de eficácia agrônômica, o órgão responsável pela reavaliação é o da agricultura (MAPA), se identificados impactos ao ambiente a responsabilidade é do órgão de ambiental (IBAMA) ou em caso de riscos para a saúde humana a competência é da área da saúde (ANVISA) (SILVA, 2013a).

As reavaliações devem ser realizadas por uma comissão constituída por representantes da Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e, a convite do órgão responsável pelo aspecto a ser reavaliado, representantes do setor privado de agrotóxicos e da comunidade científica. O órgão federal competente deverá emitir parecer técnico conclusivo do aspecto reavaliado e recomendar, se necessário, medidas para mitigação ou eliminação de efeitos ou problemas (BRASIL, 2006b).

No caso de suspeita de efeitos adversos à saúde, a ANVISA é o órgão responsável pela reavaliação. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA nº 48, de 07 de julho de 2008 aponta que a reavaliação toxicológica deverá ser procedida pela Gerência Geral de Toxicologia da Agência mediante análise dos dados aportados pelos registrantes e de estudos científicos publicados, conjuntamente com instituição reconhecida técnica e cientificamente na área de toxicologia e que não apresente conflito de interesses com o tema agrotóxico (BRASIL, 2008a).

Para obedecer os dispositivos legais que determinam que o órgão federal responsável pelo aspecto a ser reavaliado deve publicar tal decisão, informando o motivo que justifica tal procedimento, em 2008 foi publicada pela ANVISA a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 10, de 22 de fevereiro de 2008, que listou para reavaliação toxicológica de ingredientes ativos suspeitos de causarem efeitos proibitivos para a saúde humana segundo a Lei dos Agrotóxicos e o Decreto que a regulamenta (quadro 13) (BRASIL, 2008b).

Quadro 13 – Ingredientes ativos listados para reavaliação toxicológica segundo RDC nº 10, de 22 de fevereiro de 2008.

INGREDIENTE ATIVO	MOTIVO DA REAVALIAÇÃO
Ciexatina	Alta toxicidade aguda Suspeita de carcinogenicidade para seres humanos Toxicidade reprodutiva Neurotoxicidade
Acefato	Neurotoxicidade Suspeita de carcinogenicidade para seres humanos Toxicidade reprodutiva Necessidade de revisar a Ingestão Diária Aceitável
Glifosato	Casos de intoxicação ocupacional e acidental Solicitação de revisão da dose estabelecida para a Ingestão Diária Aceitável por parte de empresa registrante Necessidade de controle de limite máximo de impurezas presentes no produto técnico Possíveis efeitos adversos
Abamectina	Elevada toxicidade aguda Suspeita de toxicidade reprodutiva do composto parental e seus metabólitos
Lactofem	Carcinogênico para humanos
Triclorfom	Neurotoxicidade Potencial carcinogênico Toxicidade reprodutiva
Parationa	Inclusão na lista de substâncias perigosas da Convenção de Roterdã
Metamidofós	Inclusão na lista de substâncias perigosas da Convenção de Roterdã Alta toxicidade aguda Neurotoxicidade
Parationa Metílica	Alta toxicidade aguda Neurotoxicidade Suspeita de desregulação endócrina Mutagenicidade Carcinogenicidade
Fosmete	Neurotoxicidade
Carbofurano	Alta toxicidade aguda
Forato	Alta toxicidade aguda Neurotoxicidade
Endossulfam	Alta toxicidade aguda Suspeita de desregulação endócrina Toxicidade reprodutiva
Paraquate	Alta toxicidade aguda Toxicidade crônica
Tiram	Mutagenicidade Toxicidade reprodutiva Suspeita de desregulação endócrina

Fonte: A autora a partir da RDC nº 10 (BRASIL, 2008).

O Decreto nº 5.360, de 31 de janeiro de 2005, que Promulga a Convenção sobre o Procedimento de Consentimento Prévio Informado (PIC) para o comércio internacional de certas substâncias químicas e agrotóxicos perigosos, lista o metamidofós e a parationa metílica como formulações de agrotóxicos severamente perigosas. O termo "formulações de agrotóxicos severamente perigosas" se refere a formulações químicas de agrotóxicos que, ao serem utilizadas, produzem efeitos prejudiciais graves à saúde ou ao ambiente observáveis em curto espaço de tempo após uma única ou múltipla exposição, nas condições de uso (BRASIL, 2005).

O objetivo da Convenção é, dentre outros, promover a responsabilidade compartilhada e os esforços cooperativos entre as Partes no comércio internacional de certas substâncias químicas perigosas, visando a proteção da saúde humana e do ambiente contra danos potenciais, estabelecendo um processo decisório nacional para sua importação e exportação (BRASIL, 2009).

Os requerentes e titulares de registro devem fornecer, obrigatoriamente, aos órgãos federais responsáveis pelos setores de agricultura, saúde e ambiente, as inovações concernentes aos dados apresentados para registro e reavaliação de registro dos seus produtos (BRASIL, 2002a).

### 6.3.3 Avaliação de risco

O modelo de regulação sanitária utilizado no Brasil se baseia em métodos de identificação e avaliação dos riscos a partir da predição dos efeitos adversos provenientes da exposição a substâncias químicas. A avaliação de risco é um processo usado para estimar a natureza e probabilidade da ocorrência de efeitos adversos em humanos, que podem estar expostos a estressores químicos e não químicos presentes no ambiente ou locais de trabalho, que inclui quatro passos (AGÊNCIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL, 2016; HERTZ-PICCIOTTO, 1995; JASANOFF, 1993):

- a) Identificação de perigo: objetiva responder se a evidência disponível indica o potencial de um agente em causar dano à saúde em populações expostas. Nessa etapa as informações obtidas permitem confirmar quais efeitos comprovadamente tóxicos estão associados a uma substância em determinadas condições experimentais.

- b) Avaliação da relação dose-resposta: determinar a relação entre exposição e efeito em diferentes níveis de exposição e a magnitude de resposta obtida a partir de variações nas doses. Nessa etapa também pode se ter maior compreensão sobre a potência de uma substância a partir dos estudos avaliados.
- c) Avaliação da exposição: se propõe a descrever os padrões e processos de exposição e prever os potenciais danos a partir da intensidade, frequência e duração da exposição estimada. As características e número de pessoas potencialmente expostas devem ser levadas em conta durante essa etapa.
- d) Caracterização de risco: inclui a análise integrada dos resultados mais importantes das demais etapas avaliação de risco, fazendo estimativas do risco para os cenários de exposição de interesse. Seus objetivos são: a) integrar e resumir a identificação do perigo, a avaliação da relação dose-resposta e a avaliação de exposição; b) desenvolver estimativas de riscos para a saúde pública; c) desenvolver um marco para definir o significado do risco; e d) apresentar as suposições, incertezas e juízos científicos.

No entanto, os dados e estudos que dão base a essa estimativa divergem da realidade de uso. Um dos fatores limitantes são os desenhos experimentais que tem por base as diretrizes internacionais preconizadas pela OCDE, seja porque só avaliam a exposição ao agrotóxico nos animais de laboratório por uma única via (oral, ou inalatória ou dérmica), seja porque não tem capacidade de prever toda a complexidade de efeitos que podem ser causados pelos agrotóxicos. Outra limitação desses estudos é que raramente investigam a interação tóxica dos diferentes agrotóxicos utilizados para uma mesma cultura (FRIEDRICH, 2013).

Para a avaliação de risco realizada pelas agências reguladoras, usualmente apenas os resultados quantitativos obtidos por meio de estudos laboratoriais são utilizados com propósitos regulatórios, como registro e reavaliação de ingredientes ativos de agrotóxicos (NURMINEN; NURMINEN; CORVALAN, 1999). A partir dos resultados obtidos mediante análise dos resultados experimentais é feita a extrapolação dos resultados para humanos. Essa extrapolação é feita através da divisão do valor de dose encontrado nesses estudos por “fatores de incerteza”, que nada mais são que números arbitrados a partir de limitações dos estudos como diferenças entre espécies ou indivíduos, via de exposição estudada, etc. São abstrações matemáticas para a avaliação do risco.

Igualmente, importa considerar que a toxicologia tradicional sustenta-se no dogma secular que "a dose faz o veneno" e, portanto, as maiores concentrações de um produto

químico devem ter efeitos maiores. Um ou mais fatores de segurança são então aplicados ao NOAEL para calcular uma “dose de referência”, supostamente segura para humanos ou animais. No entanto, esta dose "segura" raramente é testada, sendo baseada unicamente no pressuposto de que as relações entre a dose e o efeito são monotônicas e, portanto, nenhum efeito adverso pode ocorrer abaixo do NOAEL. No entanto, existem relações não-monotônicas entre a dose e o efeito, indicando que esse paradigma é falho e precisa ser revisado (VANDENBERG, 2014).

Um tipo específico de efeito não monotônico é a hormese, que refere-se à ocorrência de uma relação dose-resposta bifásica, onde doses elevadas causam efeitos inibitórios e baixas doses causam efeitos estimulatórios (CALABRESE; MCCARTHY; KENYON, 1987; CALABRESE, 2005, 2008).

Acima das doses do NOAEL, as curvas dose-resposta hormética e sigmoidal são idênticas. Abaixo do NOAEL estabelecido, o modelo dose-resposta tradicional pressupõe que não há diferença real entre os efeitos observados nos grupos controle e tratado, sendo as diferenças observadas atribuídas a variações randômicas. Entretanto, ao se considerar os modelos de curva horméticas (em forma de “J” ou “U” invertido), efeitos relacionados ao tratamento podem ser identificados imediatamente abaixo do NOAEL, sendo essas respostas reprodutíveis, que frequentemente possuem significância estatística e que comumente são explicadas por mecanismos toxicológicos e moleculares específicos (CALABRESE, 2005).

A resposta hormética pode ser melhor avaliada no contexto de uma resposta relacionada à dose e ao tempo de exposição, uma vez que a resposta estimulatória a baixas doses geralmente representa uma modesta resposta de supercompensação após uma interrupção inicial (isto é, toxicidade) na homeostase. À medida que o tempo avança, uma resposta compensatória ocorre em doses baixas, levando eventualmente à baixa dose de estimulação característica da hormese. Tais respostas compensatórias geralmente não são alcançadas nas doses mais elevadas, levando à resposta de dose bifásica hormética. Essa estimulação a baixas doses pode ocorrer via uma estimulação direta ou via compensação de uma interrupção da homeostase, caracterizando um tipo de efeito rebote (CALABRESE, 2008).

Historicamente, o campo da toxicologia rejeitou hormese em favor de modelos lineares de relação dose-resposta (CALABRESE, 2005). A hormese tem sido uma hipótese marginalizada pela toxicologia tradicional, especialmente na avaliação do risco em humanos, uma vez que as agências regulatórias buscam um efeito adverso, não um hormético. Desse modo, toxicologia clássica é dominada pela exploração dos efeitos observáveis após a

exposição a doses elevadas, sendo importante realizar a transição para uma ciência que explore mecanismos tóxicos e respostas subjacentes adaptativas. Ao fazê-lo, esta nova toxicologia pode revelar processos e mecanismos biológicos que se tornam manifestos apenas em baixas doses e / ou são obscurecidos pelo paradigma tradicional de altas doses, que há muito domina o campo. Os avanços de pesquisas que investiguem as respostas horméticas podem culminar na alteração da forma como as avaliações de perigo são conduzidas, as avaliações de risco são praticadas, os medicamentos são concebidos e testados, além da própria otimização das doses administradas (CALABRESE; MCCARTHY; KENYON, 1987; CALABRESE, 2008).

A hormese também auxilia na compreensão da avaliação a misturas químicas, incorporando o conceito de aditividade e sinergismo. A dose de uma substância química capaz de desencadear um efeito tóxicos pode ser marcadamente reduzida se a sinergia ou potencialização ocorrerem dentro de um contexto de hormese. O desenho dos estudos atualmente utilizados pelas agências reguladoras para avaliação de risco não são capazes de detectar doses-respostas horméticas, a não ser por acidente. A decisão das agências reguladoras de usar um modelo linear para explicar a relação dose-resposta baseia-se na premissa de que a exposição a baixas doses é a melhor escolha, sem, entretanto, considerar a hormese em exposições a agentes químicos estressores. Do mesmo modo, os modelos atualmente utilizados são bem mais simples de analisar que os de curva bifásica, dado que são necessárias exposições a um pequeno número de doses (em média, de 02 a 04) acima do limite onde há a observação de efeitos (NOAEL). Assim, os modelos atualmente utilizados na avaliação de risco não são capazes de prever de modo eficaz as respostas em cenários de exposição a baixas doses (CALABRESE, 2008).

A hormese é difícil de ser avaliada em estudos toxicológicos, uma vez que em geral é um efeito de difícil detecção, especialmente considerando que os desenhos dos estudos utilizam poucas doses baixas, possuem poder estatístico limitado e consideram apenas um período de tempo (CALABRESE, 2008). Outro complicador é o fato de que as agências regulatórias buscam um efeito adverso, não um hormético (CALABRESE; MCCARTHY; KENYON, 1987).

Ao não considerar a hormese, a ciência tende a ignorar danos nas exposições a baixas doses, podendo levar à definição inadequada de limites de exposição considerados seguros, fornecendo falsas garantias de segurança.

Algumas das principais implicações da incorporação da hormese em uma perspectiva mais crítica da toxicologia envolvem: a) mudanças na estratégia para avaliação de risco,

alternado os modelos animais utilizados, seleção de end points e design do estudo, incluindo número e intervalo de doses e número de sujeitos por dose; b) alteração da modelagem bioestatística para estimar respostas; c) criar frameworks avaliativos para determinar danos abaixo dos limiares toxicológicos tradicionalmente estabelecidos; d) criar novos frameworks para alterar quantitativamente a magnitude dos fatores de incerteza no processo de avaliação de risco (CALABRESE, 2008).

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 Desenho da revisão sistemática: a análise triangulada de estudos com diferentes delineamentos

Revisões sistemáticas tradicionalmente respondem a uma única questão, usam somente um tipo de estudo e requerem um método de síntese para combinar os achados dos estudos (HARDEN; THOMAS, 2005). Na presente revisão sistemática optou-se por utilizar uma estratégia ampla de busca de artigos, sem adotar critérios de exclusão baseados no desenho do estudo, tradicionalmente realizados em outras revisões. Igualmente, não foi realizada meta-análise dos dados, sendo feita a opção metodológica de realizar metasumário. Considerando-se que há heterogeneidade importante entre os estudos, uma vez que estes apresentam diferentes desenhos, torna-se inapropriado sumarizar as medidas de associação em uma única estimativa.

Estudo restritos a uma combinação estatística de efeitos numéricos podem ser criticados pela falta de contexto e explanação. Do mesmo modo, estudos qualitativos podem não fornecer evidências suficientes quanto à eficácia de uma determinada estratégia. Ao combinar as duas análises é possível fazer uma síntese para estimar a extensão das implicações dos achados de forma mais abrangente e contextualizada (HARDEN; THOMAS, 2005).

A combinação dos métodos é particularmente adequada para responder à questões complexas, especialmente aquelas que não podem ser adequadamente respondidas com uma simples análise estatística, de modo a evitar a descontextualização das informações e permitindo que os achados dos estudos qualitativos sejam amparados pelos resultados dos estudos experimentais. A diversidade na aplicação dos métodos fornece, portanto, uma melhor compreensão dos diferentes aspectos de um fenômeno (HARDEN; THOMAS, 2005).

Desse modo tem-se que a prática baseada em evidências não pode ser restrita a ensaios clínicos randomizados, uma vez que as evidências são originadas de uma grande variedade de fontes, sendo as pesquisas qualitativas uma importante fonte de informações para a prática baseada em evidências (HAWKER et al., 2002).

Adicionalmente, para incluir estudos de delineamentos distintos considerou-se que toda pesquisa apresenta limitações e que reduzir a diversidade metodológica somente a estudos quantitativos, notadamente os de coorte, negligenciando as informações obtidas a

partir de pesquisas qualitativas tais como os relatos de caso, representaria uma perda importante de evidências relacionadas ao fenômeno estudado (FORBES; GRIFFITHS, 2002).

As revisões sistemáticas se desenvolveram em resposta à crescente necessidade dos legisladores, pesquisadores e educadores de acessar as evidências mais recentes para a tomada de decisão (FORBES; GRIFFITHS, 2002; HARDEN; THOMAS, 2005; HAWKER et al., 2002; LEMMER; GRELLIER; STEVEN, 1999). Revisões também permitem uma visão panorâmica sobre as pesquisas desenvolvidas em uma determinada área, reduzindo as chances de que um estudo mal conduzido possa ser responsável por medidas inadequadas na tomada de decisões (HARDEN; THOMAS, 2005). Entretanto, o limitado número de guias e diretrizes atualmente disponíveis para sistematizar os achados de estudos qualitativos em revisões sistemáticas pode implicar em práticas baseadas em um menor número de evidências, excluindo do processo de tomada de decisões achados das pesquisas com este delineamento metodológico (FORBES; GRIFFITHS, 2002).

Tais informações evidenciam a importância do desenvolvimento de estudos de revisão sistemática com um delineamento diferente do tradicionalmente utilizado com o objetivo de auxiliar na compreensão de fenômenos complexos, como é a questão dos agravos à saúde decorrentes da exposição a agrotóxicos (COSTA, 2006).

Neste contexto, os metasumários representam valiosos produtos finais de revisões sistemáticas, servindo como fundação empírica para o uso de métodos de síntese de pesquisa mais interpretativos e abrangentes.

A presente revisão sistemática foi a primeira realizada como propósito de identificar a relação entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e manifestações extrapiramidais, identificando potenciais mecanismos de ação e cascatas de eventos relacionados ao desfecho estudado e correlacionando com os achados de estudos epidemiológicos. Em relação aos transtornos piramidais, a primeira meta-análise estudando a associação entre a exposição a agrotóxicos e a doença de Parkinson foi conduzida no ano 2000 por Priyadarshi et al. Nesta análise, apesar dos autores concluírem que a exposição aos agrotóxicos pode ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença de Parkinson (OR combinado dos estudos = 1,94, IC 95% 1,49-2,53 e OR para estudos realizados nos EUA = 2,15, IC 95% 1,14-4,05), não houve a identificação de nenhum agrotóxico específico (PRIYADARSHI et al., 2000).

Posteriormente, outros estudos corroboraram esta associação, porém sem indicar especificamente o grupo dos organofosforados (HERNÁNDEZ et al., 2016). A relação entre desenvolvimento de Parkinson e as exposições a agrotóxicos foi avaliada em um estudo de

coorte prospectivo em que foram examinados 143.325 indivíduos expostos (população ao final do estudo, já descontadas as perdas de seguimento) entre os anos de 1997 e 2001. Os resultados revelaram que 5,70% dos participantes, incluindo trabalhadores agrícolas, reportaram exposição a algum agrotóxico. Entre o grupo de expostos houve uma incidência 70% maior da doença de Parkinson em comparação ao grupo não exposto (RR = 1,7; IC 95% 1,2-2,3; p = 0,002), indicando que a exposição a agrotóxicos pode aumentar o risco para o desenvolvimento da doença (ASCHERIO et al., 2006). Em outra coorte prospectiva, um grupo de 4.502 indivíduos com idades entre 65-84 anos foi avaliado em relação a fatores de risco relacionados à doença de Parkinson. O estudo revelou que a exposição ocupacional a agrotóxicos foi positivamente associada à doença de Parkinson em indivíduos do sexo masculino (OR = 3,68 (IC 95% 1,57-8,64) (BALDERESCHI et al., 2003).

Apesar da diversidade de estudos, a associação entre a doença de Parkinson e e grupos específicos de agrotóxicos ainda é pouco consistente. Até a presente data, análise individual de diferentes agrotóxicos revelou uma associação estatisticamente significativa apenas para organoclorados e paraquat (HERNÁNDEZ et al., 2016).

## **7.2 Avaliação dos dados bibliométricos**

O presente estudo optou por uma estratégia ampla de busca de trabalhos, tendo utilizados os descritores identificados como termos durante as buscas nas bases de dados, de modo a garantir que as referências que não foram indexadas na base de dados por aquele descritor específico, mas que o abordem no corpo do texto o tema de interesse, fossem incluídas nas buscas. Apesar disso, em comparação a outras revisões sistemáticas, foi identificado um número relativamente pequeno de estudos publicados que se enquadrassem nos critérios estabelecidos para o estudo (n = 136).

Esta revisão pode estar sujeita a vieses de publicação, uma vez que só foram selecionados estudos originais que tenham sido publicados, excluindo do escopo da pesquisa a literatura cinzenta, que traz os resultados de investigações conduzidas em todos os níveis do governo, institutos, academias, empresas e indústria, em formato impresso e eletrônico, mas que não é controlada por editores científicos ou comerciais. A literatura cinzenta inclui dados publicados na forma de relatórios, documentos de trabalho, documentos governamentais, avaliações, normas e especificações técnicas, teses, dissertações, monografias, anais de conferência e outros (ALBERANI; PIETRANGELI; MAZZA, 1990).

Apesar do número de estudos inicialmente levantado não ser elevado, acredita-se que a possibilidade de não identificação de um estudo elegível seja reduzida, uma vez que tradicionalmente as manifestações colinérgicas decorrentes da exposição a agrotóxicos organofosforados vem sendo mais exaustivamente estudadas, em detrimento de outros estudos relacionados a outros mecanismos de toxicidade, objeto do presente estudo. Igualmente, a busca cruzada nas referências dos estudos selecionados também minimiza a chance da não identificação de estudos elegíveis.

Em relação à composição do corpus da pesquisa, observou-se um elevado grau de concordância entre os pesquisadores em relação à seleção dos estudos, o que reduz a possibilidade de viés de seleção.

Considerando-se os estudos selecionados Índia (27,03%) e nos Estados Unidos (24,32%). Excluindo-se os relatos de caso, que não refletem diretamente os investimentos do país voltados à investigação de um dado problema, o número de publicações realizadas nos Estados Unidos salta para 46,66%, enquanto que a Índia concentra 26,66% das pesquisas.

A concentração de pesquisas nos EUA está relacionada à política de financiamento e o investimento governamental deste país nas universidades para desenvolver pesquisas e formar pesquisadores e profissionais qualificados. Há um grande incentivo nos EUA na política de pesquisa e desenvolvimento, tendo sido observado só no ano de 2010 um investimento em pesquisa e desenvolvimento na ordem de US\$ 65,1 bilhões, representando um incremento em relação ao ano anterior (TURCHI, 2014). Em relação à Índia, recentes modificações sociais e econômicas em economias emergentes como a do país têm implicado em aumento nos investimentos em educação superior nos últimos anos, refletindo um incremento no número de novos pesquisadores e na maior projeção internacional das pesquisas desenvolvidas no país, com aumento substancial no número de artigos submetido para publicações (MOMEN; MOMEN, 2014).

Comparando com o Brasil, em 2010 o orçamento de todo o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) foi de apenas R\$ 7,9 bilhões, sendo que em 2011 o governo federal cortou 22,3% do orçamento do MCTI, que ficou em R\$ 6,5 bilhões, e em 2012, os valores foram de novo reduzidos em R\$ 1,5 bilhão. Em 2016 o orçamento do MCTI era de R\$ 4,6 bilhões, orçamento este mantido mesmo após a fusão com o Ministério das Comunicações, dando origem ao MCTIC. Em janeiro de 2017 foi anunciado um novo corte no orçamento do Ministério de quase 89% em decorrência do repasse das verbas destinadas à administração, capacitação e bolsas de pesquisa a outra fonte, acabando na prática com a garantia de que o valor será realmente destinado à área, situação que se agrava com a

aprovação da proposta de emenda constitucional (PEC) 55/2016, que congela os recursos da Seguridade Social, da qual o MCTI faz parte, por 20 anos (BRASIL, 2016a; SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA, 2016).

O baixo investimento em ciência, tecnologia e desenvolvimento tem reflexos diretos sobre a produção científica. Em um estudo realizado com o objetivo de avaliar o crescimento e as tendências da produção científica em epidemiologia no Brasil observou-se que, do total de 211.727 artigos identificados na base MEDLINE/PubMed em 2006, apenas 1.952 (0,9%) tinham relação com o Brasil (BARRETO, 2006).

Estas diferenças marcantes de escala em termos do montante de recursos investidos em pesquisa no Brasil e nos EUA podem auxiliar na compreensão da distribuição das pesquisas no globo, explicando ao menos em parte a presença de apenas uma pesquisa realizada e publicada tratando da temática dos agrotóxicos organofosforados e transtornos parkinsonianos no Brasil. A participação de instituições ou pesquisadores brasileiros em estudos sobre manifestações extrapiramidais, parkinsonismo, doença de Parkinson e exposição a agrotóxicos não foi identificada em outros estudos, mostrando que este ainda é um tema pouco explorado no país.

Quanto ao idioma da publicação, a preponderância dos artigos em língua inglesa (94,49%), corroborando com dados de uma pesquisa realizada no Brasil, que identificou que a média dos escritos em inglês representava 97% do total de artigos publicados, representando 99% nos periódicos de ciências da saúde e 91% nos de saúde coletiva (PACKER; PACKER, 2015)

Este fato pode ser justificado por diferentes razões: além do predomínio das pesquisas desenvolvidas em países que têm o inglês como idioma oficial, o expressivo efeito da publicação em inglês sobre o desempenho bibliométrico da produção científica indexada em bases internacionais tem feito com que o desempenho acadêmico de autores, instituições e países, autores, instituições e países seja avaliado exclusivamente nessa língua (TURCHI, 2014; WALTMAN et al., 2012), impulsionando as publicações no idioma. Assim, publicações em inglês acabam por ter uma audiência potencial muito maior do que em outros idiomas, levar os pesquisadores a publicar seus resultados na língua inglesa, em detrimento do idioma da região onde a pesquisa originalmente foi desenvolvida (ANTUNES; ANTUNES, 2015).

Destaca-se que, apesar do predomínio da língua inglesa, autores enfatizam o equívoco de exigir a publicação apenas neste idioma, e apontando que métricas construídas sobre

literatura de alta qualidade em outras línguas que não o inglês serviriam para identificar e recompensar a excelência em pesquisas relevantes localmente (HICKS et al., 2015).

Apesar deste estudo ter feito a opção metodológica de incluir somente artigos publicados em inglês, português ou espanhol, poucos são os estudos publicados em outras línguas envolvendo o tema agrotóxicos e transtornos extrapiramidais, tendo sido identificado um pequeno número de publicações sobre o assunto em francês, alemão e japonês.

Em relação às bases de dados, nenhum estudo foi recuperado a partir do SciELO. Deve-se considerar que muitas das publicações nacionais não são indexadas nas principais bases de dados, como PubMed, SciELO e Embase, o que impacta diretamente na qualidade da produção científica nacional. Isso faz com que o Brasil, apesar de ocupar em 2014 o 13º lugar no ranking da produção científica mundial, ocupe apenas a 182ª no ranking mundial de qualidade ao se avaliar o impacto ou a qualidade desta produção por meio das *citações por documento* (SOUZA; SILVA JUNIOR; AGRA, 2016).

Estas questões chamam atenção sobre a necessidade de maior investimento em pesquisa no Brasil, e da divulgação dos resultados das mesmas em periódicos indexados. Essa temática é particularmente necessária no tocante à questão dos impactos dos agrotóxicos sobre a saúde, dado o contexto da expansão do agronegócio, a importância crescente das *commodities* agrícolas no país e as vulnerabilidades sociais e institucionais que permeiam os cenários de exposição (NASCIMENTO; CARDOZO; NASCIMENTO, 2008; SOBREIRA; ADISSI, 2003).

Diante disso, um ponto central para a saúde pública no Brasil é a necessidade e importância da publicação de evidências e a sua disponibilização em maior escala no sentido de fomentar o progresso científico e de introduzir mudanças baseadas em evidências (ASNAKE; ASNAKE, 2015).

Os estudos avaliados foram realizados por instituições de pesquisa e ensino e pesquisadores vinculados às mesmas no caso dos estudos experimentais, longitudinais, de caso-controle e transversais, e em hospitais nos relatos de caso. Em relação à declaração de conflitos de interesse, as considerações éticas exigem plena divulgação dos conflitos de interesses intrínsecos nas pesquisas acadêmicas (CASSIMIRO, 2010). Comumente costuma-se observar os conflitos relacionados com o financiamento das pesquisas (REGO; PALÁCIOS, 2008). Entretanto, a ausência de declarações sobre a existência ou não de conflitos de interesse, aliada à falta de informações relativas à fonte de financiamento dos estudos analisados na presente revisão, não permite analisar adequadamente se houve uma interpretação enviesada dos resultados gerais do estudo.

A falta de informações desta natureza também foi evidenciada em um estudo realizado em 2008, onde foram pesquisados no PubMed artigos publicados em 2006 que forneceram evidências ou orientação quanto ao uso de stents de artéria coronária, assim como informações sobre os interesses financeiros dos autores. Em 83% dos artigos (n = 746) não houve menção à divulgação de conflito de interesses de nenhum dos 2.985 autores identificados. Os autores da pesquisa concluíram que em raras situações os interesses financeiros são divulgados, ou não são divulgados de forma coerente (WEINFURT et al., 2008).

Deve-se ter em mente que a falta de manifestação e a declaração de conflito de interesses não eliminam viés de conflito de interesse, mas tornam-no acessível para quem recebe uma determinada informação ou suposto benefício, possibilitando-se um melhor ajuizamento sobre pesquisas, tratamentos ou outras situações em saúde (RIOS et al., 2013).

Ainda sobre financiamento e conflitos de interesse, nenhum autor declarou possuir vínculos que comprometessem sua autonomia. Igualmente, não foi identificada a participação dos primeiros autores dos estudos selecionados em consultorias; sociedades; cargos de direção ou gerenciamento de instituições privadas; recebimento de honorários; concessões de patentes e fundos de pesquisa, condutas essas que comprometem a integridade da ciência (HOLMES et al., 2004).

### **7.3 Metasumário da revisão sistemática**

#### **7.3.1 Características gerais dos estudos**

Todos os estudos epidemiológicos evidenciados na presente revisão foram retrospectivos. A ausência de estudos prospectivos pode estar relacionada aos elevados custos e dificuldade logística associados a este tipo de delineamento. Considerando que os relatos de caso são estudos de conveniência, tem-se que a maioria dos estudos conduzidos foi do tipo caso-controle, estando em acordo com os achados de Hernández et al. (2016).

##### *7.3.1.1 Relatos de caso*

No que diz respeito ao desenho, o predomínio de estudos descritivos do tipo relato de caso pode estar relacionado tanto às menores dificuldades técnicas e operacionais para o desenvolvimento dos mesmos se comparado aos outros desenhos metodológicos quanto ao

fato de que as crescentes intoxicações por agrotóxicos têm levado ao aumento no registro de eventos relativamente pouco frequentes ou tradicionalmente não atribuíveis a estes produtos. Em relação ao relato de caso excluído do corpus da pesquisa, apesar da presença de manifestações extrapiramidais como rigidez em cano de chumbo e discinesias (OCHI et al., 1995), o fato do paciente possuir doença neurológica pregressa implicava em viés do estudo, uma vez que manifestações psiquiátricas podem acelerar sintomas e predispor síndromes neurolépticas.

A descrição dos casos incluiu idade, sexo, história clínica, comorbidades e desfecho de interesse.

O predomínio de casos de tentativa de suicídio deve-se ao fato de que estes eventos geralmente expõem as pessoas a elevadas doses, provocando um quadro colinérgico agudo severo, que necessita de cuidados imediatos. Em casos de exposições crônicas, ocupacionais ou ambientais, as manifestações tentam a ser em baixas doses e ao longo da vida, não desencadeando um quadro agudo grave o suficiente que leve o paciente a procurar atenção médica, ou então provocando manifestações crônicas que não levam o paciente a buscar os serviços de urgência e emergência ou ainda não levando os pacientes e profissionais de saúde a suspeitarem da relação entre os sintomas e a exposição aos agrotóxicos, implicando em subregistro significativo dos casos (PRADO DE MELLO JORGE et al., 2010).

Em uma análise epidemiológica dos casos de suicídio no Brasil no período de 1980 a 2006 identificou-se que quando o envenenamento foi o método de suicídio utilizado, 41,5% dos casos aconteceram por meio do uso de agrotóxicos (MARCOS et al., 2009). Ao analisar o crescimento alarmante dos casos de suicídio entre os anos de 1990 a 1994 nas cidades produtoras de tabaco no Brasil, um estudo revelou que as altas taxas poderiam estar relacionadas ao elevado uso e disponibilidade de agrotóxicos organofosforados (CSILLAG, 1996). Em um estudo sobre a epidemiologia dos suicídios no mundo, estimou-se que de 60% a 90% das mortes autoprovocadas ocorridas na China, na Malásia, no Sri Lanka e em Trinidad e Tobago foram cometidas com o uso de agrotóxicos (BERTOLOTE; FLEISCHMANN, 2002).

Em relação à idade e ao sexo, houve um predomínio de casos entre adolescentes e adultos jovens, de até 39 anos (64,86%) e em pacientes do sexo feminino (61,16%), corroborando os achados de outros autores (MALASPINA; ZINILISE; BUENO, 2011; MEDEIROS; MEDEIROS; SILVA, 2014; SANTOS et al., 2013).

Em relação ao desfecho, os relatos foram subdivididos entre aqueles em que houve a constatação de transtornos parkinsonianos (83,78%) e aqueles onde houve a observação de

manifestações extrapiramidais, porém não foi possível estabelecer um conjunto mínimo de sinais indicativos de parkinsonismo, que seriam a manifestação de ao menos dois dos quatro sinais cardinais do problema (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural).

Os estudos do tipo relato de caso apresentam-se como uma importante fonte de hipótese de risco, relacionam a teoria à prática e podem ser o alarme inicial para efeitos não observados em ensaios com animais e humanos. A principal limitação deste desenho está relacionado ao alto grau de seleção dos indivíduos observados e dificuldade de generalização dos resultados (OLIVEIRA; COCA VELARDE; MOREIRA DE SÁ, 2015). Ainda, o relato de caso é o estudo que possui maior potencial para diminuir o hiato considerável que existe entre a pesquisa empírica e a prática clínica (SERRALTA; NUNES; EIZIRIK, 2011).

#### *7.3.1.2 Transversais*

O estudo transversal determina simultaneamente o fator de interesse e o desfecho de investigação em uma população bem definida, sendo utilizado para avaliar se existe relação entre as variáveis, gerando hipóteses de associação. Em relação ao desfecho estudado, o único estudo transversal identificado na literatura apontou manifestações extrapiramidais em uma população rural exposta a agrotóxicos após exclusão de outras causas que poderiam implicar em viés do estudo (NORKAEW et al., 2015), corroborando com os transtornos parkinsonianos pós exposição a agrotóxicos descritos em outros estudos (TANNER et al., 2011).

Entretanto, o estudo apresentou importantes limitações, uma vez que não foi capaz de determinar se havia exposição simultânea a outros compostos, tampouco a duração e frequência da exposição, além de usar uma população muito pequena e de usar questionário para identificação das manifestações clínicas, sem ter o diagnóstico confirmado por um especialista, enfraquecendo a hipótese de associação estabelecida se o estudo for analisado isoladamente.

#### *7.3.1.3 Longitudinais*

Foi identificado um estudo observacional do tipo longitudinal na presente revisão. Neste estudo foram realizadas duas observações em diferentes momentos, sendo o período de *follow-up* marcado por uma coleta após um período de exposição ocupacional sistemática aos

organofosforados e um período em que os trabalhadores não estavam ocupacionalmente expostos aos agrotóxicos em questão.

Neste estudo foram realizadas avaliações clínicas e laboratoriais em uma amostra de 37 trabalhadores envolvidos no cultivo do tabaco no sul do Brasil (SALVI et al., 2003). Na ocasião da segunda coleta houve uma perda de 10 trabalhadores, comum nesse tipo de estudo.

A avaliação clínica foi realizada por dois psiquiatras treinados, reduzindo a chance de erros no diagnóstico dos sintomas psiquiátricos e de parkinsonismo. O monitoramento da AChE realizado serviu para reforçar a potencial exposição a organofosforados, embora a inibição da referida enzima não possua relação direta com os desfechos estudados e possua importantes limitações, já discutidas nesta revisão. Alguns dos potenciais fatores de confusão foram trabalhados a partir da coleta de dados demográficos e da história de exposição dos trabalhadores.

A principal limitação do estudo está relacionada ao fato de que não é possível atribuir os efeitos observados a nenhum agrotóxico organofosforado em particular; de fato, também não é possível excluir a influência de outros agrotóxicos e demais xenobióticos, fator que representa uma importante limitação do referido estudo. Outra limitação refere-se ao fato de que o estudo não explicitou como foi realizada a definição e cálculo da amostra e ao viés de memória por parte dos trabalhadores na ocasião da coleta da história de exposição.

Destaca-se que neste estudo, manifestações extrapiramidais clinicamente significantes foram observadas nos dois períodos avaliados, indicando a ocorrência de manifestações extrapiramidais clinicamente significantes mesmo três meses após cessada a exposição aos agrotóxicos organofosforados. Importante destacar que a observação de sintomas psiquiátricos nos dois momentos de avaliação reforçam os achados de neurotoxicidade observados em indivíduos expostos a agrotóxicos organofosforados. A frequência de transtornos parkinsonianos observada deu-se em níveis claramente elevados para uma população com idade inferior a 60 anos. O fato de tais efeitos serem observados mesmo após cessada a exposição reforça a tese de dano residual permanente.

#### *7.3.1.4 Caso-controle de base populacional*

Um estudo caso-controle é um estudo observacional realizado para determinar se uma exposição está associada a um desfecho, sendo determinante para a qualidade da investigação a correta definição de casos e a seleção dos grupos controle (OLIVEIRA; COCA VELARDE; MOREIRA DE SÁ, 2015).

Em todos os estudos identificados os investigadores definiram explicitamente os critérios para o diagnóstico de caso e os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção. Em todos os estudos os casos foram selecionados a partir de diferentes coortes populacionais em seguimento para o estudo da doença de Parkinson. O método para estabelecer o diagnóstico foi preciso em todos os estudos, envolvendo a confirmação do diagnóstico estabelecido por um especialista (neurologista, especialista em distúrbios do movimento), sendo adotado como critério a presença de ao menos dois dos quatro sinais cardinais da doença de Parkinson. Não foi reportada a mensuração dos níveis de exposição em três estudos (DAS et al., 2011a; FIRESTONE et al., 2005; WANG et al., 2014).

Em todos os estudos os investigadores definiram os fatores de confusão na fase de concepção e realizaram o pareamento segundo variáveis como sexo, idade, educação, e histórico familiar de doença de Parkinson. Em cinco estudos foi explicitada a informação de que o grupo controle era proveniente da mesma área dos casos, informação não trazida de forma clara apenas o estudo conduzido por Firestone et al. (2005), que reportaram apenas que os controles eram originários da mesma localização clínica. Diferente dos outros estudos, Firestone et al. (2005) examinaram uma população predominantemente urbana, não exposta particularmente a agrotóxicos, o que pode representar uma limitação importante do estudo considerando seu objetivo.

Observou-se que todos os artigos descreveram o cálculo do tamanho da amostra, a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e indicaram o uso do termo de consentimento livre e esclarecido, elementos estes integrantes da avaliação da qualidade metodológica que impõem qualidade e credibilidade às publicações (VERHAGEN et al., 1998).

De uma forma geral os estudos assumiram abordagens bastante conservadoras considerando as incertezas inerentes à pesquisa, de modo a aumentar a especificidade da avaliação de exposição. Nesse sentido, Wang et al. (2014) consideraram os participantes expostos a um determinado agrotóxico apenas se a exposição ambiental atribuída ao mesmo fosse igual ou superior ao valor médio da exposição dos controles. Já Firestone et al. (2005) consideraram o participante como exposto se o primeiro e o último ano da exposição fossem reportados, e respostas negativas e incompletas foram consideradas como “não expostos”. Para evitar a inclusão de exposições após o início da doença, quando sinais sub-clínicos poderiam afetar a chance de exposição interferindo na mobilidade dos casos, as exposições nos cinco anos anteriores à entrevista foram descontadas nos grupos experimental e controle.

O estudo de Firestone et al. (2005) utilizou a entrevista como método de coleta dos dados relativos aos agrotóxicos a que os sujeitos estavam expostos, período e frequência de

exposição, se havia exposição ocupacional e ou ambiental (residência) e fonte de água utilizada para consumo (bebida). Das et al. (2011) utilizaram a mesma estratégia para coletar dados relativos à ocupação, fonte de água utilizada para consumo (bebida), contato com toxinas (agrotóxicos, fertilizantes, metais pesados, solventes e outros químicos), história familiar de tremor ou doença de Parkinson, vício em drogas, intoxicações agudas e histórico pregresso de infecção no SNC/encefalite, acidente vascular cerebral e ou traumatismo craniano. Em ambos os estudos, o uso de entrevistas ou questionários para verificar o status de exposição prévio pode levar a vieses de memória, reduzindo a confiabilidade das informações.

Os demais estudos de Gatto et al. (2009), Manthripragada et al. (2010), Lee et al. (2013), Wang et al. (2014) e Narayan et al. (2013) utilizaram um sistema de informações geográficas para estimar a exposição aos agrotóxicos, que combina os registros oficiais do estado referente ao uso de agrotóxicos (contendo informações sobre a localização e data de cada aplicação, o ingrediente ativo utilizado, o volume empregado, o método de aplicação, o tipo de cultura e o tamanho da área aplicada) a mapas de uso das terras e ao georeferenciamento das localizações das residências. Entrevistas foram realizadas para coletar informações relacionadas ao histórico de moradia dos mesmos (onde morou, durante quanto tempo).

A exposição residencial era então estimada para cada participante usando o histórico de moradia associado ao sistema de georeferenciamento, havendo o cálculo de uma média pontual de exposição média pontual para participante, considerando um raio de 500 metros da exposição de cada residência e o volume de agrotóxicos aplicados por ano e dando pesos diferentes de acordo com o tamanho da área aplicada. Para cada participante foi calculada separadamente a média de exposição para cada ingrediente ativo, bem como a média geral para o grupo dos organofosforados. Esta estratégia auxilia na precisão das informações e reduz significativamente o viés de memória, aumentando a confiabilidade dos estudos.

O modelo de georeferenciamento utilizado para identificação das fontes de água, locais de aplicação, endereço residencial e local de trabalho da população estudada fornece um indicador válido e de alta qualidade da exposição passiva a agrotóxicos (GATTO et al., 2009).

Apesar deste sistema reduzir vieses dos estudos e trazer informações bastante precisas e uniformes, o que confere qualidade às investigações realizadas, o mesmo apresenta limitações por não considerar as exposições a misturas, os efeitos sinérgicos, aditivos ou mesmo a outros químicos como metais pesados e fertilizantes. Ainda, toda a concepção do

sistema baseia-se na fidedignidade das informações prestadas pelo registro oficial de dados do estado, e não considera potenciais exposições a ingredientes ativos aplicados sem haver registro oficial da informação ou aplicados de forma clandestina.

Todos os estudos forneceram informações sobre o risco relativo (razão de chances) e ou significância estatística do desfecho estudado, e em seu conjunto sugeriram relações causais importantes.

Os estudos de caso-controle de base populacional refletem em alguma medida o real ambiente de exposição dos grupos populacionais em relação à exposição e ao desfecho estudado.

#### *7.3.1.5 Estudos experimentais*

Em todos os estudos experimentais identificados na literatura estudada foram encontradas associações positivas entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e o desfecho estudado. Foram utilizadas cultura de células, ratos de diferentes linhagens e nematódeos em experimentos que forneceram evidências de dano a neurônios dopaminérgicos, neuroinflamação, indução de estresse oxidativo, alteração da expressão gênica e de manifestações extrapiramidais pós exposição a agrotóxicos organofosforados, estabelecendo-se um forte nível de evidência.

Todos os estudos foram conduzidos seguindo práticas adequadas para os animais utilizados, que tiveram suas necessidades de transporte, alojamento, condições ambientais, nutrição e cuidados veterinários atendidas, sendo todos de procedência controlada. Os animais foram submetidos à analgesia sempre que os experimentos poderiam potencialmente causar dor e ou desconforto, a duração dos experimentos foi conduzida somente pelo tempo necessário para avaliação dos desfechos desejados, o número de animais foi reduzido ao mínimo necessário e foi disponibilizado cuidado de qualidade aos animais, sendo evitado o uso de animais quando possível (remanejamento para cultura de células) e o uso de espécies filogeneticamente inferiores, como vermes, que possuem menor capacidade de sentir dor (PORTER, 1992).

Importa destacar que os testes realizados nos estudos experimentais avaliados não possuem correspondência com os atualmente preconizados nas avaliações de risco, não sendo indicados pela ANVISA para avaliação toxicológica de agrotóxicos. De fato, os testes exigidos para avaliação dos efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos são realizados somente em casos específicos segundo a legislação vigente. Os estudos toxicológicos devem ser realizados

de acordo com diretrizes publicadas em referências internacionais existentes, como as da Organização para a Cooperação Econômica e o Desenvolvimento (OECD), de modo que os protocolos não são adequados para desordens neurodegenerativas. Desse modo, os testes realizados pela indústria são limitados e sequer permitem a identificação de agravos como transtornos parkinsonianos.

### 7.3.2 Relação entre transtornos extrapiramidais e agrotóxicos organofosforados

#### 7.3.2.1 *Ingredientes ativos e exposições*

Dos vinte (20) organofosforados positivamente relacionados a alterações extrapiramidais nos estudos avaliados, em 75% dos agentes identificados havia a presença de ao menos um átomo de enxofre (S), independentemente da posição, estando a maioria ligado ao fósforo por dupla ligação. Apesar dos organofosforados serem habitualmente usados na forma de fosforotioatos devido a maior estabilidade dos mesmos (SOGORB; VILANOVA, 2011), Narayan et al. (2013) encontraram uma maior associação dos transtornos extrapiramidais à exposição a fosforotioatos, observando que o uso frequente de agrotóxicos desta classe quase dobrava o *odds ratio* para a doença de Parkinson.

Em parte dos relatos de caso não foi possível discriminar especificamente qual o agente responsável pelos efeitos, havendo apenas a indicação de que se tratava de exposição a organofosforado.

Os inseticidas fosforotioatos geralmente são potentes agentes fosforilantes e inibidores da enzima acetilcolinesterase, sendo, em geral, mais ativos química e bioquimicamente que ésteres fosfato (SANTOS et al., 2007). Apesar da maioria dos inseticidas ser mais tóxico em sua forma original, os fosforotioatos são inibidores pouco potentes da AChE, sendo necessária sua bioativação por meio de dessulfuração oxidativa. Os metabólitos originados, chamados oxon, possuem uma ligação P=O e são inibidores muito mais potentes que o composto parental (TANG; ROSE; CHAMBERS, 2006). O paraoxon e o clorpirifós-oxon são inibidores aproximadamente mil vezes mais potentes que a parationa e o clorpirifós, enquanto que o malaoxon é cerca de 61 vezes mais tóxico que o malation (AGÊNCIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL, 2009). Desse modo, a forma oxon é a principal responsável pela intoxicação aguda, o que pode explicar, ao menos em parte, a severidade da crise colinérgica observada nos relatos de caso em que houve a exposição a fosforotioatos.

Adicionalmente, dados obtidos a partir de estudos *in vitro* revelam que estes oxons são capazes de desregular separadamente a proliferação e diferenciação celular e a apoptose, assim como a proliferação e diferenciação de células gliais, estando alguns destes mecanismos implicados na patogênese da doença de Parkinson (BALTAZAR et al., 2014).

Algumas propriedades farmacocinéticas dos xenobióticos influenciam sua toxicidade, auxiliando na compreensão de seus efeitos sobre a saúde. Em relação à lipofilidade, sabe-se que compostos mais lipofílicos possuem maior capacidade de transpor membranas e de se bioacumular no organismo, podendo alcançar concentrações significativas no tecido nervoso e em outros tecidos ricos em lipídios, exercendo seus efeitos tóxicos por mais tempo. O índice mais usado para indicar o potencial de bioacumulação é o coeficiente de partição octanol-água ( $\text{Log } K_{ow}$ ). Essa constante é uma medida lipofílica das moléculas e indica que quanto maior esse valor, mais hidrofóbica, e vice-versa (BOWMAN; SANS, 1983; MACHATHA; YALKOWSKY, 2005; SANGSTER, 1989). Agrotóxicos com valores de  $\text{Log } K_{ow}$  elevados ( $>4,0$ ) tendem a se acumular nos materiais lipídicos, assim como na fração orgânica do solo, apresentando baixa mobilidade. Agrotóxicos hidrofílicos geralmente apresentam valores de  $\text{Log } K_{ow}$  baixos ( $<1,0$ ), sendo mais solúveis em água, apresentando baixa sorção ao solo e sedimento e baixa concentração em animais aquáticos (LAVORENTI; PRATA; REGITANO, 2003; MONTGOMERY, 2000). Destaca-se que as formas oxon são menos lipofílicas que os compostos parentais.

Com base no  $\text{Log}_{kow}$ , compostos como merfós clorpirifós, dissulfoton, fentiona e parationa apresentam elevado potencial de bioacumulação. A elevada solubilidade lipídica de certos compostos organofosforados e sua acumulação no sistema nervoso central devem ser consideradas como fatores significantes para a ocorrência tardia de manifestações extrapiramidais (SENANAYAKE; SANMUGANATHAN, 1995). Já organofosforados como o acefato, demeton-S-metilsulfato, dimetoato, etefom, metamidofós e monocrotofós não sofrem bioacumulação.

No que se refere à relação entre o peso molecular e a absorção, tem-se que quanto maior o peso molecular de uma substância ( $>500\text{g/mol}$ ) menor será a sua absorção pelo organismo, e vice versa (BOS; MEINARDI, 2000). Como todos os ativos identificados apresentam um peso molecular relativamente baixo, é possível inferir que esses produtos sejam facilmente absorvidos pelos tecidos. Este achado é bastante significativo, especialmente se associado ao potencial de bioacumulação identificado para a maioria dos compostos identificados, uma vez que se relaciona diretamente com a capacidade de penetração destes no organismo, particularmente no tecido nervoso, desencadeando efeitos tóxicos.

Em relação ao local de exposição, foram encontradas associações com razão de chances aumentada para doença de Parkinson tanto em exposições ambientais quanto ocupacionais, particularmente para indivíduos residentes em área rural (FIRESTONE et al., 2005; GATTO et al., 2009; LEE et al., 2013; MANTHRIPRAGADA et al., 2010; NARAYAN et al., 2013; WANG et al., 2014). Esses achados são corroborados por outros estudos que evidenciaram a associação entre a exposição a agrotóxicos e danos à saúde, apontando que tanto em exposições ambientais quanto ocupacionais há um risco aumentado de desenvolvimento de agravos, agudos ou crônicos (ESKENAZI; BRADMAN; CASTORINA, 1999; KAMEL; HOPPIN, 2004; KIM; KO; LEE, 2013; ROTHLEIN et al., 2006; SALDANA et al., 2007; YE et al., 2013).

Para as exposições ambientais, apenas um dos estudos que compuseram o corpus desta pesquisa identificou uma menor chance de desenvolvimento de Parkinson em exposições residenciais. Apesar de Firestone et al. (2005) terem identificado uma chance maior de ocorrência de Parkinson em indivíduos ocupacionalmente expostos a organofosforados em geral, assim como à parationa, ao diazinon e ao malation, os autores identificaram que a exposição residencial a agrotóxicos organofosforados poderia ser considerada como um fator de “proteção” para o agravo estudado. Entretanto, deve-se considerar que, conforme já apontado pela presente análise, diferentemente dos outros estudos, Firestone et al. (2005) examinaram uma população predominantemente urbana, não exposta a nenhum agrotóxico em particular, o que pode ter de alguma forma interferido nos resultados.

Ainda em relação às exposições ambientais, todos os três estudos de caso de base populacional que analisaram o consumo de água de poço para consumo humano, particularmente em áreas rurais (DAS et al., 2011a; FIRESTONE et al., 2005; GATTO et al., 2009) identificaram que a ingestão de água de poço em áreas rurais estava positivamente associada a uma maior chance de desenvolvimento da doença de Parkinson, apontando uma provável contaminação das fontes de água subterrâneas por agrotóxicos. Nestes estudos foi possível estabelecer uma correlação entre a doença e a exposição ao clorpirifós, dimetoato, diazinon parationa e malation, todos compostos tiosforados, além do grupo dos organofosforados em geral.

Em relação ao estudo de Gatto et al. (2009), diferentemente de outros estudos, a avaliação do tipo de fonte de água não foi auto-reportada e sim baseada em um sistema de informação geográfica, reduzindo o risco de vieses. Outra fortaleza está na população selecionada, que é apenas rural (controle e caso). Adicionalmente, a população de estudo era consideravelmente grande, diferente da maioria dos estudos do gênero. Adicionalmente,

foram determinados níveis de exposição segundo cada agrotóxico potencialmente presente na água, sendo utilizado o modelo de informação geográfica para determinar qual agente poderia potencialmente contaminar a água de poço de cada residência, informação que foi cruzada com propriedades físico-químicas dos compostos para identificar aqueles com maior probabilidade de contaminar as águas de poço.

O fato do *odds* do paraquat em relação à ocorrência de parkinsonismo não ser estatisticamente significativo nos estudos de Firestone et al. (2005) e Gatto et al. (2009) pode estar relacionado às suas propriedades físico-químicas, como sua menor solubilidade em água e elevada adsorção, tornando-o menos provável a contaminação de águas subterrâneas pelo mesmo em comparação aos organofosforados (GATTO et al., 2009).

Outros autores também evidenciaram a água de poço como uma importante fonte de exposição aos agrotóxicos de diferentes classes, incluindo organofosforados, particularmente em áreas agrícolas (DORES et al., 2008; JAIPÉAM et al., 2009; JAYASUMANA et al., 2015; SCHIPPER; VISSERS; VAN DER LINDEN, 2008; SHAKERKHATIBI et al., 2014), estando esses achados de acordo com o evidenciado pelo presente estudo.

Em relação às exposições ocupacionais, diversos estudos apontam um risco diferenciado para trabalhadores, considerando que estes estão sujeitos a exposições rotineiramente, identificando que há risco aumentado para a manifestação de diversas patologias, independente da dose (ROTHLEIN et al., 2006; YE et al., 2013).

Cabe destacar que o maior risco de exposição dos trabalhadores não é eliminado pelo simples uso de equipamentos de proteção individual (EPI), havendo estudos que indicam sua baixa eficiência, permitindo contato com os agrotóxicos, inclusive nos procedimentos de vestir e despir as vestimentas, bem como durante o processo de limpeza dos mesmos (GARRIGOU; BALDI; DUBUC, 2008; LEME et al., 2014; VEIGA et al., 2007). Do mesmo modo, os agrotóxicos podem interagir com os EPI em escala molecular, implicando na absorção das moléculas do produto pelo EPI, seguida pela difusão e dessorção das moléculas no material (GARRIGOU; BALDI; DUBUC, 2008). Outra limitação relaciona-se ao fato de que grande parte dos EPI é projetada para proteger contra agentes isolados, ignorando os potenciais efeitos sinérgicos dos compostos (VEIGA et al., 2007).

A coorte prospectiva avaliada por Ascherio et al. (2006), cujos resultados apontaram uma incidência 70% maior da doença de Parkinson no grupo dos expostos a agrotóxicos em comparação aos não expostos (RR = 1,7; IC 95% 1,2-2,3; p = 0,002) sugere um risco aumentado para trabalhadores agrícolas, considerando-se a elevada proporção de agricultores incluídos no estudo (76%). No que se refere especificamente à exposição ocupacional a

agrotóxicos organofosforados e o Parkinson, foi observada uma associação positiva tanto aos compostos fosforados em geral (FIRESTONE et al., 2005; NARAYAN et al., 2013; SALVI et al., 2003) quanto a agentes específicos, sendo o clorpirifós o ativo mais frequentemente implicado (FIRESTONE et al., 2005; GATTO et al., 2009; LEE et al., 2013; MANTHRIPRAGADA et al., 2010; NARAYAN et al., 2013; WANG et al., 2014).

Assim, tem-se que a exposição ambiental a organofosforados associada à exposição ocupacional parece ser especialmente importante, sugerindo que exposições em múltiplos ambientes podem resultar em maiores níveis de exposição individuais (WANG et al., 2014).

Considerando as exposições ocupacionais e ambientais e o risco de desenvolvimento de transtornos extrapiramidais, alguns organofosforados merecem especial atenção pelo fato de, além de serem empregados em atividades agrícolas, podem ser também utilizados em ações de saúde pública para o controle vetorial. O malation é o principal exemplo desse caso, sendo utilizado por meio de aplicações a ultra-baixo volume (UBV), conhecidas como “fumacê” (BRASIL, 2014). Tanto a população exposta quanto os trabalhadores que aplicam esses produtos se expõem a estes compostos, representando risco para a saúde humana.

A situação tornou-se ainda mais grave diante da possibilidade de pulverização aérea do malation, juntamente com outros ingredientes ativos de agrotóxicos, proposta do Projeto de Lei (PL) n. 63/2016, da Assembleia Legislativa de São Paulo (SÃO PAULO, 2016), e do Projeto de Lei de Conversão 09/2016 da Medida Provisória 712/2016. Estes PL pretendem autorizar a pulverização aérea de inseticidas contra o *Aedes aegypti*, a fim de eliminar os focos do mosquito e atingir áreas nos fundos das propriedades, terrenos baldios com muro e pontos de banhado além de áreas de águas paradas afastadas das vias públicas. Prioriza-se assim a potência do veneno contra os insetos, desconsiderando o perigo aos seres humanos. Sobre a pulverização aérea de inseticidas em ações de Saúde Pública, a Associação Brasileira de Saúde Coletiva aponta que:

A pulverização aérea para controle de vetores apresenta potencial ainda maior de causar danos sobre a saúde, o ambiente e a economia local e nacional. Isso porque o volume será pulverizado diretamente sobre regiões habitadas, atingindo residências, escolas, creches, hospitais, clubes de esporte, feiras, comércio de rua e ambientes naturais, meios aquáticos como lagos e lagoas, além de centrais de fornecimento de água para consumo humano. Atingirá ainda, indistintamente, pessoas em trânsito, incluindo aquelas mais vulneráveis como crianças de colo, gestantes, idosos, moradores de rua e imunossuprimidos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA, 2016).

O MS emitiu uma Nota Técnica posicionando-se contrária a pulverização aérea para o controle de vetores em ações de Saúde Pública, mesmo em situações emergenciais,

destacando os riscos associados à exposição da população aos agrotóxicos, particularmente os mais vulneráveis como idosos, crianças, gestantes, lactantes, doentes e outros; a potencial contaminação de corpos hídricos, alimentos e produções orgânicas; o desequilíbrio ecológico causado pela falta de especificidade dos inseticidas; a deriva do produto; as discussões relacionadas à ineficiência do controle químico do mosquito e a potencial indução de resistência aos agrotóxicos (BRASIL, 2016b, 2016c).

A lixiviação do malation, seus metabólitos e produtos de degradação após o uso do fumacê ou de uma potencial pulverização aérea ganham importância em função das propriedades físico-químicas destes compostos, conforme apontado. Existe a possibilidade de que estes compostos sejam levados para áreas distantes do sítio alvo, particularmente durante os períodos chuvosos, tornando estas áreas mais sujeitas à contaminação ambiental e, conseqüentemente, favorecendo a exposição humana.

Os achados sistematizados no presente estudo evidenciaram, de modo geral, danos ao sistema nervoso e alterações na expressão gênica tanto em doses elevadas quanto em baixas doses. O estudo de Lukaszewicz-Hussain (2008) destaca-se por demonstrar experimentalmente que a intoxicação por agrotóxicos organofosforados provocou estresse oxidativo no cérebro em doses duas vezes inferiores ao LOAEL estabelecido. Os danos provocados por exposições a baixas doses são particularmente relevantes durante o período neonatal e pós-neonatal, uma vez que há um grande conjunto de evidências disponíveis na literatura (estudos epidemiológicos e experimentais) apontando que a neurotoxicidade pode ser induzida durante períodos críticos do desenvolvimento em níveis extremamente baixos de agrotóxicos, em especial o clorpirifós, em doses muito inferiores àquelas reconhecidas por causar efeitos em adultos (BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008; QIAO et al., 2003).

Também foi evidenciado na presente revisão sistemática que a exposição aguda a agrotóxicos como o clorpirifós e o diazinon durante o período de desenvolvimento fetal pode induzir alterações relacionadas ao surgimento da doença de Parkinson (SLOTKIN; SEIDLER, 2011).

Em relação à exposição entre agrotóxicos durante o período neonatal e alterações no sistema nigroestriatal dopaminérgico, um estudo experimental realizado em 2004 apontou que a exposição de filhotes de ratos ao maneb nos primeiros oito dias após o nascimento provocou reduções significativas na atividade locomotora (95%), bem como alterações na neuroquímica estriatal em machos, tendo sido documentada a perda seletiva de neurônios dopaminérgicos (BARLOW et al., 2004). Em outro estudo, a exposição pós-natal ao maneb e ao paraquat

provocou a perda de neurônios dopaminérgicos, assim como aumento a suscetibilidade aos efeitos destes agentes na vida adulta (aumento marcante na morte de neurônios dopaminérgicos). Estes achados demonstraram que a neurotoxicidade produzida durante os períodos em que o cérebro imaturo é mais vulnerável à ação tóxica de xenobióticos pode se revelar tardiamente, levando a uma neurotoxicidade cumulativa ao longo da vida (CORY-SLECHTA et al., 2005). Adicionalmente, uma maior prevalência em indivíduos do sexo masculino foi observada por Baldereschi et al. (2000).

Apesar da presente revisão não ter identificado nenhum estudo epidemiológico avaliando a exposição a organofosforados durante períodos críticos para o desenvolvimento e alterações relacionadas às manifestações extrapiramidais, a indução de efeitos relacionados à exposição ao clorpirifós durante período neonatal foi avaliada em uma coorte realizada por Berkowitz et al. (2004). Neste estudo, identificou-se que a exposição materna ao clorpirifós afetou o neurodesenvolvimento dos filhos, estando associado à redução da circunferência do crânio das crianças em cujas mães foram detectados baixos níveis de PON1, sendo este um efeito preditivo de déficit de habilidades cognitivas. Outra coorte indicou que a exposição ao clorpirifós durante o período pré-natal afetou negativamente o crescimento fetal e que exposições ao diazinon podem ter contribuído com os efeitos observados. Os autores observaram uma significativa redução de peso ao nascer ( $p = 0,03$ ) e de tamanho ( $p = 0,04$ ) em exposições ao clorpirifós, assim como no caso de exposições combinadas aos dois agentes (redução de peso e tamanho;  $p < 0,05$ ) (WHYATT et al., 2004). Esses achados evidenciam o potencial desses compostos em afetar o cérebro durante o período neonatal, afetando adversamente o crescimento e a maturação neurocomportamental.

A observação de efeitos em baixas doses, particularmente durante períodos críticos do desenvolvimento, reforça a tese de que a linearidade estabelecida para a relação dose-efeito precisa ser debatida, uma vez que estudos apontam que a mesma não se aplica para todos os efeitos decorrentes da exposição a agrotóxicos. É importante considerar que, além das exposições a baixas doses, as exposições a misturas podem provocar efeitos sinérgicos ou aditivos (FRIEDRICH, 2013), induzindo neurotoxicidade mesmo em baixas doses (BJØRLING-POULSEN; ANDERSEN; GRANDJEAN, 2008). As interações toxicológicas envolvendo a mistura de baixas doses de inseticidas foram estudadas por Taillebois e Thany (2016), que evidenciaram efeitos sinérgicos e aditivos após a administração de diferentes doses e combinações de aceramiprid, clorpirifós, deltametrina e fipronil (TAILLEBOIS; THANY, 2016).

### 7.3.2.2 Mecanismos de toxicidade e evidências epidemiológicas

Os estudos experimentais identificaram que a exposição a agrotóxicos organofosforados provocou o aumento da atividade de enzimas antioxidantes, a produção de ROS, redução do conteúdo lipídico, ativação de células fagocitárias e imunitárias do SNC (microglia), alteração na atividade de enzimas relacionadas à glutatona (GSH, GPx, GR), aumento na expressão de enzimas precursoras da formação de ROS (NADPH), disfunção na função respiratória mitocondrial, aumento na produção de proteínas relacionadas à doença de Parkinson (da  $\alpha$ -sinucleína), redução da viabilidade celular, apoptose celular, alterações morfológicas, degeneração de neurônios dopaminérgicos, redução do conteúdo de dopamina, além da alteração na expressão de genes relacionados à doença de Parkinson. Ainda, houve a constatação de que a exposição a agente organofosforado provocou alteração na taxa de locomoção (ALI; RAJINI, 2012; BINUKUMAR; BAL; GILL, 2011; JADIYA; NAZIR, 2012; LEE et al., 2012; LUKASZEWICZ-HUSSAIN, 2008; SLOTKIN; SEIDLER, 2011). Todos esses achados estão intimamente relacionados à ocorrência de transtornos extrapiramidais.

Em relação às alterações da atividade de enzimas relacionadas à glutatona descritas por Lukaszewicz-Hussain (2008), resultados semelhantes foram encontrados em estudos realizados para avaliar os níveis de GSH em pássaros expostos a piretroides (EZEJI et al., 2012), bem como em peixes expostos a carbamato e piretroide, estando o aumento neste último caso associado a exposições crônicas (HERNÁNDEZ-MORENO et al., 2010). Existem evidências sugestivas de que na doença de Parkinson a dopamina é oxidada, produzindo dopamina quinona, que é capaz de modificar covalentemente sulfidrilas de baixo peso molecular como a GSH, reduzindo a capacidade do cérebro de detoxificar ROS, o que pode contribuir com a perda neuronal (HWANG, 2013).

A dopamina quinona também pode modificar proteínas cujas disfunções estão relacionadas à patofisiologia da doença de Parkinson, como a  $\alpha$ -sinucleína (HWANG, 2013). Os achados de Jadiya e Nazir (2012) referentes ao aumento da agregação da  $\alpha$ -sinucleína são corroborados por outros estudos, que evidenciaram que a exposição ao paraquat e maneb provoca oligomerização e aumento nos níveis desta proteína, estando envolvida com a morte de neurônios dopaminérgicos e a doença de Parkinson (CHORFA et al., 2013; KUMAR; GANINI; MASON, 2016).

A metabolização da dopamina também pode levar à disfunção da mitocôndria, modulando a permeabilidade da membrana mitocondrial, alterando sua respiração e induzindo

a morte celular (BERMAN; HASTINGS, 1999; LEE et al., 2003). As alterações mitocondriais e a apoptose celular subsequente decorrentes da exposição ao clorpirifós foram observadas por Lee et al. (2012), sendo identificados resultados semelhantes em estudos experimentais realizados com o paraquat e a rotenona (CASTELLO; DRECHSEL; PATEL, 2007; JANG et al., 2015; TANNER et al., 2011). Destaca-se que a disfunção mitocondrial também é uma fonte de estresse oxidativo associada com a patogênese da doença de Parkinson (HWANG, 2013; TANNER et al., 2011).

A dopamina quinona pode sofrer uma modificação, levando à geração de superóxido e depleção de NADPH celular que, ao ser polimerizado, pode exacerbar o processo neurodegenerativo ao desencadear a neuroinflamação. Existem evidências de que a micróglia está envolvida no processo de morte celular provocada pela dopamina quinona modificada (ZECCA et al., 2008). Estas alterações descritas na doença de Parkinson foram encontradas no estudo de Binukumar, Bal e Gill (2011) após a exposição ao diclorvós, sendo também registradas após a exposição a baixas concentrações de rotenona, induzindo a degeneração seletiva de neurônios dopaminérgicos (GAO et al., 2003). A neuroinflamação crônica é controlada primariamente pela micróglia, estando associada à perda neuronal. Quando há exposição a agentes tóxicos a micróglia é ativada, liberando radicais livres que contribuem com o estresse oxidativo. A ativação crônica ou exacerbada da micróglia leva a uma resposta neuroinflamatória exagerada, induzindo um processo cíclico de neurodegeneração (HWANG, 2013).

Os diferentes mecanismos de ação e cascatas de eventos reportados induzem, em última instância, a morte de neurônios dopaminérgicos, associados a desordens extrapiramidais como os transtornos parkinsonianos, notadamente a doença de Parkinson tais como os observados nos estudos de caso-controle e relatos de caso. Ainda, em diferentes relatos de caso a realização de ressonância magnética revelou alterações no cérebro relacionadas à deposição de ferro, conhecidas como sinal do “olho de tigre” (GOEL et al., 2006; NAKAMAGOE et al., 2009; PANDA; BALA; BHIRUD, 2014; SRINIVASAN et al., 2010; TOLEDO; BUSTAMANTE; CARTIER, 2010), que podem ter origem nos danos provocados aos neurônios dopaminérgicos, que contêm ferro (HWANG, 2013).

Ainda, a indução da expressão de genes relacionados à doença de Parkinson após a exposição ao diazinon no prosencéfalo e tronco cerebral ( $p < 0,0001$ ; 1 e 2 mg/kg) reportada por Slotkin e Seidler (2011) chama a atenção para o fato de que a doença de Parkinson pode ter um componente genético envolvendo mutações em determinados genes, que parecem

desencadear estresse oxidativo (ANDROUTSOPOULOS; KANAVOURAS; TSATSAKIS, 2011; HWANG, 2013).

Em relação à expressão gênica em humanos, diferentes estudos de caso-controle evidenciaram uma associação positiva entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e a ocorrência de Parkinson. Os achados indicaram que determinados polimorfismos na paraoxonase (PON1) implicaram em uma chance aumentada para o desenvolvimento da doença de Parkinson para organofosforados em geral, indicando que as variantes podem determinar maior suscetibilidade a estes compostos. Individualmente, foram implicados o clorpirifós, a parationa e o diazinon, tanto em níveis baixos quanto elevados e em exposições raras ou frequentes (LEE et al., 2013; MANTHRIPRAGADA et al., 2010; NARAYAN et al., 2013).

Tais resultados sugerem que o aumento na ocorrência da doença de Parkinson na população exposta aos organofosforados diazinon e clorpirifós está relacionado à presença de uma variante genética comum na PON1. Ambos os compostos, assim como seus análogos oxons são hidrolisados pela paraoxonase, enzima responsável pela detoxificação hepática de vários organofosforados (COSTA; FURLONG, 2002). Em geral, a evidência disponível na literatura aponta que alelos da PON1 associados à exposição a agrotóxicos contribuem para um aumento no risco de desenvolvimento da doença de Parkinson, sendo a hipótese mais aceita a de que as mutações nos genes provavelmente modificam a capacidade da PON1 de metabolizar neurotoxinas, levando à neurodegeneração (AKHMEDOVA; YAKIMOVSKY; SCHWARTZ, 2001; BENMOYAL-SEGAL et al., 2005). Lee et al. (2013) apontam que várias variantes funcionais da PON1 podem agir conjuntamente para modificar o risco de ocorrência da doença de Parkinson mediante exposições ambientais a agrotóxicos organofosforados.

Ao analisar a literatura, evidenciou-se que alguns estudos não encontraram associação entre a PON1 e a doença de Parkinson (CLARIMON et al., 2004; TSATSAKIS et al., 2011). Porém deve-se destacar que nestes estudos a amostra era pequena (pouco mais de 100 participantes), o que enfraquece as comparações estatísticas. Igualmente, em alguns casos os polimorfismos estudados foram diferentes dos estudados na presente revisão, o que pode indicar que nem todas as alterações na PON1 aumentam a suscetibilidade para o Parkinson. Destaca-se que nesses estudos não foi evidenciada a exposição dos indivíduos estudados a nenhum agrotóxico.

Entretanto, outros estudos encontraram associação positiva entre os polimorfismos na PON1 e a doença de Parkinson, tendo como diferencial o fato de que as populações estudadas

ou estavam expostas a agrotóxicos, incluindo organofosforados, ou eram provenientes de áreas em que a agricultura representa uma importante atividade econômica (BENMOYAL-SEGAL et al., 2005; FONG; CHENG; WU, 2005; KONDO, 1998; LEE et al., 2013; MANTHRIPRAGADA et al., 2010; NARAYAN et al., 2013; TSATSAKIS et al., 2011).

No estudo de Tsatsakis et al. (2011), apesar da prevalência da doença de Parkinson ser baixa na população estudada (população do estudo muito pequena), os autores encontraram que a exposição da população a agrotóxicos organoclorados e organofosforados estava positivamente associada a polimorfismos na PON1 (55M e 192M) e doenças como hepatite, podendo o dano ao referido órgão estar relacionado à metabolização hepática organofosforados (TSATSAKIS et al., 2011). Já Berkowitz et al. (2004) reportaram problemas que a exposição materna a níveis de clorpirifós afetou o neurodesenvolvimento de crianças, estando associado à redução da circunferência do crânio em filhos de mulheres em que foram detectados baixos níveis de PON1, responsável pela hidrólise do clorpirifós-oxon (BERKOWITZ et al., 2004).

No que se refere à exposição a agrotóxicos organofosforados e alterações da expressão de genes relacionados à doença de Parkinson, os achados dos estudos experimentais e de caso-controle previamente apresentados são reforçados pelo estudo de Bhatt, Elias e Mankodi (1999), que reportaram manifestações extrapiramidais em três pessoas da mesma família após a exposição a agrotóxicos organofosforados. Neste estudo, outras pessoas também foram ambientalmente expostas nas mesmas condições aos compostos, mas não desenvolveram desordens motoras, reforçando um possível componente genético familiar. A convergência de efeitos dos agrotóxicos organofosforados no mesmo grupo de genes confirma a ideia de que podem haver grupos populacionais específicos (portadores das variantes desses genes que conferem maior risco) que podem ser particularmente vulneráveis aos efeitos de agentes tóxicos, levando ao desenvolvimento de desordens neurodegenerativas (SLOTKIN; SEIDLER, 2011).

Mecanicamente, a associação entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e o desenvolvimento de doença de Parkinson pode ser relacionada à metabolização dos agrotóxicos a agentes mais tóxicos (ANDROUTSOPOULOS; KANAVOURAS; TSATSAKIS, 2011). Como resultado, portadores de determinados polimorfismos podem possuir defeitos hereditários ou provocados pela exposição a agentes tóxicos em períodos críticos do desenvolvimento, alterando ou impedindo a correta detoxificação de toxinas ambientais, fazendo com que estes indivíduos sejam potenciais candidatos à doença de Parkinson.

Além de avaliarem os mecanismos de ação tóxica, um dos estudos experimentais identificados analisou a ocorrência de manifestações típicas da doença de Parkinson em nematódeos (*C. elegans*). Ali e Rajini (2012) identificaram a redução estatisticamente significativa da taxa de locomoção ( $p < 0,0001$ ) e em concentrações muito inferiores que as utilizadas em estudos realizados com o composto utilizado como modelo padrão para induzir dano no sistema nigroestriatal dopaminérgico em estudos experimentais (MPTP).

Em um estudo experimental conduzido com ratos tratados com rotenona também foi observada uma redução na taxa de locomoção em decorrência da degeneração progressiva do sistema nigroestriatal dopaminérgico, envolvendo majoritariamente a região motora. Outras manifestações características da doença de Parkinson, como hipocinesia, movimentos instáveis, postura encurvada, rigidez severa e tremor de repouso foram observadas, mesmo após o término da infusão de rotenona (BETARBET et al., 2000). A redução da atividade motora também foi observada após tratamento com paraquat, maneb e a administração dos dois compostos associados, havendo o registro da morte seletiva de neurônios dopaminérgicos. Destaca-se que a administração do paraquat associado ao maneb e do paraquat isoladamente provocou uma neurotoxicidade dopaminérgica progressiva e irreversível (THIRUCHELVAM et al., 2003).

Os relatos de caso de pacientes intoxicados com agrotóxicos organofosforados permitiram a observação de desordens motoras características da degeneração nigroestriatal. Apesar dos relatos demonstrarem de forma geral que as desordens motoras são transitórias, houve a observação de um longo período de seguimento em diversos casos. Srinivasan et al. (2010) chamaram a atenção para um paciente ocupacionalmente exposto ao diclorvós (exposição crônica ao longo da vida) em que as manifestações extrapiramidais tornaram-se irreversíveis, levantando a hipótese de um dano neuronal irreversível, tese que encontra sustentação no estudo de Thiruchelvam et al. (2003).

A realização de ressonância magnética em alguns pacientes avaliados nos relatos de casos revelou anormalidades no sistema nigroestriatal e ou gânglios basais, reforçando os achados.

Nos relatos de caso a manifestação dos transtornos extrapiramidais ocorreu tardiamente, em geral uma semana após a intoxicação e precedido por quadro colinérgico severo, havendo em alguns casos o registro de síndrome intermediária. A AChE apresentou-se alterada em todos os casos em que houve dosagem da enzima, confirmando o quadro de intoxicação por organofosforados e estando em acordo com as evidências de estudos experimentais que realizaram o monitoramento nos níveis desta enzima (ALI; RAJINI, 2012),

fortalecendo a hipótese da associação entre a exposição ao agente químico e os sinais e sintomas clínicos apresentados. Em um caso houve a identificação de níveis elevados do composto implicado na corrente sanguínea do paciente (NAKAMAGOE et al., 2009), confirmando de forma definitiva a exposição.

Apesar de autores apontarem o baixo nível de evidência dos relatos de casos e série de casos (OLIVEIRA; COCA VELARDE; MOREIRA DE SÁ, 2015), seu uso associado aos estudos experimentais de caso controle, caso controle de base populacional e transversais fortalece a evidência da relação entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais.

Pode-se hipotetizar um possível papel das crises colinérgicas agudas e ou das exposições combinadas, especialmente durante períodos críticos para o desenvolvimento, e ou a presença de certas variantes genéticas na etiopatogenia da doença de Parkinson (MORETTO; COLOSIO, 2013).

Embora na maioria dos estudos a associação não tenha sido estatisticamente significativa, resultado semelhante ao encontrado em outras revisões (HERNÁNDEZ et al., 2016; KAMEL et al., 2004), o conjunto das evidências aponta que a relação entre a exposição aos agrotóxicos organofosforados e transtornos extrapiramidais, possui plausibilidade biológica, havendo estudos que indicam de forma consistente o dano ao sistema nigroestriatal e a morte seletiva de neurônios dopaminérgicos, implicados na patogênese dos transtornos parkinsonianos.

Em decorrência das múltiplas exposições a que a população está sujeita (agrotóxicos de uso agrícola e não agrícola, metais pesados, fertilizantes, domissanitários, outros poluentes ambientais), não foi possível atribuir com precisão os achados aos compostos estudados individualmente nos estudos de caso, transversais, longitudinais e de caso-controle. Entretanto, os estudos experimentais fortaleceram a conexão mecanística entre as exposições a agrotóxicos organofosforados e os transtornos extrapiramidais.

Além dos mecanismos de ação identificados, outros podem estar envolvidos na patogênese da doença. Apesar de nenhum dos estudos epidemiológicos identificados ter investigado se os mecanismos de ação evidenciados em estudos experimentais estavam envolvidos com o desfecho estudado, existem evidências que indicam que tais mecanismos estão envolvidos na patogênese da doença de Parkinson em humanos, fortalecendo uma potencial relação causal (BARTELS et al., 2010; BLUM-DEGEN et al., 1995; GERHARD et al., 2006; MCGEER et al., 1988; OUCHI et al., 2005).

## **7.4 Análise do marco legal do registro de agrotóxicos no Brasil**

### **7.4.1 Regulamentação, registro e reavaliação de agrotóxicos**

A importância de instrumentos legais para o controle de substâncias perigosas é indiscutível. Antes da publicação da lei nº 7.802, que trata da normatização do uso de agrotóxicos em vigência no Brasil, o Decreto nº 24.114, foi o responsável pela normatização do uso desses compostos no Brasil até o ano de 1989. O decreto nº 24.114 foi publicado em 1934, época em que os produtos organosintéticos, hoje largamente empregados, sequer eram utilizados como agrotóxicos (GARCIA et al., 2005). Na prática, isso implica dizer que novos produtos entraram no país e obtiveram seu registro ao longo de décadas sem que houvesse um dispositivo legal que considerasse suas possíveis repercussões sobre a saúde humana, tampouco sobre o ambiente.

Uma vez que registro era concedido sem que houvesse qualquer análise de potenciais efeitos sobre a saúde humana ou o ambiente, as formulações podem ter causado danos aos ecossistemas impossíveis de mensurar, e cujas repercussões podem ser observadas por décadas após a cessação do uso, a exemplo dos poluentes orgânicos persistentes (POP), a depender das condições ambientais e das propriedades toxicocinéticas e toxicodinâmicas dos compostos (CARNEIRO et al., 2015).

Neste período houve um grande fomento ao uso de agrotóxicos no país dado os incentivos previstos em lei, a exemplo do artigo 40 do decreto nº 24.114, que preconizava o fornecimento a baixo preço ou gratuitamente, de agrotóxicos.

A indústria de agrotóxicos cresceu exponencialmente após o processo de “modernização” da agricultura no período pós II Guerra Mundial, baseado no uso intensivo de insumos químicos, biológicos e mecânicos. No Brasil, este processo consolidou-se ao longo da década de 70, paralelamente à constituição de um parque industrial de insumos para a agricultura. A criação em 1975 do Programa Nacional de Defensivos Agrícolas foi fundamental para a indústria de agrotóxicos, pois foram disponibilizados recursos financeiros para a criação de empresas nacionais e para a instalação de subsidiárias de empresas transnacionais no país. Outro fator importante foi a oferta de crédito de custeio, necessário à criação de uma demanda em larga escala de insumos para a agricultura, viabilizado pela criação do Sistema Nacional de Crédito Rural em 1965. Em algumas resoluções que vigoraram até o início da década de 80, o agricultor era obrigado a formalizar sua proposta de

financiamento através de projetos técnicos que vinculavam a aplicação de cerca de 15% do orçamento em insumos (PELAEZ; TERRA; SILVA, 2010; TOMITA, 2005).

Em 1985, mediante a constatação dos efeitos negativos, particularmente crônicos, associados aos organoclorados, a Portaria n.º 329, de 2 de setembro de 1985 proibiu, em todo o território nacional, a comercialização, o uso e a distribuição dos agrotóxicos pertencentes a este grupo químico. Entretanto, essa proibição não foi extensiva às ações de saúde pública de combate a vetores e o uso emergencial na agricultura (BRASIL, 1985). Sabe-se que, uma vez que se tratam dos mesmos princípios, os compostos possuem as mesmas atividades, independente de serem de uso agrícola ou não. Esta lógica de expor as populações a substâncias perigosas em ações de saúde pública perdura até os dias de hoje, onde compostos classificados como prováveis carcinógenos humanos ou cujos metabólitos são possíveis carcinógenos para humanos são empregados em ações de controle vetorial como estratégia principal para o controle de arboviroses (AUGUSTO et al., 2016; GURGEL; AUGUSTO, 2010; GURGEL; GUEDES; LAVOR, 2016).

Diante das incertezas e da magnitude das epidemias transmitidas por vetores, as controvérsias científicas apontam para uma perspectiva reducionista de monocausalidade, no âmbito da determinação biológica, impulsionando a venda de agrotóxicos para atender à demanda do mercado.

Além disso, a existência de um marco regulatório defasado e pouco rigoroso, baseado no Regulamento de Defesa Sanitária Vegetal de 1934, que permaneceu em vigor até 1989, facilitou o rápido registro de agrotóxicos no país, muitos deles já banidos pelas legislações de países mais desenvolvidos (PELAEZ; TERRA; SILVA, 2010).

Apesar da previsão para o registro de agrotóxicos existir no Brasil desde a década de 20, eles passaram a ser controlados somente no final da década de 70, após a intensificação do seu uso pelo Programa Nacional de Defensivos Agrícolas. Pela legislação anterior, o controle destes produtos residia exclusivamente na avaliação de eficácia agrônômica (SILVA, 2013a).

Foi no cenário de intensificações do uso de agrotóxicos e de redemocratização do país que a Lei dos Agrotóxicos foi publicada, no ano de 1989. Esta lei trouxe importantes avanços, dentre os quais passou a denominar como “agrotóxicos” os biocidas utilizados no controle de espécies espontâneas, chamadas vulgarmente de “pragas”. Trata-se de uma definição muito mais abrangente do que a trazida em outros diplomas legais que versavam sobre a temática, apontando a evolução do marco regulatório no país.

A denominação “agrotóxicos”, em substituição aos termos “fitossanitários” ou “defensivos agrícolas”, foi um ganho para a sociedade. O termo “agrotóxico” ainda é

repudiado por representantes de associações de empresas. A exemplo, a diretoria executiva da Associação de Defesa Vegetal (ANDEF), que congrega 12 empresas fabricantes de agrotóxicos no Brasil, utiliza o termo “remédio para plantas” para designar agrotóxicos: “Vendemos **remédio** para plantas. O produtor cuida delas como cuida de um filho” (SILVA, 2013a, grifo do autor).

A terminologia utilizada traz consigo mais do que uma questão de semântica, apresentando concepções e experiências associadas aos agrotóxicos. A depender da representação e inserção social do interlocutor, a percepção do riscos associados aos agrotóxicos pode variar de insumos benéficos e indispensáveis para a produção agrícola, para contaminantes ambientais e sanitários (SILVA, 2013a).

Segundo Augusto et al. (2015 p. 105):

Por ironia da lógica capitalista, os agrotóxicos, denominados pelos empresários rurais de defensivos agrícolas, são produtos do campo das ciências da vida, ainda que, paradoxalmente, “combater as pragas” signifique destruir a biodiversidade. Na raiz do uso de agrotóxicos está o modelo econômico capitalista cuja racionalidade fundamenta o uso massivo de venenos no âmbito de uma permissividade que destrói a vida em nome do combate às pragas e do controle de doenças na agricultura.

Outro avanço implementado por esta lei foi a regulação tríplice, onde um produto somente tem seu registro autorizado no país após aprovação unânime pelos Ministérios da Agricultura, da Saúde e do Meio ambiente. Anteriormente todo o registro estava condicionado somente ao Ministério da Agricultura e pautado basicamente em avaliações de eficácia agronômica.

O modelo tripartite de análise, embora possa perpetuar os conflitos entre o produtivismo e a proteção à saúde e ao ambiente, representado pelo órgão de agricultura de um lado e os de saúde e ambiente de outro, pode também significar uma redução dos riscos de captura em relação a uma regulação centralizada em agência única (SILVA, 2013a).

Entretanto, no processo de regulamentação da Lei ocorreram retrocessos. Por exemplo, para considerar um agrotóxico teratogênico ou carcinogênico passou-se a exigir “evidências suficientes” “a partir de observações na espécie humana ou de estudos com, pelo menos, duas espécies de animais de experimentação”. Para a classificação de mutagenicidade os agrotóxicos deveriam ser “capazes de induzir mutações observadas em, no mínimo, dois testes”, “um para detectar mutações gênicas” “e o outro para detectar mutações cromossômicas”, exigência mantida no Decreto nº 4.074, que substituiu este diploma legal (BRASIL, 1990, 2002a).

A exigência de dois testes com resultados positivos para classificar um agrotóxico como carcinogênico, teratogênico ou mutagênico amplia o risco a que são submetidos os trabalhadores e consumidores, havendo registros de toxicidade em humanos para substâncias cujos testes para detecção de toxicidade foram positivos em apenas uma espécie animal (SILVA, 2013).

Do mesmo modo, os critérios da avaliação toxicológica estabelecidos na portaria nº 03, de 16 de janeiro de 1992 revelam uma limitação bastante relevante das análises, pois a classificação toxicológica estabelecida só considera os efeitos agudos, não servindo para indicar toxicidade crônica, incluindo mutagênese, carcinogênese e mesmo efeitos neurotóxicos crônicos, não sendo útil para evidenciar o perigo relacionado a estes desfechos. Novamente a neurotoxicidade é negligenciada no processo regulatório, a despeito da relevância das potenciais repercussões para a saúde humana.

No Brasil, a classificação toxicológica tem servido basicamente apenas para definir a comunicação de riscos na rotulagem. Considerando-se a finalidade precípua da classificação toxicológica, a classificação deveria, por exemplo, influenciar na distribuição dos agrotóxicos, fazendo com que os produtos de maior periculosidade sofram restrições de uso, conforme recomendam a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) (GARCIA et al., 2005).

Outro retrocesso diz respeito à necessidade de renovação de registro a cada cinco anos, revogada pelo decreto nº 991/1993 (BRASIL, 1993). O decreto eliminou a necessidade de renovação, mantendo-se a possibilidade de reavaliação do registro a qualquer tempo caso os agrotóxicos apresentem redução da sua eficiência agrônômica ou riscos à saúde ou ao meio ambiente. Na prática, isso implica aspectos muito importantes do ponto de vista do controle dos agrotóxicos: não se possibilita que produtos já registrados venham necessariamente a ser periodicamente reavaliados à luz de novos conhecimentos e testes mais modernos e precisos (GARCIA et al., 2005).

No que se refere à reavaliação dos agrotóxicos, considerando-se que, diante da validade *ad eternum* do registro de agrotóxicos no país, a única possibilidade de revisão administrativa dos registros concedidos é a reavaliação, que pode ter como desfecho restrições de uso e a proibição da comercialização de agrotóxicos no território brasileiro. Em função desta possibilidade, o próprio procedimento administrativo da reavaliação é visto como uma ameaça aos interesses dos registrantes do produto reavaliado, gerando reações de defesa por parte das empresas (SILVA, 2013a).

Os procedimentos de reavaliação toxicológica tentem a ser judicializados em função disso, prolongando a vida útil desses produtos no mercado, a despeito de seus potenciais impactos para a vida. Exemplo disso é o caso da reavaliação publicada pela ANVISA mediante a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 10, de 22 de fevereiro de 2008, que listou para reavaliação toxicológica de ingredientes ativos suspeitos de causarem efeitos proibitivos para a saúde humana segundo a Lei dos Agrotóxicos e o Decreto que a regulamenta. Em decorrência de diversas manobras da indústria de agrotóxicos, em 2016, dos ingredientes indicados para reavaliação, haviam sido proibidos apenas a ciexatina, o forato, o metamidofós, a parationa metílica, o endossulfan e o triclorfom. O acefato e o fosmete tiveram seus registros mantidos com restrições, enquanto o lactofem foi mantido sem alterações no registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016b).

Os procedimentos de reavaliações, por envolver a possibilidade de alteração no status da autorização vigente, têm sido bastante conturbados devido as constantes intervenções do setor regulado. As fragilidades identificadas nas avaliações e reavaliações toxicológicas dos agrotóxicos tendem a ser exacerbadas pelas empresas registrantes em seu favor. São utilizadas especialmente aquelas lacunas nas quais há discricionariedade e subjetividade pelos órgãos governamentais nas conclusões (SILVA, 2013a).

Em relação à obrigatoriedade dos requerentes e titulares de registro de fornecer aos órgãos federais responsáveis pelos setores de agricultura, saúde e ambiente, as inovações concernentes aos dados apresentados para registro e reavaliação de registro dos seus produtos (BRASIL, 2002a), uma vez que não existe definição de inovação aos dados apresentados para registro, é exigido dos registrantes apenas os estudos feitos diretamente ou sob seu patrocínio, trazendo à tónica dos conflitos de interesse.

Desse modo, o conhecimento técnico e científico sobre as moléculas e os riscos associados aos agrotóxicos tendem a ser identificados a partir da liberação dos mesmos no mercado, tanto pela exploração incertezas decorrentes dos modelos de avaliação, quanto pela complexidade das situações de exposição.

Em anos recentes, o mercado tem pressionado o governo para aumentar a permissividade em relação aos agrotóxicos no Brasil, realizando manobras e incidindo politicamente para a alteração do marco legal que regulamenta a matéria. Diante disso, novos dispositivos legais vêm sendo publicados nos últimos anos, evidenciando a flexibilização do marco regulatório no país.

Exemplo desta flexibilização é a mudança na autorização do uso de agrotóxicos no Brasil, que tem sido unilateral em casos de estado de emergência fitossanitária ou

zoossanitária, em detrimento ao modelo tripartite. No modelo de autorização tripartite, cabe aos Ministérios da Saúde, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária; do Meio Ambiente, via Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA); e da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) registrar os componentes caracterizados como matérias-primas, ingredientes inertes e aditivos. Somente se atendidas as exigências dos três Ministérios, o registro pode ser obtido (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1992; BRASIL, 1989, 1996b, 2002a; GODOY; GODOY, 2004).

A Lei 12.873, de 24 de outubro de 2013, autoriza o Poder Executivo a declarar estado de emergência fitossanitária ou zoossanitária, anuindo a autoridade agropecuária importar e conceder autorização emergencial temporária de produção, distribuição, comercialização e uso de agrotóxicos e afins com uso não autorizado no país (BRASIL, 2013b). A autorização tripartite de uso de agrotóxicos no país passa então a ser unilateral e sem as exigências de apresentação de potenciais danos à saúde e de impactos ao ambiente, representando risco para a saúde pública.

A supressão do poder regulatório da ANVISA e do IBAMA evidencia uma escolha majoritariamente econômica, que beneficia o modelo de commodities agrícolas, com prejuízos à saúde das populações e ecossistemas. Corroboram com esta assertiva a sequência de diplomas legais publicados recentemente concentrando o poder regulatório do estado no âmbito do MAPA diante da infestação das lavouras de soja, milho e algodão, importantes commodities agrícolas nos estados da Bahia, Mato Grosso, Goiás, Minas Gerais Paraná e Distrito Federal, pela lagarta *Helicoverpa armigera*. Para o controle da lagarta foi autorizado o uso do agrotóxico benzoato de emamectina, apesar de sua nocividade conhecida para a saúde humana (BRASIL, 2013c, 2013d, 2013e).

No caso do benzoato de emamectina, ficou evidenciada a sobreposição de interesses econômicos aos da saúde, uma vez que o referido agrotóxico revelou possuir menor custo que outros com a mesma finalidade, embora o parecer técnico produzido pela ANVISA tenha indeferido o pleito para registro de produto técnico à base deste ingrediente ativo devido ao elevado potencial neurotóxico apresentado pelo composto, bem como evidências de teratogênese em decorrência da exposição ao mesmo. Houve desrespeito aos procedimentos previstos na Lei 7.802/1989 e no Decreto 4.074/2002, uma vez que não houve avaliação dos riscos para o ambiente e que a anuência e autorização emergencial temporária não podem ser concedidas a produtos agrotóxicos e afins que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas.

A evolução do marco regulatório reflete, portanto, importantes conflitos de interesses entre agentes reguladores e empresas reguladas (PELAEZ; TERRA; SILVA, 2010).

Outro indicativo da fragilização da regulação de agrotóxicos no país é o Projeto de Lei (PL) 3.200/2015, uma iniciativa da bancada ruralista que representa um importante retrocesso no que diz respeito à legislação de agrotóxicos no país. Este PL faz parte do chamado “pacote do veneno”, que diz respeito a um conjunto de mudanças legislativas sobre os agrotóxicos que buscam atender aos interesses do agronegócio. Proposto por representantes da Bancada Ruralista, o Pacote do Veneno contempla 18 projetos de lei (PLs) que tramitam de fora acelerada no Congresso Nacional, cuja aprovação tende destruir o marco legal dos agrotóxicos no país.

O PL 3.200 “dispõe sobre a Política Nacional de Defensivos Fitossanitários e de Produtos de Controle Ambiental, seus Componentes e Afins, bem como sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de defensivos fitossanitários e de produtos de controle ambiental, seus componentes e afins, e dá outras providências”. Os retrocessos deste PL vão desde à mudança na terminologia que define os agrotóxicos no país à mudanças no processo de registro que visam claramente facilitar a entrada de produtos tóxicos no mercado brasileiro, independente de seu potencial tóxico para o ambiente e para a saúde humana.

Uma das alterações é a própria terminologia utilizada para os agrotóxicos: segundo o PL, a palavra “agrotóxico” seria substituída pela expressão “defensivo fitossanitário”, de forma a ocultar o potencial tóxico desses agentes. O termo “agrotóxico” transmite claramente a ideia de que estes compostos podem causar danos, e a substituição por uma expressão “inócua”, dando a entender que os agrotóxicos são inofensivos.

Há ainda uma tentativa de mudar o processo de registro, retirando poderes dos Ministério da Saúde e do Meio Ambiente e, conseqüentemente, concentrando o poder decisório nas mãos do agronegócio, por meio do MAPA. Hoje tripartite, a proposta do PL é de que as decisões sejam concentradas no âmbito de uma comissão cujos membros serão designados pelo MAPA. Dessa forma, o registro de agrotóxicos não estará mais condicionado aos pareceres dos três órgãos – ANVISA, MAPA e IBAMA – respeitando a lógica mais restritiva ao considerar impeditivo de registro os produtos cujos dossiês toxicológicos e ambientais apontem nocividades consideradas inaceitáveis para a saúde e ou ambiente, mas

sim a um colegiado, cujos interesses não necessariamente irão priorizar a promoção da saúde e proteção da vida. Segundo o PL:

Art. 6o: “Fica autorizada a criação, no âmbito do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, a Comissão Técnica Nacional de Fitossanitários – CTNFito, instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo, com a finalidade de apresentar pareceres técnicos conclusivos aos pedidos de avaliação de novos produtos defensivos fitossanitários, de controle ambiental, seus produtos técnicos e afins”; (b) Parágrafo único: “CTNFito deverá acompanhar o desenvolvimento e o progresso técnico e científico nas áreas de segurança e tecnologia, com o objetivo de garantir a proteção da saúde humana, dos animais, das plantas e do meio ambiente”; e (c) Art. 7: a “CTNFito será composta por vinte e três membros efetivos e respectivos suplentes, designados pelo Ministro de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento”.

Dessa forma, mesmo que a ANVISA ou o IBAMA apresentem evidências de danos que impeçam o registro de algum agrotóxico, essa avaliação não será considerada impeditiva para o registro, ficando a cargo da CTNFito as decisões regulatórias, que serão tomadas com os votos favoráveis da maioria de seus membros. A bancada ruralista pretende que a CTNFito garanta agilidade decisória e reduza os prazos que hoje, atendendo especificações dos Ministérios da Saúde e do Meio Ambiente, são necessários para avaliação, registro e comercialização de agrotóxicos no Brasil. As restrições ao escopo e à profundidade das análises levarão a resultados pouco cautelosos, contrariando o Princípio da Precaução (MELGAREJO; GURGEL, 2017).

A medida mais grave a ser implementada caso o PL 3.200 seja aprovado é a possibilidade de registrar no país agrotóxicos que, segundo a legislação atual, não tem seu registro permitido, como aqueles que podem causar câncer, desregulação endócrina, mutações genéticas, malformações fetais, que causem danos ao aparelho reprodutivo ou que sejam mais tóxicos para humanos do que para animais. Na nova lei, somente aqueles que apresentem “risco inaceitável” terão seu registro proibido. Assim, o PL permite o registro de agrotóxicos mesmo havendo evidências de efeitos nocivos para a saúde humana, defendendo que os agrotóxicos passem por um processo de “avaliação de risco”, a partir da metodologia defendida pelas indústrias.

No que se refere especificamente à neurotoxicidade, os estudos preconizados na Europa buscam: identificar a neurotoxicidade potencial do ingrediente ativo; identificar manifestações pós-neonatais para o desenvolvimento (estudos de toxicidade para o desenvolvimento); e avaliar se a substância ativa pode provocar polineuropatia tardia (UNIÃO EUROPEIA, 2013b).

Sabe-se que a legislação brasileira segue os protocolos da OECD para avaliação da toxicidade de xenobióticos como agrotóxicos. Entretanto, o país importa os exemplos menos restritivos para a formulação das normativas, uma vez que os testes de neurotoxicidade previsto no Brasil são realizados apenas em situações específicas e não rotineiramente.

Observa-se que nem os estudos preconizados nem os métodos de ensaio previstos nas normativas vigentes buscam a identificação de distúrbios neurodegenerativos, seja no Brasil, seja na Europa, cuja legislação inspirou a brasileira. Ainda, pode-se observar que os testes preconizados no Brasil são muito menos exigentes e rigorosos no que se refere ao monitoramento de potenciais manifestações neurotóxicas.

Não bastasse a fragilidade das normativas vigentes, especialmente no que se refere à neurotoxicidade, em 2016 a ANVISA publicou a consulta pública nº 360, de 10 de outubro de 2016, que tratou dos critérios e exigências para avaliação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016c). Nesta consulta pública foram previstas medidas que flexibilizam ainda mais os critérios para registro de agrotóxicos no país. Dentre outros retrocessos, o documento trouxe a proposta de que os estudos de neurotoxicidade só precisariam ser realizados nos seguintes casos e condições:

- a. neurotoxicidade em roedores: quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;
- b. neurotoxicidade tardia após exposição aguda: quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;
- c. neurotoxicidade tardia com doses repetidas (28 dias): quando houver indícios de neurotoxicidade: i. Nos estudos de neurotoxicidade tardia após exposição aguda; ou ii. Em outros estudos em doses repetidas.
- d. neurotoxicidade no desenvolvimento, quando houver indícios de neurotoxicidade em outros estudos toxicológicos.

Em síntese, a proposta de normativa aponta que as empresas interessadas no registro não precisam apresentar estudos de neurotoxicidade crônica se nos testes de avaliação aguda não forem indicadas evidências. Sabe-se que os testes agudos são muito pouco específicos e sensíveis para prever o que pode ocorrer nas exposições humanas nos cenários reais de exposição, sejam elas ambientais, ocupacionais ou dietéticas. de trabalho ou de vida, uma vez que os animais são expostos a uma dose única do agrotóxico e são observados por apenas

14 dias. Os estudos não são delineados para identificar efeitos neurotóxicos de longo prazo, que são mais graves e muitas vezes irreversíveis, a exemplo do parkinsonismo.

#### 7.4.2 Lacunas na avaliação de risco e no registro e reavaliação de agrotóxicos

##### 7.4.2.1 Avaliação de risco

Para a avaliação de risco realizada pelas agências reguladoras, usualmente apenas os resultados quantitativos obtidos por meio de estudos laboratoriais são utilizados com propósitos regulatórios, como registro e reavaliação de ingredientes ativos de agrotóxicos. O fato de que os resultados são usualmente apresentados numericamente deixa implícita uma certeza que tem apelo entre os membros das agências reguladoras e os tomadores de decisão. Apesar da aparente objetividade, a avaliação de risco quantitativa é dependente de uma série de suposições e escolhas subjetivas que possuem efeitos críticos nas estimativas de risco estabelecidas (NURMINEN; NURMINEN; CORVALAN, 1999).

Apesar de amplamente difundido e utilizado, o processo de avaliação dos riscos possui muitas fragilidades, pois desconsidera as incertezas próprias do conhecimento científico, sendo incapaz de dar respostas a problemas complexos como os da atualidade (SANTOS, 2010). A título de exemplo, atualmente a indústria tem pesquisado e produzido os nanoagrotóxicos, projetados para serem mais reativos e mais bioativos que os agrotóxicos convencionais e cujas nanopartículas se comportam de forma distinta das partículas maiores, provocando aumento da persistência, novas formas de intoxicação e de contaminação ambiental (GUAZZELLI; SPERB, 2014).

É importante considerar que a magnitude de erro provavelmente é maior ao se usar dados de estudos em animais do que em humanos. A incerteza decorrente da extrapolação interespecie é muito maior do que a incerteza resultante de vieses não controlados ou erros de na informação sobre a exposição em estudos epidemiológicos. A extrapolação de animais assume que as taxas de absorção são semelhantes, assim como as vias metabólicas, as taxas de ativação, desintoxicação e de eliminação. Igualmente, a extrapolação também requer uma suposição sobre exposições equivalentes. Essa escolha, ignorando outras questões farmacocinéticas, pode resultar em estimativas de risco distintas, tornando controverso o uso de escalas com fatores de conversão. Em última instância, as diferenças nas taxas de respiração, tamanhos de órgãos, metabolismo basal, taxas de renovação celular e duração de vida tornam a comparabilidade interespecie difícil de alcançar. Em comparação com essas

vastas incertezas, o principal ponto de questionamento nos estudos em humanos – imprecisões nos dados de exposição – é geralmente menor. Outras incertezas nos dados humanos respondem por erros de muito menor magnitude do que os observados nos estudos experimentais (HERTZ-PICCIOTTO, 1995).

Do mesmo modo, os estudos experimentais em animais são realizados em um ambiente totalmente controlado, não sendo um cenário de exposição representativo para humanos. As condições de exposição ocupacional não são passíveis de replicação pelos estudos experimentais (por exemplo, geralmente têm início na vida adulta, diferem em variabilidade, são intermitentes e variam em intensidade tanto ao longo do dia quanto da vida). Já as exposições ambientais podem ter início em qualquer momento da vida, frequentemente estão sujeitas a padrões de variação que, de forma semelhante às exposições ocupacionais, refletem mudanças nos níveis ambientais e nas atividades dos indivíduos. Uma vez que não está claro como minimizar o impacto das diferenças entre os padrões de dosagem laboratoriais e do mundo real, simplificam-se os pressupostos para traduzir a exposição dos animais a equivalentes humanos (HERTZ-PICCIOTTO, 1995).

O contexto de exposição também difere significativamente. Nos estudos experimentais a separação de animais por sexo e a administração de um único produto feita em laboratório, utilizando uma única via de exposição em cada estudo (oral, inalatória ou dérmica), têm pouco em comum com um cenário de exposições múltiplas por meio de múltiplas vias (ar, alimentos, água, cosméticos) a que os humanos estão expostos. Os dados epidemiológicos eliminam a necessidade de muitas suposições que ignoram o contexto e os padrões de exposição na previsão de efeitos sobre a saúde (CARNEIRO et al., 2015; HERTZ-PICCIOTTO, 1995).

Ainda, a diversidade genética e a variabilidade de outros fatores endógenos em humanos estarão melhor representados em um estudo em humanos do que em um estudo em animais. Uma determinada linhagem de animais pode ser hiperresistente ao agente que está sendo testado, levando a subestimação de riscos humanos, e vice-versa. Além disso, como a maioria dos ensaios avaliam apenas produtos químicos únicos, o impacto de outras exposições exógenas com potencial sinérgico ou aditivo permanece desconhecido. Como fatores endógenos e exógenos alteram a susceptibilidade à doença, o experimento controlado com linhagens de uma ou duas espécies expostas a um produto químico tem menos generalização do que qualquer estudo humano com amostra de tamanho razoável (HERTZ-PICCIOTTO, 1995).

Ademais, uma limitação determinante dos estudos experimentais, sejam *in vivo* (animais de laboratório), *in vitro* (culturas de células) ou *in silico* (modelos computacionais), é a baixa aplicabilidade para a predição de danos neurológicos, endócrinos e imunológicos (FRIEDRICH, 2013).

A avaliação de risco tradicional, pautada apenas em estudos experimentais quantitativos, é, portanto, insuficiente para produzir informações para a tomada de decisões que previnam danos à saúde e ao ambiente, em especial aqueles decorrentes da exposição ambiental, ocupacional e dietética aos agrotóxicos. É sabido que são as relações de poder que fazem com que a toxicologia continue a utilizar conceitos reducionistas e que desconsideram o processo de determinação social da saúde. São os setores com grande expressão econômica como o agronegócio, a mineração e a indústria química de modo geral que sustentam esse cientificismo, causando danos muitas vezes irreversíveis para a saúde e para o ambiente.

Considerando o número crescente de críticas feitas por diversos pesquisadores em relação às limitações existentes no processo de avaliação de risco pautado exclusivamente em estudos experimentais *in vitro*, *in silico* ou *in vivo* com animais experimentais, nos últimos anos as agências regulatórias dos EUA e da União Europeia assumiram um compromisso de incorporar estudos observacionais para avaliar efeitos crônicos decorrentes da exposição a agrotóxicos no processo de avaliação de risco (HERNÁNDEZ et al., 2016). Neste cenário, estudos epidemiológicos, tais como revisões sistemáticas, fornecem informações que fortalecem o entendimento dos potenciais riscos e perigos associados ao uso de agrotóxicos, permitindo a caracterização da relação exposição-resposta e a investigação dos reais cenários de exposição, assim como a combinação de evidências de diferentes estudos (BRUNEKREEF, 2008; VAN DEN BRANDT et al., 2002).

Apesar de usualmente as avaliações serem retrospectivas, caso das revisões sistemáticas, os estudos epidemiológicos podem prover estimativas de risco mais focadas na preservação da saúde humana do que os obtidos a partir de modelos biológicos baseados em estudos com animais (NURMINEN; NURMINEN; CORVALAN, 1999).

Dessa forma, os estudos epidemiológicos podem contribuir com a avaliação de risco de diferentes formas:

- a) Identificando especificidades de associações: Esta identificação se dá a partir da consistência dos resultados apresentados por diferentes estudos, particularmente para os de longo prazo, o que pode ser relevante para a identificação do perigo, primeira fase do processo de avaliação de risco. Assim, maior confiança deve ser

dada aos resultados que são replicados em vários estudos e / ou diferentes populações. Além disso, os resultados relatados nestes estudos podem ser comparados qualitativamente com aqueles observados em estudos in vitro e em animais para avaliar a plausibilidade biológica ou a relevância humana de achados em animais (HERTZ-PICCIOTTO, 1995);

- b) Fornecendo dados complementares para os estudos toxicológicos e mecanísticos (HERNÁNDEZ et al., 2016);
- c) Permitindo a identificação dos perigos e avaliação da exposição humana a agentes tóxicos (BRUNEKREEF, 2008);
- d) Fortalecendo a relação causal entre exposição e efeito (HERTZ-PICCIOTTO, 1995);
- e) Fortalecendo a correlação entre a exposição a baixas doses em humanos e doenças (HERNÁNDEZ et al., 2016);
- f) Evitando as incertezas associadas à extrapolação entre espécies, pois, apesar do princípio geral de inferir efeitos para seres humanos a partir de efeitos em animais de experimentação ser bastante difundido, existem numerosas limitações relacionadas às diferenças interespecies na interação com a substância a que estão expostas, às diferenças de metabolismo, absorção, distribuição e eliminação dessas substâncias no organismo. Também é preciso considerar que os animais e os seres humanos frequentemente diferem em suscetibilidade e que a população humana é muito heterogênea, havendo grande variabilidade genética e sendo alguns indivíduos mais suscetíveis do que outros (HERTZ-PICCIOTTO, 1995; JASANOFF, 1993; MORETTO; COLOSIO, 2013);
- g) Considerando a grande variabilidade genética existente em populações humanas (HERNÁNDEZ et al., 2016);
- h) Incorporando de forma mais próxima à realidade os cenários em que se dá a exposição humana (HERNÁNDEZ et al., 2016).

As investigações epidemiológicas em populações humanas expostas e estudos clínicos ou informes de casos sobre seres humanos expostos podem ser úteis especialmente na primeira etapa de avaliação de risco. Os estudos podem ser usados para comparar evidências com os resultados obtidos partir dos estudos laboratoriais conduzidos com propósitos regulatórios. Como os estudos epidemiológicos envolvem exposições nos “cenários reais”,

não há a necessidade de extrapolar os resultados dos ensaios experimentais em animais (HERNÁNDEZ et al., 2016).

Estudos com outros delineamentos que não os experimentais também podem ser utilizados em outras etapas da avaliação de risco, auxiliando a responder algumas das questões que orientam, por exemplo, a avaliação da exposição em seres humanos, tais como: a) onde se encontra a substância? b) como as pessoas se encontram expostas? c) quais são as vias de exposição? d) quem está exposto? e) há grupos de alto risco? e f) qual a magnitude, duração e frequência da exposição? (JASANOFF, 1993).

O uso de métodos não experimentais permite demonstrar mais facilmente que grupos ocupacionais possuem risco aumentado diante de determinadas exposições. Entretanto, detectar riscos para a saúde em relação às exposições ambientais não ocupacionais torna-se mais complicado, considerando que as doenças frequentemente são raras e os níveis de exposição podem ser baixos, não permitindo a realização de determinadas análises. Assim, não raro, diferentes modelos de tratamento dos dados podem resultar em estimativas de risco consideravelmente díspares quando aplicadas aos mesmos dados (NURMINEN; NURMINEN; CORVALAN, 1999).

Incorporar estudos com outros delineamentos que não apenas os estudos experimentais no processo decisório é uma medida que permite, por exemplo, evidenciar riscos decorrentes de vias metabólicas importantes em humanos, mas não em animais de experimentação, levando à ocorrência de efeitos em humanos de fraca intensidade ou mesmo não observados em animais. A observação de efeitos negativos para a saúde mais graves em humanos do que para animais é inclusive uma situação regulatória passível de cancelamento de registro prevista na legislação brasileira (BRASIL, 1989).

A maior limitação do uso de estudos epidemiológicos no processo de avaliação de risco está relacionado aos possíveis fatores de confusão, principalmente devido a presença de outros fatores de risco simultaneamente às avaliações (CHRISTENSEN et al., 2015). As revisões sistemáticas com emprego de metasumário e inclusão de estudos com diferentes delineamentos apresenta-se como uma importante estratégia para redução dos vieses dos estudos ao associar os diferentes achados, fortalecendo o peso das evidências fornecidas. Assim, podem ser uma importante estratégia de avaliação de risco a ser utilizada pelas agências reguladoras, sendo uma ferramenta de análise mais sensível e que provê uma maior proteção à saúde humana e ao ambiente.

Ainda, a proposta de uma revisão sistemática mais agregadora busca incorporar a determinação social da saúde ao contextualizar a exposição aos agrotóxicos, propondo uma

estratégia para trabalhar a relação entre a reprodução social e os modos de viver e morrer. Desse modo, ampara-se nos pressupostos da epidemiologia crítica, que trata a determinação social da saúde como uma ferramenta de transformação para uma nova saúde pública e na construção de uma ecologia de saberes em sua perspectiva intercultural, abrindo portas para uma aproximação sociopolítica da determinação comunitária da ciência, seus modelos e instrumentos (BREILH, 2013).

#### *7.4.2.2 Registro e reavaliação de ingredientes ativos*

As ações regulatórias baseiam-se nas metodologias tradicionalmente empregadas nas avaliações de risco, tendo como objetivo determinar limites de exposição, arbitrariamente considerados seguros, com os quais buscam medidas de proteção. Entretanto, tais medidas não são tomadas, uma vez que o modelo de evidências está baseado em uma ciência biológica que se pretende suficiente para uma questão que a transcende, por ser complexa e não linear (CARNEIRO et al., 2015).

Esta quantidade “legal” de agrotóxico permitida é um artifício que serve mais para proteger os produtores do que os indivíduos expostos. Ainda, para identificar os níveis “toleráveis” as agências reguladoras baseiam-se em experimentos conduzidos pelas próprias indústrias que fabricam os compostos (VALLIANATOS; JENKINS, 2014).

Assim, as vulnerabilidades dos métodos em ciência são utilizadas para a manutenção da situação de risco. Os modelos de análise de risco tradicionais buscam a causa da causa, mas não as relações entre os elementos que compõem o processo de determinação do fenômeno e nos quais se encontram as possibilidades reais de transformação (CARNEIRO et al., 2015).

Adicionalmente, os sistemas regulatórios de todos os países e do Brasil, em particular, ainda são pouco sensíveis para detecção antecipada ou precoce da toxicidade crônica. Apenas com o avanço do conhecimento científico, estudos de modo de ação e realização de estudos independentes é que efeitos crônicos como câncer, doença de Parkinson, distúrbios neuropsíquicos, desregulação endócrina e outros são identificados e associados a determinado produto ou grupo químico. De comprovação ainda mais difícil são os efeitos raros, como as doenças neurológicas e autoimunes e alguns tipos de câncer, que em estudos epidemiológicos necessitam de um grande número de expostos para estabelecimento de causalidade (DAVIDSON; PARKER; BELILES, 1986; DIXON, 1976; SILVA, 2013a).

Outra limitação no sistema de registro é a impossibilidade de avaliação de combinações de diferentes ingredientes ativos ou mesmo componentes das formulações, semelhantes às situações reais de uso dos agrotóxicos, por meio de exposições simultâneas ou sucessivas, desconsiderando a possibilidade da ocorrência de efeitos sinérgicos ou complementares, principalmente para compostos com mecanismos de ação semelhantes (AUGUSTO; FREITAS, 1998). Importa não somente o potencial de perigo intrínseco e os riscos de um determinado agrotóxico, mas também as suas interações entre diferentes ingredientes ativos (SILVA, 2013a).

A crença na existência de uma linearidade dose-resposta, que relaciona o surgimento de efeitos tóxicos somente se forem ultrapassados os “Limites de tolerância”, atende somente a interesses do setor empresarial. Os limites de tolerância tem sua importância no monitoramento e consequente estabelecimento de medidas de engenharia e de controle ambiental (AUGUSTO, 2009b). No entanto, o monitoramento ambiental e sanitário de tem encontrado dificuldades de execução em diversas áreas em especial da pesquisa de agrotóxicos em água e alimentos.

Também existem diferenças farmacocinéticas intra e interespecies, de forma que as diferenças nos metabolismos humano e animal podem demonstrar susceptibilidades diferenciadas, indicando um maior risco para humanos por exemplo. O estabelecimento do fator de segurança (FS) ou fator de incerteza (FI) para o cálculo de ingestão diária aceitável (IDA), ainda que utilizados para compensar a ignorância do toxicologista, não são garantia de ausência de exposição, tampouco de ausência de efeitos (CARRINGTON; BOLGER, 2010; DAVIDSON; PARKER; BELILES, 1986; DIXON, 1976; RALL, 1969; VOCCI; FARBER, 1988; VOISIN et al., 1990). Estes fatores não são cálculos científicos, tendo sido criados como instrumentos de política regulatória, porém, com o passar dos anos, tornou-se comum utilizá-los como se fossem fatos científicos (CARRINGTON; BOLGER, 2010). Para Silva (2013), a Ingestão Diária Aceitável não é um cálculo preciso, mas uma decisão regulatória.

Igualmente, efeitos tóxicos de ocorrência rara e efeitos observáveis somente após um lapso temporal significativo que são difícil ou inadequadamente previstos em estudos laboratoriais limitam a análise dos achados para fins regulatórios (DAVIDSON; PARKER; BELILES, 1986; DIXON, 1976; RALL, 1969; VOCCI; FARBER, 1988; VOISIN et al., 1990). Estudos revelando a ocorrência de efeitos tóxicos em humanos que não foram observados nos estudos experimentais (RIDER et al., 2008) e efeitos observados somente após a exposição à misturas, sendo mantidas as mesmas condições da exposição isolada aos compostos (CHRISTIANSEN et al., 2008) corroboram tais limitações. Vale destacar que

atualmente há uma aplicação dos limites de tolerância para atender o projeto neodesenvolvimentista global, legalizando a contaminação e a exposição de pessoas (e ecossistemas) a contaminantes, muitas vezes de forma irreversível, e isso sem considerar outros impactos sociais das atividades econômicas que sustentam este modelo.

Em decorrência das agências reguladoras avaliarem somente a coerência dos estudos apresentados pelos interessados no registro, e de forma limitada, tanto pela dificuldade de reprodução dos estudos quanto pelas limitações estruturais e outras vulnerabilidades das Agências no país, uma importante fragilidade no processo de registro de ingredientes ativos é revelada (AUGUSTO, 2009a; GURGEL, 2011; SILVA, 2013a).

O fato do controle sobre o procedimento dos testes estar nas mãos das empresas que os produzem não permite que os procedimentos descritos para a construção desses fatos possam ser efetivamente comprovados ou reproduzidos pelas agências reguladoras, uma vez que as provas circunstanciais foram traduzidas em ações movidas pelo próprio interessado na construção do fato. Ainda que se estabeleçam medidas para possibilitar a reprodutibilidade sempre existe espaço para atos que podem levar a resultados favoráveis ao patrocinador do estudo. Evidências sugerem que por pesquisadores que têm financiamento, afiliações ou são empregados de entidades comerciais, podem introduzir vieses na forma como os dados são analisados, apresentados ou interpretados (BAILEY et al., 2011; BARTELS; DELYE; BOOGAARTS, 2012; BAUCHNER; FONTANAROSA, 2012; DAVIDOFF et al., 2001; KESSELHEIM; MELLO, 2007; MCGAURAN et al., 2010; MICHAELS, 2008; SCHOTT et al., 2010; SILVA, 2013a; SISMONDO, 2008; WILKES, 2001).

O baixo grau de autonomia dos pesquisadores e a interferência na análise dos dados e publicação dos resultados, apontando para um claro conflito de interesses nos estudos realizados para o registro de ingredientes ativos junto às agências reguladoras, podem ser evidenciados no próprio discurso dos fabricantes. Nesse sentido, Silva (2013a, grifo do autor) destaca:

Nos estudos sobre a toxicidade de agrotóxicos ou de qualquer outro produto regulado pela ANVISA, não existe a obrigatoriedade de nenhuma declaração ou de informações de financiamento, patrocínio ou grau de autonomia dada aos diretores que conduzem os estudos patrocinados pelas empresas registrantes. Pelo contrário, Thomas Hanley, toxicologista chefe da empresa Syngenta, afirmou em evento organizado pela ANDEF que a participação da empresa na interpretação dos dados trata-se de um procedimento indispensável, sendo a empresa que detém todo o conhecimento a respeito do ingrediente ativo estudado. Segundo Hanley, *o diretor do estudo é responsável pelos dados, mas cabe ao toxicologista da empresa ajudar a interpretar os resultados.*

Finalmente, a proteção da informação submetida para aprovação do registro de agrotóxicos em decorrência de seu valor comercial impedem a avaliação científica por pares ou pela sociedade, sobrepondo a regulação econômica à regulação social, priorizando a defesa dos interesses privados (BRASIL, 2002b; LEMMENS; FREEDMAN, 2000; MICHAELS; WAGNER, 2003; PELAEZ; DA SILVA; ARAUJO, 2013; RIDER et al., 2008; SILVA, 2013a).

Para Silva (2013), a não divulgação dos estudos que embasam a regulação de produtos retarda o conhecimento científico. Essa lacuna presente na avaliação toxicológica de agrotóxicos funciona como uma barreira para a identificação de possíveis efeitos inaceitáveis do ingrediente ativo e, conseqüentemente, para reavaliações e adoção de medidas restritivas de controle a este produto, impedindo a retirada do mercado de ingredientes ativos que apresentam características impeditivas de registro.

#### 7.4.3 Conflitos de interesse na avaliação de risco e no processo de regulação de ingredientes ativos de agrotóxicos

A influência do setor produtivo é observada nas agências reguladoras há décadas (VALLIANATOS; JENKINS, 2014). Um relatório do Congresso Norte-Americano, elaborado em 1976, revelava que a Agência Reguladora daquele país estava “falhando” em proteger a população ao progressivamente atender mais aos interesses da indústria às custas da saúde pública e do bem-estar, adotando uma regulação permissiva de agrotóxicos que ameaça e degrada o ambiente (HOUSE OF REPRESENTATIVES, 1976).

Esse quadro se agrava diante da crescente pressão dos conglomerados econômicos de produção de agroquímicos para atender as demandas do mercado e de commodities agrícolas, que tem resultado numa tendência de supressão da função reguladora do Estado. No Brasil, as legislações recentemente publicadas e os correspondentes projetos de lei em tramitação (2013-2014), ao flexibilizarem a função regulatória do estado, tendem a desproteger a população dos efeitos nocivos inerentes aos agrotóxicos, principalmente àqueles segmentos sociais de maior vulnerabilidade: trabalhadores e moradores de áreas rurais, trabalhadores das campanhas de saúde pública e de empresas de dedetização, populações indígenas, quilombolas e ribeirinhas (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014).

A literatura científica internacional é inequívoca quanto aos riscos, perigos e danos provocados à saúde pelas exposições agudas e crônicas aos agrotóxicos, particularmente entre os trabalhadores e comunidades rurais que estão

sistematicamente expostos a estes produtos, inclusive por meio de pulverizações aéreas de eficácia duvidosa (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014).

Na tentativa de regular os agrotóxicos e muitas outras substâncias perigosas, os interesses econômicos de forma geral se sobrepõem à ciência mediante um artifício largamente utilizado pelas empresas baseado no questionamento e ampliação artificial das incertezas associadas às evidências científicas contrárias aos interesses das empresas, postergando ou evitando assim a tomada de decisões precaucionárias (ATTIE, 2006; GILBERT, 2009; GUIMARÃES, 2012; MICHAELS, 2008; MOONEY, 2008). Segundo Michaels (2008), para driblar as leis sanitárias, as indústrias buscam colocar em dúvida descobertas científicas, interferindo negativamente no processo regulatório.

Para defender seus interesses, as empresas adotam uma estratégia conhecida como “capitalismo de laços”, referindo-se ao emaranhado de contatos, alianças e estratégias de apoio estruturados em torno de interesses políticos e econômicos, caracterizando um modelo assentado no uso de relações para explorar oportunidades de mercado ou para influenciar determinadas decisões de interesse, seja somente entre atores privados ou com o envolvimento de governos e demais atores da esfera pública (LAZZARINI, 2011).

De acordo com Lazzarini (2011, p. 4), o termo “laços” refere-se à “relação entre atores sociais para fins econômicos”, onde relações sociais valiosas são estabelecidas para obter algum benefício particular ou apoio, sendo essas relações favorecidas por laços pessoais fortes. Para alguns economistas, o uso de relações pessoais para obtenção de facilidades ou vantagens econômicas é uma espécie de distorção do mercado, fazendo com que projetos ou decisões de investimento sejam influenciados por contatos sociais e critérios políticos em vez de considerações mais isentas sobre seu mérito econômico.

Esse procedimento é conhecido como *crony capitalism*, onde os interesses das partes envolvidas são favorecidos em detrimento das melhores decisões para a sociedade, seja ao se conferir vantagens àqueles melhores relacionados, independentemente de seu mérito pessoal, seja pela indução de decisões empresariais, pautadas por ideologias particulares ou motivações políticas dos governantes. Esse padrão de comportamento representa um desperdício real e direto de recursos da sociedade, que poderiam ser destinados a fins mais produtivos. A disfunção causada por esses laços pode levar à formação de cartéis, com a associação de grupos de firmas visando restringir sua produção ou aumentar seus preços de venda, situação essa que necessita de laços “horizontais” entre os competidores.

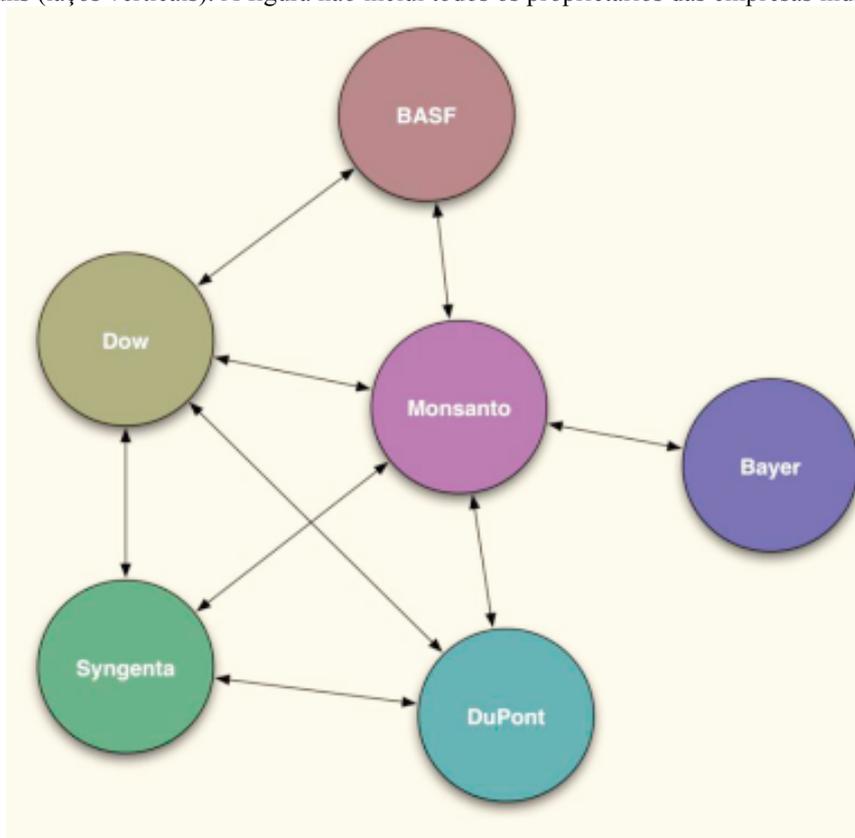
Raymundo Faoro (1957) define que os donos do poder são aqueles que entendem e se beneficiam em cima de uma dinâmica de laços. Já para Manuel Castells, os donos do poder são aqueles que se inserem e se articulam em um emaranhado de laços corporativos entre atores públicos e privados – laços que se expressam por meio de interações ocorridas no âmbito da propriedade e dos instrumentos de controle das empresas. Aqueles que se tornam atores centrais de conexão entre grupos corporativos distintos tem mais poder que outros.

Na indústria de agrotóxicos, seis empresas químicas e farmacêuticas conhecidas como “Big Six” adquiriram ou formaram joint ventures com centenas de empresas de sementes ao longo dos últimos 15 anos, e vem dominando o mercado internacional tanto para a produção de insumos agrícolas quanto de sementes. A Monsanto encabeça o grupo, composto pela DuPont, Syngenta, Bayer, Dow e Basf.

O estudo “Visualizing Consolidation in the Global Seed Industry: 1996-2008”, desenvolvido em 2009 pelo professor Phillip H. Howard, da Universidade de Michigan, analisou as tendências na agricultura frente à dominância corporativa das empresas e revelou justamente que a Monsanto possui a propriedade completa de dezenas de empresas menores do ramo, e também a propriedade parcial de outras tantas, muitas de forma compartilhada com as demais componentes do chamado “Big Six”. A Monsanto está, portanto, mais conectada a outros donos na economia, não apenas devido a seus contatos diretos, mas pelos laços estabelecidos com contatos envolvidos com outros atores, apresentando elevada centralidade (figura 11).

De forma simplificada, este mundo corporativo se estrutura por meio de proprietários que participam conjuntamente de uma ou mais empresas, e estas participações conjuntas criam laços projetados entre os donos. O conjunto desses laços, denominado de rede corporativa, configura-se como aglomerações de proprietários conectadas por alguns atores-chave de ligação, que são em sua grande maioria, entidades ligadas direta ou indiretamente ao governo, favorecendo diretamente os interesses dos empresários (LAZZARINI, 2011).

Figura 11 – Imagem simplificada das relações entre proprietários das companhias químicas indicando relações societárias comuns (laços verticais). A figura não inclui todos os proprietários das empresas indicadas.



Fonte: Howard (2009).

As empresas se valem de dois canais principais para favorecer seu grupo como um todo: a pressão em grupo e a via clientelista. A primeira estratégia funciona mediante o chamado *lobby* organizado, onde determinados setores ou subgrupos operam uma lógica coletiva, buscando iniciativas que favoreçam o seu grupo como um todo. Conforme Lazzarini (2011, p. 41):

[...] o sindicato das empresas de determinado setor pode negociar alterações salariais com o sindicato dos funcionários deste mesmo setor e travar contato com o ministério governamental correspondente para solicitar algum tipo de proteção ou mudança regulatória.

A via clientelista implica em determinadas empresas, de forma paralela às ações executadas por sua associação setorial ou sindicato de classe, contatarem político(s) para defenderem seus interesses específicos, quer sejam créditos facilitados, mais investimentos públicos em uma região onde se localizam suas plantas industriais ou o apoio diplomático à abertura de mercados internacionais de interesse. Estas relações recíprocas que se criam entre políticos, governo e empresários funcionam como uma prestação de serviços, onde a empresa

dará algum tipo de apoio ao político, que atuará então em prol de seu “cliente”. Em troca, o político pode pedir recursos financeiros diretos: doações e campanha advindas dos diversos estabelecimentos privados favorecidos pelos projetos aprovados ou a serem encaminhados. A relação clientelista é evidente. A via clientelista é, conforme Lazzarini (2011, p. 42-43), plenamente consistente com a base relacional do capitalismo de laços, onde contatos recíprocos permitem aos atores obter desigualdade de influência.

Um bom exemplo da relação clientelista no cenário político-econômico brasileiro é a recente aprovação do fim da obrigatoriedade da rotulagem dos alimentos transgênicos pela Câmara dos Deputados. O Projeto de Lei (PL) 4.148/2008, popularmente conhecido como “Lei Monsanto”, do deputado ruralista Luiz Carlos Heinze (PP/RS), beneficia as empresas do agronegócio ao ocultar a origem do produto comercializado. Pela atual lei, desde 2003, todos os produtos que contêm os chamados Organismos Geneticamente Modificados (OGM) devem trazer em seus rótulos o símbolo “T” amarelo e a informação da espécie doadora dos genes.

Rubem Siqueira, sociólogo, membro da Coordenação Nacional da Comissão Pastoral da Terra (CPT), chamou a atenção para a interferência do poder econômico das grandes empresas privadas na política institucional brasileira apontando a existência de uma estratégia do poder econômico global, onde cerca de seis conglomerados da indústria de tecnologia de alimentos buscam obter controle a cadeia produtiva mundial. São as supramencionadas companhias que compõem o “Big Six”. Segundo Siqueira, são essas empresas que bancam os deputados que estão propondo e boa parte dos que estão votando. A partir do financiamento de campanha, os governantes propõem e votam em leis para atender aos interesses dos grupos privados. De acordo com o sociólogo, tem-se a “ilusão de que se está decidindo pelo voto, mas o poder econômico é que é o grande poder político no Brasil” (BELCHIOR, 2015).

Os interesses corporativos exploram as incertezas, confundindo o público e as instâncias tomadoras de decisão postergando a tomada de decisões políticas, demandando provas no lugar de medidas precaucionárias, produzindo incertezas. A aplicação do Princípio da Precaução envolve não só o reconhecimento e a exposição das inerentes incertezas no que diz respeito aos eventuais efeitos das substâncias químicas sobre os seres humanos e o ambiente, mas também a admissão da ignorância em relação ao problema e à indeterminância (AUGUSTO; FREITAS, 1998). Como resultado, decisões não são tomadas, a política não avança e os problemas reais não são abordados (GILBERT, 2009; MICHAELS, 2008, 2004; MOONEY, 2008).

A priorização dos lucros a curto prazo deixa a saúde humana e ambiental em segundo plano. As empresas são movidas por duas prioridades: aumentar a receita mediante a

venda de mais produtos, e maximizar os lucros externalizando custos para entidades públicas ou trabalhadores (GILBERT, 2009).

Essa estratégia corporativa foi utilizada inicialmente pelas indústrias de tabaco e foi posteriormente copiada por outras indústrias poluentes ou perigosas para a saúde, a exemplo da indústria de agrotóxicos. A indústria do tabaco revelou em um memorando publicado em 1969 que a dúvida era o seu produto, uma vez que é a melhor forma de competir, na mente do público, com as evidências científicas. Ela também é o meio de se estabelecer uma controvérsia (BROWN & WILLIAMSON, 1969).

Por quase meio século a indústria do tabaco negou sistematicamente a relação entre o cigarro e doenças como câncer, problemas cardíacos, arteriosclerose, acidentes vasculares cerebrais, enfisema pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica. Igualmente, as empresas não admitem que cigarro e nicotina viciam e causam dependência, tratando os mesmos como simples “hábitos”. O Comitê de Pesquisas para o Tabaco (CTR), criado pelas empresas, reconheceu na década de 90 que fumar pode ser considerado um fator de risco para os agravos relacionados, mas não seria “cientificamente correto” afirmar que existiria uma relação causal (MICHAELS, 2004; MINNESOTA, 1995).

Os principais argumentos que justificavam tal afirmação baseavam-se nas premissas de que: a) existem muitos fatores de risco para o câncer; b) doenças cardíacas, arteriosclerose, acidentes vasculares cerebrais, enfisema pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica são doenças multifatoriais e; c) muitas das vítimas das doenças correlacionadas não são fumantes, assim como muitos fumantes não desenvolvem tais doenças (MINNESOTA, 1995).

É interessante observar que este posicionamento é semelhante ao adotado pelo Comitê de Pesquisa da Indústria do Tabaco (TIRC) na década de 50 (TOBACCO INDUSTRY RESEARCH COMMITTEE, 1954). Esse fato demonstra que, apesar das evidências científicas apontarem a relação entre o tabaco e o câncer desde meados do século passado, a indústria do tabaco negou a relação causal por quase meio século, até a esmagadora evidência científica ser finalmente considerada e a relação causal entre o cigarro e estes agravos ser estabelecida (MICHAELS, 2004). O tabaco foi associado pela primeira vez ao câncer em 1912, mas as evidências eram circunstanciais até os anos 50.

Devido a importância do mercado brasileiro de agrotóxicos nos últimos anos, as empresas têm, estrategicamente, buscado prolongar ao máximo a vida de seus ingredientes ativos, utilizando-se para isso de táticas semelhantes às utilizadas nas décadas de 1950 e 1960 pelas indústrias de tabaco, que atuavam nas esferas técnico-científica, política e junto à opinião pública. Os registrantes de agrotóxicos exploram as vulnerabilidades dos

procedimentos administrativos, as lacunas técnico-científicas e a permeabilidade política dos órgãos de regulação, utilizando artifícios para desqualificação técnica, pressões políticas, manipulação da opinião pública e recursos ao judiciário, para protelar ou impedir procedimentos administrativos que possam culminar com a proibição da comercialização de produtos (SILVA, 2013a).

Fica evidente que em relação a substâncias tóxicas relacionadas a interesses econômicos a estratégia é ampliar as incertezas, escolher especialistas renomados para defender os interesses da indústria, atacar individualmente cientistas que tenham posicionamentos contrários aos interesses econômicos desses grupos, marginalizar o papel tradicional de órgãos e entidades científicas e controlar os meios de comunicação sob a falsa premissa de denunciar os “dois lados” de uma controvérsia fabricada. Tal estratégia vem sendo aplicada com sucesso para situações envolvendo o amianto, a chuva ácida, a camada de ozônio, o aquecimento global, a presença de mercúrio em peixes, a relação entre açúcar e obesidade, pesquisas com células-tronco, chumbo, cromo, benzeno e agrotóxicos (ATTIE, 2006).

Em paralelo com as tentativas de atrasar ou impedir a regulação mediante afirmações de incerteza científica e apelos de "boa ciência", os fabricantes de poluição e produtos perigosos tentam influenciar a opinião pública ridicularizando cientistas cujas pesquisas ameacem poderosos interesses, independentemente da qualidade da investigação, indicando ser prematuro regular determinados compostos diante da incerteza da relação entre a exposição e os efeitos sobre a saúde (MICHAELS, 2004).

Ainda, a indústria se utiliza de argumentos como a necessidade de não se apressar o julgamento antes de todos os fatos serem apurados, de que medidas regulamentadoras desnecessárias trazem prejuízos econômicos para a sociedade como um todo e que os riscos reais para a saúde e a segurança humana devem ser apurados antes de se decidir como resolver um problema para evitar a adoção de medidas precaucionárias (LUNTZ, 2002).

A tentativa de desvalorizar, alterar ou interferir no processo científico por motivos políticos, alterando ou suprimindo descobertas científicas e distorcendo as conclusões para obtenção de vantagens, incluindo o exagero da incerteza, é definida por Mooney (2008) como “abuso político da ciência”.

A exploração de incertezas faz parte do processo científico, e lidar com as mesmas é característica intrínseca a qualquer estudo. A estratégia para enfraquecer até as conclusões científicas mais robustas baseia-se no destaque seletivo das incertezas, no ataque aos principais estudos de forma individualizada e no negligenciamento sistemático do peso das

evidências. De fato, não existe ausência de evidências científicas, mas sim pouco interesse político em tomar decisões (MOONEY, 2008).

A produção e utilização de dados científicos em políticas públicas é um processo realizado em ambiente contraditório mediados por conflitos de interesse, com resultados negativos tanto para a ciência quanto para a sociedade. Surge uma indústria para apoiar a declaração genérica usada frequentemente pelos opositores da regulação do estado de que “a ciência é incerta”, e não se pode prosseguir até que mais dados sejam coletados, mais estudos sejam realizados (MICHAELS, 2004).

Adicionalmente, são crescentes os conflitos de interesse em pesquisas privadas destinadas ao processo regulatório, como por exemplo para fins de registro. Existem registros evidenciando que achados de diversos estudos estão positivamente associados com interesses do financiador, que muitas vezes determina o desenho do estudo e determina quais achados serão publicados, suprimindo ou descontinuando pesquisas que demonstrem efeitos adversos (MICHAELS; WAGNER, 2003).

Importa destacar que a pesquisa privada realizada com propósitos regulatórios para fins de registro de novos químicos contém informações científicas relevantes que a indústria declara como confidenciais. No Brasil, a exemplo do que ocorre na Agência de Proteção Ambiental Norte-americana (EPA), os estudos submetidos pelas empresas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para fins de registro de xenobióticos são confidenciais. Sem esta informação, não é possível avaliar as decisões regulatórias (MICHAELS; WAGNER, 2003).

Em geral as Agências Regulatórias não dispõem de mecanismos formais para identificar conflitos de interesse, tampouco disponibilizam qualquer incentivo para encorajar a conduta do pesquisador cujos resultados não são controlados pelos financiadores dos estudos (MICHAELS; WAGNER, 2003).

As Agências Regulatórias são os alvos preferenciais do assédio dos fabricantes da dúvida, que as transformaram no “equivalente burocrático de artérias entupidadas” (MOONEY, 2008). O sistema judicial também é vítima das mesmas táticas. Dessa maneira, tribunais e agências reguladoras são sobrecarregados com grandes volumes de informação científica duvidosa (GUIMARÃES, 2012).

Prática comum no cenário nacional, as empresas tradicionalmente judicializam o processo regulatório, atribuindo aos juízes locais o poder de decidir o que é boa ciência ou não. Mas a ciência em si dificilmente chega ao conhecimento dos tribunais, já que sobram recursos para que ela seja eliminada logo nas etapas iniciais do processo (GUIMARÃES,

2012; SILVA, 2013a). No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC ANVISA) nº 10, de 22 de fevereiro de 2008, listou para reavaliação toxicológica ingredientes ativos suspeitos de causarem efeitos proibitivos para a saúde humana segundo a legislação vigente. Desde então, as empresas detentoras do registro têm tentado impedir o processo regulatório mediante manobras judiciais (BRASIL, 2008b).

A sociedade tem um papel ativo nas decisões regulatórias, e precisa realizá-lo com clareza. Deve haver mais transparência no que diz respeito às decisões judiciais e às informações básicas relacionadas aos efeitos na saúde e no ambiente decorrentes da exposição a produtos químicos e outros perigos. É necessária uma maior transparência nas fontes de financiamento para a investigação científica e no evidenciamento dos conflitos de interesse dos autores. A utilização do princípio da precaução mediante a ameaça de danos graves ou irreversíveis é fundamental, determinando a aceitação da prova suficiente, mas não absoluta, acelerando a tomada de decisão na proteção da saúde humana e ambiental, reforçando as responsabilidades éticas do processo regulatório de produtos perigosos (AUGUSTO, 2009a; AUGUSTO; FREITAS, 1998; BRASIL, 1995; CONFERÊNCIA DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE O MEIO AMBIENTE E DESENVOLVIMENTO, 1992; GILBERT, 2009; MICHAELS, 2008; MOONEY, 2008).

O aumento no consumo de agrotóxicos e a “fabricação” de incertezas para atender aos interesses do mercado trazem enormes prejuízos para a sociedade, sendo esta uma importante contradição sistêmica que revela a capacidade desses grupos em implementar estratégias voltadas a redefinir o foco e as prioridades das políticas públicas de forma a legitimar e legalizar seus interesses nos espaços de decisão do governo (PELAEZ; TERRA; SILVA, 2010).

A lógica de interesses privados conflita com uma prioridade de longo prazo e de interesse público maior, baseada na defesa da saúde humana e do ambiente (PELAEZ; TERRA; SILVA, 2010). É preciso superar a liquidez da sociedade contemporânea, que adequa todas as suas interações apenas àquilo que de alguma maneira proporcionará vantagens imediatas (BAUMAN, 2001). Desse modo, o estudo da problemática do registro de ingredientes ativos de agrotóxicos faz-se necessário, evidenciando as vulnerabilidades desse processo e a necessidade de pautar estratégias para superação das mesmas.

A lógica capitalista de rentabilidade e a demanda a uma regulação mercantil busca substituir o Estado pelo mercado como forma de socialização, levando à substituição do controle estatal pelo mercado enquanto mecanismo regulatório. Uma exigência do capital nesse cenário é a flexibilização, seja das relações de trabalho, seja das leis. Em meio à

expansão do agronegócio, a flexibilização da função regulatória do estado tende a desproteger a população dos efeitos nocivos inerentes aos agrotóxicos, principalmente àqueles segmentos de maior vulnerabilidade como trabalhadores e moradores de áreas rurais.

Diante desse cenário, não é surpresa que a avaliação de risco, base do processo de regulação dos agrotóxicos, seja pautada em práticas reducionistas e que desconsiderem a complexidade dos reais cenários de exposição.

#### 7.4.4 Doenças neurodegenerativas e regulação de agrotóxicos

Apesar da neurotoxicidade decorrente da exposição a agrotóxicos, em particular aos organofosforados, poder implicar em manifestações clínicas graves e de grande amplitude epidemiológica, esta não constitui um fator indicativo para o banimento do produto no Brasil segundo a Lei nº 7.802/89 e o decreto que a regulamenta (BRASIL, 1989, 2002a). Tal situação pode levar à ocorrência de casos de intoxicação aguda e crônica, incluindo desordens neurodegenerativas potencialmente irreversíveis.

Mesmo diante das evidências científicas existentes, muitos efeitos neurotóxicos não são positivamente relacionados à exposição aos agrotóxicos organofosforados, como mais uma consequência da exploração das incertezas pelos interessados em registrar ou manter o registro de determinado ingrediente ativo *ad eternum*.

Além dos interesses do mercado, uma das possíveis causas para a ausência de alguns efeitos neurotóxicos no marco regulatório deve-se ao fato de que os sistemas regulatórios de todos os países e do Brasil, em particular, ainda são pouco sensíveis para detecção antecipada ou precoce da toxicidade crônica. De comprovação ainda mais difícil são os efeitos raros, como as doenças neurológicas e autoimunes e alguns tipos de câncer, que em estudos epidemiológicos necessitam de um grande número de expostos para estabelecimento de causalidade (DAVIDSON; PARKER; BELILES, 1986; DIXON, 1976; SILVA, 2013a).

Ainda, há uma sobrevalorização dos efeitos colinérgicos, negligenciando-se desordens cujos mecanismos de ação não envolvem diretamente a enzima acetilcolinesterase, que acabam não sendo devida e tempestivamente investigadas. Exemplo disso é o fato de que após o registro do primeiro caso suspeito de parkinsonismo em humanos decorrente da exposição a agrotóxicos organofosforados, em 1978 (DAVIS; YESAVAGE; BERGER, 1978), somente três décadas após foram realizados estudos experimentais para avaliação de uma possível associação (LUKASZEWICZ-HUSSAIN, 2008).

Destaca-se que os estudos experimentais identificados na presente revisão não são tradicionalmente indicados para os processos de registro de agrotóxicos no Brasil, revelando que ha uma fragilidade na avaliação de desfechos neurotóxicos, que acabam ocultados de acordo com os dispositivos legais vigentes.

Embora os estudos epidemiológicos não permitam precisar a dose a que os indivíduos são expostos, as evidências de efeitos deveriam ser consideradas pelas autoridades reguladoras no processo de registro de agrotóxicos por representar com maior fidelidade os cenários em que ocorrem a exposição. Apesar da relevância dos achados obtidos mediante a realização de estudos epidemiológicos, a ANVISA exclui do seu processo de avaliação os estudos quando não é possível precisar a dose.

Dada a magnitude e importância da neurotoxicidade para humanos decorrente da exposição aos agrotóxicos organofosforados, com a possibilidade de ocorrência de danos neuronais irreversíveis, fica evidenciada a necessidade de inserir explicitamente, na regulação de agrotóxicos, o critério para a proibição dos produtos que comportem esse efeito.

## 8 CONCLUSÕES

Tradicionalmente, para fins regulatórios, há uma predileção pelos estudos analíticos experimentais que produzam dados quantificáveis, de modo que estudos com diferentes delineamentos não são tradicionalmente utilizados no processo de tomada de decisão. Entretanto, é importante considerar o conjunto das evidências no processo regulatório, pois há um grau de incerteza inerente a qualquer estudo. Os cenários de exposição e riscos a que as populações estão submetidas é complexo, exigindo soluções igualmente complexas como a adoção de estratégias que permitam uma avaliação mais adequada e protetiva dos reais perigos a que a população está exposta.

A adoção da revisão sistemática com metassumário nos processos de registro e reavaliação de agrotóxicos surge como uma alternativa ao modelo clássico tradicionalmente adotado, que desconsidera a complexidade dos reais cenários de exposição, ocultando riscos e danos e produzindo iniquidades. Nesta nova proposta, estudos com delineamentos distintos são analisados, de modo que o conjunto de evidências pode funcionar como um indicativo para o processo de tomada de decisões. Este modelo tem como principais vantagens o fato de considerar as incertezas científicas, considerar o indeterminismo dos diversos contextos de uso e de exposição a compostos tóxicos, combinar o conjunto de evidências disponíveis, identificando potenciais pontos de concordância e discordância, e de fornecer uma base mecanística aos desfechos apresentados, fortalecendo o conjunto de evidências existentes. Como todo estudo, este também apresenta limitações, uma vez que se ampara no conjunto de evidências disponíveis, dependendo da qualidade dos estudos realizados e sendo incapaz de avaliar potenciais desfechos para os quais não exista um conjunto de evidências relativamente robusto.

Recomenda-se a inclusão da revisão sistemática que combine estudos analíticos e descritivos nas práticas baseadas em evidências científicas, bem como sua adoção no processo regulatório de agentes potencialmente perigosos para a saúde humana e para o ambiente.

Este estudo apresenta uma abordagem metodológica inovadora para o processo de avaliação dos riscos para a saúde decorrentes da exposição a produtos químicos, tais como agrotóxicos. Foi evidenciada a ausência de estudos que busquem estudar a associação entre a exposição a xenobióticos e os desfechos negativos para a saúde considerando os mecanismos patofisiológicos identificados a partir de estudos experimentais e as manifestações clínicas nos reais cenários de exposição.

Do ponto de vista metodológico, o estudo buscou agregar, mediante a realização de revisão sistemática com metassumário, dados de estudos com diferentes desenhos, de abordagens quantitativas e qualitativas. A análise triangulada fortaleceu os achados obtidos individualmente por cada um, bem como pelo conjunto de achados evidenciados mediante os diferentes desenhos.

Propõe-se aqui uma estratégia capaz de avaliar conjuntamente estudos de diferentes delineamentos, analisando o peso das evidências de forma associada, amparando-se em achados quantitativos e qualitativos, ultrapassando a lógica da toxicologia nascida com Paracelsus no século XVI, onde os efeitos tóxicos são linearmente relacionados com a dose. A perspectiva é ofertar bases para uma toxicologia mais crítica, assim como já ocorreu com o paradigma empírico-funcionalista da epidemiologia “clássica” que passou na América Latina por uma revisão epistêmica, de caráter fenomenológico, crítico e sistêmico, onde o contexto socioambiental em que ocorrem os fenômenos biológicos são considerados no processo de causalidade.

Os estudos experimentais fortaleceram as evidências de que a exposição a determinados agrotóxicos está relacionada a alterações em enzimas antioxidativas, e que o estresse oxidativo é um importante patomecanismo de desordens neurológicas como a doença de Parkinson. Os estudos do tipo caso-controle evidenciaram uma associação positiva entre diferentes agrotóxicos organofosforados, particularmente aqueles com ao menos um átomo de enxofre, com o indicativo de que pode haver um componente genético que influencia a suscetibilidade individual. Já o conjunto dos relatos de caso evidenciou mediante uma exposição individual direta a competência dos organofosforados em desencadear manifestações extrapiramidais, refletindo uma possibilidade de aprofundamento e compreensão do objeto de estudo. Os estudos do tipo caso-controle e os relatos de caso, combinados, indicam que os mecanismos de ação e cascatas de eventos apontadas pelos estudos experimentais desencadeiam importantes efeitos em humanos, e que os mecanismos identificados são potencialmente relevantes para humanos.

O conjunto das evidências permite inferir que determinados polimorfismos da PON1 podem estar associados ao incremento de casos da doença de Parkinson em ambientes em que há exposição mais intensa a agrotóxicos, bem como restrito a determinadas populações, uma vez que a distribuição dos casos identificados foi geograficamente distinta. Sabendo que fatores genéticos variam entre diferentes populações, estes podem implicar em riscos diferenciados. Neste caso, estudos adequadamente conduzidos para o correto dimensionamento do problema tornam-se necessários.

A maioria dos estudos encontrou uma associação positiva entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e danos ao sistema nigroestriatal dopaminérgico, levando à ocorrência de manifestações parkinsonianas. Apenas um estudo encontrou uma associação negativa entre a exposição residencial a organofosforados e a doença de Parkinson, porém foram identificadas importantes limitações metodológicas no mesmo. Os achados gerais do metasumário indicaram que as exposições aos agrotóxicos organofosforados estão positivamente associadas a danos no sistema nigroestriatal dopaminérgico, podendo desencadear transtornos parkinsonianos.

Os estudos experimentais forneceram uma base biológica para os achados epidemiológicos, fortalecendo a conexão mecanística entre as exposições a agrotóxicos organofosforados e os transtornos extrapiramidais, tais como o parkinsonismo.

Esta investigação forneceu evidência robusta de que os organofosforados estão implicados na etiologia da doença de Parkinson idiopática, ainda que os mecanismos envolvidos no processo não estejam completamente elucidados. Os achados sugerem que o patomecanismo de desordens neurodegenerativas como o parkinsonismo pode ser desencadeado mesmo que não haja níveis detectáveis de toxicidade.

Igualmente, o estudo também revelou grande fragilidade no processo de registro e reavaliação de agrotóxicos no Brasil, particularmente no que se refere a avaliação de efeitos neurotóxicos. Não há atualmente nenhum dispositivo legal que assegure um processo de avaliação que identifique desfechos como transtornos parkinsonianos e outros quadros neurodegenerativos no processo de regulação, representando grave risco para a saúde de populações expostas. Com o desmonte sistemático das políticas públicas observado em anos recentes, há uma tendência à flexibilização das leis que regulam o mercado de agrotóxicos, favorecendo os interesses comerciais em detrimento da proteção da saúde e do ambiente.

Analisando o conjunto de dados, os resultados sugerem que existe evidência suficiente para concluir a relação entre a exposição a agrotóxicos organofosforados e o parkinsonismo em humanos. Entretanto, ainda há a necessidade da realização de estudos que avaliem os mecanismos de ação neurotóxica envolvido na ocorrência das manifestações extrapiramidais, particularmente nos transtornos parkinsonianos, pós exposição a agrotóxicos organofosforados.

## REFERÊNCIAS

ACIOLY, L.; PINTO, E. C.; CINTRA, M. A. M. China e Brasil: oportunidades e desafios. In: LEÃO, R. P. F.; PINTO, E. C.; ACIOLY, L. (Org.). **A China na nova configuração global: impactos políticos e econômicos**. Brasília: IPEA, 2011. p. 307-350. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livro\\_achinaglobal.pdf](http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livro_achinaglobal.pdf)>. Acesso em: 20 nov. 2014.

ACSELRAD, H.; HERCULANO, S.; PADUA, J. A. **Justiça ambiental e cidadania**. Rio de Janeiro: Relume-Dumará, 2004.

AGÊNCIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL (Estados Unidos). **Human Health Risk Assessment**. Washington, 2016. Disponível em: <<https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>>. Acesso em: 14 jan. 2017.

AGÊNCIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL (Estados Unidos). **Reregistration Eligibility Decision (RED) for Malathion**. Washington, 2009. Disponível em: <<https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/malathion-red-revised.pdf>>. Acesso em: 11 jan. 2017.

AGÊNCIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL DA CALIFÓRNIA (Estados Unidos). **Medical Supervision of Pesticide Workers Guide lines for Physicians who supervise workers exposed to cholinesterase-inhibiting pesticides**. California, 2015. Disponível em: <<http://oehha.ca.gov/media/docguide2015-1.pdf>>. Acesso em: 17 out. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Nota técnica. Reavaliação do ingrediente ativo metamidofós**. Brasília, 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117755/Nota%20t%20C3%25A9cnica%20do%20metamidof%25C3%25B3s.pdf/6d5d9565-2deb-4222-b102-37efc16b9e4f?version=1.0>>. Acesso em: 10 jan. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Portaria nº 3, de 16 de janeiro de 1992. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 1992. Disponível em: <<http://www.aenda.org.br/painel/images/files-legislacoes/136/u/portaria-anvisa-03-1992---avaliacao-toxicologica.pdf>>. Acesso em: 17 jan. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Programa de Análise de Resíduo de Agrotóxico em Alimentos (PARA)**. Relatório de coleta e análise de alimentos de 2010. Brasília, 2011. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117818/Relat%25C3%25B3rio%20PARA%202010%20-%20Vers%25C3%25A3o%20Final.pdf/f568427b-c518-4a68-85b9-dd7680e55e07>>. Acesso em: 12 jan. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Programa de Análise de**

**Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA).** Relatório das Análises de Amostras de Monitoradas no período de 2013 a 2015. Brasília, 2016. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/0/Relat%C3%B3rio+PARA+2013-2015\\_VERS%C3%83O-FINAL.pdf/494cd7c5-5408-4e6a-b0e5-5098cbf759f8](http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/0/Relat%C3%B3rio+PARA+2013-2015_VERS%C3%83O-FINAL.pdf/494cd7c5-5408-4e6a-b0e5-5098cbf759f8)>. Acesso em: 15 jan. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 165, de 29 de agosto de 2003, **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2003. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/anvisalegis/resol/2003/re/165\\_03re\\_3.htm](http://www.anvisa.gov.br/anvisalegis/resol/2003/re/165_03re_3.htm)>. Acesso em: 25 jan. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 104, de 17 de agosto de 2000. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2000. Disponível em: <[http://www.editoramagister.com/doc\\_347161\\_RESOLUCAO\\_N\\_104\\_DE\\_14\\_DE\\_MAIO\\_DE\\_1999.aspx](http://www.editoramagister.com/doc_347161_RESOLUCAO_N_104_DE_14_DE_MAIO_DE_1999.aspx)>. Acesso em: 17 jan. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Consulta Pública nº 260, de 10 de outubro de 2016. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]** de 11/10/2016, Brasília, 2016c. Disponível em: <[https://members.wto.org/crnattachments/2016/SPS/BRA/16\\_4366\\_00\\_x.pdf](https://members.wto.org/crnattachments/2016/SPS/BRA/16_4366_00_x.pdf)>. Acesso em: 20 dez. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guia para comprovação da segurança de alimentos e ingredientes.** Brasília, 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/395734/Guia+para+Comprovação+da+Segurança+de+Alimentos+e+Ingredientes/f3429948-03db-4c02-ae9c-ee60a593ad9c>>. Acesso em: 28 dez. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa Conjunta nº 02, de 27 de setembro de 2006. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 2013–2014, 2006b. Disponível em: <[http://www.editoramagister.com/doc\\_1010808\\_INSTRUCAO\\_NORMATIVA\\_CONJUNTA\\_N\\_2\\_DE\\_27\\_DE\\_SETEMBRO\\_DE\\_2006.aspx](http://www.editoramagister.com/doc_1010808_INSTRUCAO_NORMATIVA_CONJUNTA_N_2_DE_27_DE_SETEMBRO_DE_2006.aspx)> Acesso em: 19 fev. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 216, de 15 de dezembro de 2006. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2006a. Disponível em: <<https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelinck.php?numlink=1-9-34-2006-12-15-216>>. Acesso em: 19 fev. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 48, de 07 de julho de 2008. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para a reavaliação toxicológica de produtos técnicos e formulados com base em ingredientes ativos.... **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 10–13, 2008a.

Disponível em:

<<http://www.bdlaw.com/assets/htmldocuments/ANVISA%20Resolution%20RDC%2048%20of%202008.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 10, de 22 de fevereiro de 2008. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 10–13, 2008b. Disponível em:

<<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/12743-10.html?q>> Acesso em: 22 fev. 2016.

AHLBOM, J.; FREDRIKSSON, A.; ERIKSSON, P. Exposure to an organophosphate (DFP) during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. **Brain Research**, Amsterdam, v. 677, n. 1, p. 13–19, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7606457>>. Acesso em: 21 jan. 2016.

AKHMEDOVA, S. N.; YAKIMOVSKY, A. K.; SCHWARTZ, E. I. Paraoxonase 1 Met--Leu 54 polymorphism is associated with Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, Amsterdam, v. 184, n. 2, p. 179–182, 2001. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11239953>>. Acesso em: 11 maio. 2013.

AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. **Archives of disease in childhood**, London, v. 90, p. 837–840, 2005. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720507/pdf/v090p00837.pdf>>. Acesso em: 27 dez. 2016.

ALBERANI, V.; PIETRANGELI, P. C.; MAZZA, A. M. R. The use of grey literature in health sciences: a preliminary survey. **Buletin of the Medical Library Association**, Chicago, v. 78, n. 4, p. 358–363, 1990. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC225438/pdf/mlab00125-0040.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

ALI, S. J.; RAJINI, P. S. Elicitation of dopaminergic features of Parkinson's disease in *C. elegans* by monocrotophos, an organophosphorous insecticide. **CNS & neurological disorders drug targets**, Padova, v. 11, n. 8, p. 993–1000, 2012. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244418>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

ALVAREZ, M. V. G.; EVIDENTE, V. G. H. Understanding drug-induced parkinsonism: Separating pearls from oysters. **Neurology**, New York, v. 70, p. 32–34, 2008. Disponível em:

<<http://n.neurology.org/content/neurology/70/8/e32.full.pdf>>. Acesso em: 28 jul. 2015.

ALVES, G. A fragmentação de classe: aspectos do novo (e precário) mundo do trabalho. In: ALVES, G. (Org.). **O novo (e precário) mundo do trabalho**. 1. ed. São Paulo: Boitempo, 2000.

ALVES, G. A fragmentação de classe: aspectos do novo (e precário) mundo do trabalho. In: \_\_\_\_\_. **O novo (e precário) mundo do trabalho**: reestruturação produtiva e crise do sindicalismo. 1. ed. São Paulo: Boitempo, 2000. p. 368.

ANDROUTSOPOULOS, V. P.; KANAVOURAS, K.; TSATSAKIS, A.. Role of paraoxonase 1 (PON1) in organophosphate metabolism: implications in neurodegenerative diseases. **Toxicology and applied pharmacology**, New York, v. 256, n. 3, p. 418–424, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864557>>. Acesso em: 21 out. 2016.

ANTUNES, A. A.; ANTUNES, A. A. How to evaluate scientific production. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 42, p. 17–19, 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912015000800017&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912015000800017&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 8 jan. 2017.

ANTUNES, R. **Os Sentidos do Trabalho**. 3. ed. Perdizes, São Paulo: Boitempo, 2000.

ARAGÃO, A. S. Histórico da atividade regulatória do Estado. In: \_\_\_\_\_. **Agências Reguladoras e a evolução do direito administrativo econômico**. 2. ed. Rio de Janeiro: Forense, 2009. p. 39-81.

ARIMA, H. et al. Transient and reversible parkinsonism after acute organophosphate poisoning. **Journal of toxicology - Clinical toxicology**, New York, v. 41, n. 1, p. 67–70, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12645970>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

ASCHERIO, A. et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, Boston, v. 60, n. 2, p. 197–203, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16802290>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

ASNAKE, M; ASNAKE, M. The importance of scientific publication in the development of public health. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 7, p. 1972–1973, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA. **Nota contra pulverização aérea de inseticidas para controle de vetores**. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://www.abrasco.org.br/site/2016/04/nota-contr-pulverizacao-aerea-de-inseticidas-para-controle-de-vetores-de-doencas/>>. Acesso em: 9 maio. 2016.

ATTIE, ALLAN D. The Republican war on science (Book review). **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 116, n. 3, p. 552, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1386128/>>. Acesso em: 12 dez. 2016.

AUGUSTO, L. G. et al. Saúde, ambiente e sustentabilidade. In: CARNEIRO, F. F. et al. (Ed.). **Dossiê ABRASCO**: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. 1. ed. Rio

de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015. Pt. 2, p. 01-135.

AUGUSTO, L. G. S. et al. Aedes aegypti control in Brazil. **Lancet**, London, v. 387, n. 10023, p. 1052–1053, 2016. Disponível em:

<[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00626-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00626-7/fulltext)>.

Acesso em: 25 mar. 2016.

AUGUSTO, L. G. S. Exposição ao benzeno em misturas aromáticas: uma história modelo. In: AUGUSTO, Lia Giraldo Silva (Ed.). **Saúde do Trabalhador e a Sustentabilidade do Desenvolvimento Humano Local: Ensaio em Pernambuco**. 1. ed. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2009b. p. 354.

AUGUSTO, L. G. S. **Saúde do Trabalhador e a Sustentabilidade do Desenvolvimento Humano Local**. 1. ed. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2009a.

AUGUSTO, L. G.; FREITAS, C.M. O Princípio da Precaução no uso de indicadores de riscos químicos ambientais em saúde do trabalhador. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 2, p. 85–95, 1998. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81231998000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81231998000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 25 fev. 2014.

BAILEY, C. S. et al. Industry and evidence-based medicine: Believable or conflicted? A systematic review of the surgical literature. **Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie**, Ottawa, v. 54, n. 5, p. 321–326, 2011. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3195655&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 26 fev. 2014.

BALDERESCHI, M. et al. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. **Acta neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 108, n. 4, p. 239–244, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12956856>>. Acesso em: 22 fev. 2014.

BALDWIN, R.; CAVE, M.; LODGE, M.. Introduction: Regulation—the Field and the Developing Agenda. In: BALDWIN, Robert; CAVE, Martin; LODGE, Martin (Ed.). **The Oxford Handbook of Regulation**. Oxford, UK: Oxford University Press, 2010. p. 3–16.

BALTAZAR, M. T. et al. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases - A mechanistic approach. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 230, n. 2, p. 85–103, 2014. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427414000599>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

BARDIN, L. **Análise de conteúdos**. Lisboa, Portugal: Edições 70, 1988.

BARLOW, B. K. et al. A fetal risk factor for Parkinson's disease. **Developmental**

**Neuroscience**, Basel, v. 26, n. 1, p. 11–23, 2004.

BARRETO, M. L. Crescimento e tendência da produção científica em epidemiologia no Brasil. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 40, p. 79–85, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40nspe/30626.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

BARTELS, A. L. et al. [11C]-PK11195 PET: Quantification of neuroinflammation and a monitor of anti-inflammatory treatment in Parkinson's disease? **Parkinsonism and Related Disorders**, Kidlington, v. 16, n. 1, p. 57–59, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.05.005>>. Acesso em: 12 dez. 2016.

BARTELS, R. H. M. A.; DELYE, H.; BOOGAARTS, J. Financial disclosures of authors involved in spine research: an underestimated source of bias. **European spine journal**, Heidelberg, v. 21, n. 7, p. 1229–33, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3389119&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 26 fev. 2014.

BAUCHNER, H.; FONTANAROSA, P. B. Update on JAMA's Policies on Conflicts of Interest, Trial Registration, Embargo, and Data Timeliness, Access, and Analysis. **JAMA**, Chicago, v. 308, n. 2, p. 186, 2012. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1216459>>. Acesso em: 26 fev. 2014.

BAUMAN, Z. **Modernidade líquida**. 1. ed. Rio de Janeiro: Zahar, 2001. Disponível em: <<http://books.google.com/books?id=CbMd0xJoI18C&pgis=1>>. Acesso em: 21 fev. 2014.

BEACH, J. R. et al. Sheep farmers exposed to organophosphorous pesticides. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 53, p. 520–525, 1996.

BENFORD, D. **The acceptable daily intake**: a tool ofr ensuring food safety. Brussels, Belgium: International Life Sciences Institute (ILSI), 2000. Disponível em: <[http://ilsi.eu/wp-content/uploads/sites/3/2016/06/C2000Acc\\_Dai.pdf](http://ilsi.eu/wp-content/uploads/sites/3/2016/06/C2000Acc_Dai.pdf)>. Acesso em: 22 jan 2016.

BENMOYAL-SEGAL, Liat et al. Acetylcholinesterase/paraoxonase interactions increase the risk of insecticide-induced Parkinson's disease. **FASEB journal**, Bethesda, v. 19, n. 3, p. 452–454, 2005.

BERKOWITZ, G. S. et al. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 112, n. 3, p. 388–391, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998758>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

BERMAN, S. B.; HASTINGS, T. G. Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's Disease.

**Journal of neurochemistry**, Oxford, v. 73, p. 1127–1137, 1999.

BERTOLOTE, J. M.; FLEISCHMANN, A. A global perspective in the epidemiology of suicide. **Suicidology**, Wisconsin, v. 7, n. 2, p. 6–8, 2002. Disponível em: <<https://www.iasp.info/pdf/papers/Bertolote.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

BETARBET, R. et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. **Nature Neuroscience**, New York, v. 3, n. 12, p. 1301–1306, 2000. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/81834>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

BHATT, M. H.; ELIAS, M. A.; MANKODI, A. K. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. **Neurology**, New York, v. 52, n. 7, p. 1467–1471, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227636>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

BHATTACHARYYA, T.; NICHOLLS, S. J.; TOPOL, E. J.; et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. **JAMA**, v. 299, n. 11, p. 1265–1276, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3014051>>. Acesso em: 24 nov. 2016.

BIHR, A. A fragmentação do proletariado. In: BIHR, A.; BRANT, W. C. **Da grande noite à alternativa o movimento operário europeu em crise**. 2. ed. São Paulo: Boitempo, 1999.

BINENBOJM, G. Do executivo unitário à Administração Pública Policêntrica. In: BINENBOJM, G. (Ed.). **Uma teoria do Direito Administrativo: Direitos Fundamentais, Democracia e Constitucionalização**. Rio de Janeiro: Renovar, 2008.

BINUKUMAR, B. K.; BAL, A; GILL, Kiran Dip. Chronic dichlorvos exposure: microglial activation, proinflammatory cytokines and damage to nigrostriatal dopaminergic system. **Neuromolecular medicine**, New York, v. 13, n. 4, p. 251–265, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964614>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

BJORLING-POULSEN, M.; ANDERSEN, H. R.; GRANDJEAN, P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. **Environmental health: a global access science source**, London, v. 7, p. 50, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2577708&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 25 fev. 2014.

BLUM-DEGEN, D. et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 202, n. 1–2, p. 17–20, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8787820>>. Acesso em: 18 jan. 2017.

BOMBARDI, L. M. Intoxicação e morte por agrotóxicos no Brasil: a nova versão do capitalismo oligopolizado. **Boletim Dataluta**, São Paulo, n. set., p. 1–21, 2011. Disponível em: <[http://www2.fct.unesp.br/nera/artigodomes/9artigodomes\\_2011.pdf](http://www2.fct.unesp.br/nera/artigodomes/9artigodomes_2011.pdf)>. Acesso em: 9 ago. 2016.

BOOBIS, A. R. et al. IPCS Framework for Analyzing the Relevance of a Cancer Mode of Action for Humans. **Critical Reviews in Toxicology**, Boca Raton, v. 36, n. 10, p. 781–792, 2006.

BOS, J. D.; MEINARDI, M. M. H. M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. **Experimental Dermatology**, Copenhagen, v. 9, n. 3, p. 1–5, 2000. Disponível em: <<papers3://publication/doi/10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x>>. Acesso em: 22 dez. 2015.

BOWMAN, B. T.; SANS, W. W. Determination of octanol-water partitioning coefficients (KOW) of 61 organophosphorus and carbamate insecticides and their relationship to respective water solubility (S) values. **Journal of environmental science and health - Part B - Pesticides, food contaminants and agricultural wastes**, New York, v. 18, n. 6, p. 667–683, 1983. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03601238309372398>>. Acesso em: 11 jan. 2017.

BRAHMI, N. et al. Extrapyramidal syndrome as a delayed and reversible complication of acute dichlorvos organophosphate poisoning. **Veterinary and Human Toxicology**, Chippewa Falls, v. 46, n. 4, p. 187–189, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303389>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. **Orçamento da União - Exercício financeiro de 2016. Orçamento Fiscal e da Seguridade Social, Volume 1**. Brasília, 2016a. Disponível em: <<http://www.orcamentofederal.gov.br/orcamentos-anuais/orcamento-2016/ploa/volumev.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n. 42 de 22 de fevereiro de 2013. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 23–24, 2013c. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=22/02/2013&jornal=1&pagina=23&totalArquivos=208>> Acesso em: 21 fev. 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC n. 28, de 29 de agosto de 2010. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2010. Disponível em: <[http://www.adapar.pr.gov.br/arquivos/File/GSV/Agrotoxicos/lf\\_6\\_resolucao\\_RDC\\_28\\_de\\_2010.pdf](http://www.adapar.pr.gov.br/arquivos/File/GSV/Agrotoxicos/lf_6_resolucao_RDC_28_de_2010.pdf)>. Acesso em: 21 fev. 2016.

BRASIL. Constituição (1988). Constituição da Republica Federativa do Brasil de 1988. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 1–102, 1988. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm)> Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa n. 13. (REVOGADA). **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2013e. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-agricolas/fertilizantes/legislacao/in-sda-13-de-24-03-2011-inoculantes.pdf>>. Acesso em: 8 set. 2016.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Manual de Procedimentos para Registro de Agrotóxicos**. 1. ed. Brasília, 2012. Disponível em: <[http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/vegetal/agrotoxicos/Manual de Procedimentos para Registro de Agrotóxicos.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/vegetal/agrotoxicos/Manual%20de%20Procedimentos%20para%20Registro%20de%20Agrotoxicos.pdf)>. Acesso em: 21 fev. 2016.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria n. 1.109 de 7 de novembro de 2013. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil] Nº 217**, Brasília, 2013d. p. 5. Disponível em: <[http://www.lex.com.br/legis\\_25044297\\_PORTARIA\\_N\\_1109\\_DE\\_6\\_DE\\_NOVEMBRO\\_D\\_E\\_2013.aspx](http://www.lex.com.br/legis_25044297_PORTARIA_N_1109_DE_6_DE_NOVEMBRO_D_E_2013.aspx)>. Acesso em: 21 fev. 2016.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Portaria nº 329, de 2 de setembro de 1985. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 1985. Disponível em: <[http://www.vieiracastro.com.br/legislacao/Portaria MA nº 329-85.pdf](http://www.vieiracastro.com.br/legislacao/Portaria%20MA%20n%20329-85.pdf)> Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa 17/2016 sobre pulverização aérea de inseticidas para combate do Aedes aegypti**. Brasília, 2016. Disponível em: <<http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/files/DSAST.pdf>> Acesso em: 9 fev. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações sobre o uso de Malathion Emulsão Aquosa - EA 44% para o controle de Aedes aegypti em aplicações espaciais a Ultra Baixo Volume (UBV)**. Brasília, 2014. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/02/Recomenda----es-para-o-uso-de-malathion-EW.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2016.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Convenção de Roterdã sobre o Procedimento de Consentimento Prévio Informado (PIC) Aplicado a Certos Agrotóxicos e Substâncias Químicas Perigosas Objeto de Comércio Internacional**. Brasília, 2009. Disponível em: <[http://www.mma.gov.br/estruturas/smcq\\_seguranca/\\_arquivos/roterd\\_texto\\_143.pdf](http://www.mma.gov.br/estruturas/smcq_seguranca/_arquivos/roterd_texto_143.pdf)>. Acesso em: 21 fev. 2016.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Declaração do Rio sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento. **Estudos Avançados**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 15, p. 153–159, 1992b.

Disponível em:

<<http://www.mma.gov.br/sitio/index.php?ido=conteudo.monta&idEstrutura=18&idConteudo=576>> Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Portaria Normativa IBAMA nº 84, de 15 de outubro de 1996. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 32, 1996b.

Disponível em:

<<http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/fitossanidade/JOAQUIMGONCALVESMACHADONETO/port-ibama--n84-de-15-10-1996.pdf>> Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria GM nº 3.214, de 08 de junho de 1978. NR 7. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 1978. Disponível em:

<<http://trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR7.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2016.

BRASIL. Ministro da Agricultura. Portaria nº 7, de 13 de janeiro de 1981. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 1981. Disponível em:

<<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=13494>> Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidência da República. Decreto n 98.816, de 11 de janeiro de 1990. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 1–34, 1990. Disponível em:

<[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/Antigos/D98816.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D98816.htm)>. Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidência da República. Decreto n. 58.380, de 10 de maio de 1966. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, p. 1, 1966. Disponível em:

<[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/Antigos/D58380.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D58380.htm)>. Acesso em: 1 jan. 2016.

BRASIL. Presidência da República. Decreto n. 8.133 de 28 de outubro de 2013. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2013a. Disponível em:

<[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2013/decreto/D8133.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/D8133.htm)>. Acesso em: 21 fev. 2016.

BRASIL. Presidência da República. Decreto n. 991 de 24 de novembro de 1993. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 1, 1993. Disponível em:

<[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/Antigos/D991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D991.htm)>. Acesso em: 5 jan. 2016.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 16.271, de 19 de dezembro de 1923. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Rio de Janeiro, p. 4–6, 1923. Disponível em:

<[http://legis.senado.gov.br/legislacao/ListaNormas.action?numero=16271&tipo\\_norma=DEC&data=19231219&link=s](http://legis.senado.gov.br/legislacao/ListaNormas.action?numero=16271&tipo_norma=DEC&data=19231219&link=s)> Acesso em: 22 dez. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Decreto nº 24.114, de 12 de abril de 1934. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Rio de Janeiro, p. 1–21, 1934. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/1930-1949/D24114.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1930-1949/D24114.htm)> Acesso em: 22 dez. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999. Aprova o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 1–15, 1999. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do>> Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2002a. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do>>. Acesso em: 19 fev. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Decreto nº 5.360, de 31 de janeiro de 2005. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2005. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2004-2006/2005/Decreto/D5360.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2005/Decreto/D5360.htm)> Acesso em: 19 fev. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Decreto nº 67.112, de 26 de Agosto de 1970. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 1970. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1970-1979/decreto-67112-26-agosto-1970-408674-publicacaooriginal-1-pe.html>> Acesso em: 2 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Lei n 10.603, de 17 de dezembro de 2002. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 2002b. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/2002/l10603.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/l10603.htm)> Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Lei n 12.873 de 24 de outubro de 2013. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil] Nº 208, sexta-feira, 25 de outubro de 2013**, Brasília, p. 1–7, 2013b. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=25/10/2013&jornal=1&pagina=7&totalArquivos=120>>. Acesso em: 21 fev. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Lei n. 10.925 de 23 de julho de 2004. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 1, 2004. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2004/lei/l10.925.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/l10.925.htm)>. Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Lei n. 4.829 de 5 de novembro de 1965. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, [s. l.], Brasília, p. 1–7, 1965a. Disponível em:

<[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L4829.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L4829.htm)>. Acesso em: 1 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 1, 1976. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L6360.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm)>. Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Lei n° 4.797, de 20 de outubro de 1965. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 2–3, 1965b. Disponível em: <[https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/1950-1969/14797.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/1950-1969/14797.htm)> Acesso em: 1 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Lei n° 7.802, de 11 de julho de 1989. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 5–11, 1989. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/17802.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/17802.htm)> Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Lei n° 9.294, de 15 de julho de 1996. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, p. 1–7, 1996a. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19294.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19294.htm)>. Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Portaria n° 14, de 24 de janeiro de 1992. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, 1992a. Seção 98. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Portaria/Antigos/P14.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Portaria/Antigos/P14.htm)>. Acesso em: 19 jan. 2016.

BRASIL. Presidencia da República. Portaria n° 244, de 10 de julho de 1973. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, 1973. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/portaria/Antigos/P244.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/Antigos/P244.htm)>. Acesso em: 1 jan. 2016.

BREILH, J. La determinación social de la salud como herramienta de transformación hacia una nueva salud pública. **Revista Facultad Nacional de Salud Pública**, Antioquia, v. 31, n. 1, p. 13–27, 2013.

BROOKS, A. I. et al. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. **Brain Research**, Amsterdam, v. 823, n. 1–2, p. 1–10, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10095006>>. Acesso em: 29 dez. 2016.

BROWN & WILLIAMSON. **Smoking and health proposal**: Document N. 332506. [s.l.] : Brown & Williamson, 1969. Disponível em: <<http://tobaccodocuments.org/landman/332506.html>>. Acesso em: 02 fev 2014.

BRUNEKREEF, B. Environmental epidemiology and risk assessment. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 180, n. 2, p. 118–122, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602771>>. Acesso em: 13 jan. 2017.

CALGARO, V. Determinação dos Níveis de Colinesterase Plasmática e Problemas Causados Pelos Agrotóxicos. **Instituto Saber de Ciências Integradas - Revista Científica**, Sinop, n. 1, p. 1–4, 2014. Disponível em: <<http://www.isciweb.com.br/revista/13-numero-01-2014/33-determinacao-dos-niveis-de-colinesterase-plasmatica-e-problemas-causados-pelos-agrotoxicos>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

CÂMARA, J B. D. Governança ambiental no Brasil: ecos do passado. **Revista de Sociologia e Política**, Curitiba, v. 21, n. 46, p. 125–146, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-44782013000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-44782013000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 17 jan. 2017.

CAPONE, L. A fraude à lei do estágio e a flexibilização do direito do trabalho. **Revista do Tribunal Regional do Trabalho da 3ª Região**, Belo Horizonte, v. 51, n. 81, p. 47–70, 2010.

CARNEIRO, F. F. et al. **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015. Disponível em: <[http://www.abrasco.org.br/dossieagrotoxicos/wp-content/uploads/2013/10/DossieAbrasco\\_2015\\_web.pdf](http://www.abrasco.org.br/dossieagrotoxicos/wp-content/uploads/2013/10/DossieAbrasco_2015_web.pdf)>. Acesso em: 20 ago. 2016.

CARRINGTON, C. D.; BOLGER, P.M. The limits of regulatory toxicology. **Toxicology and applied pharmacology**, New York, v. 243, n. 2, p. 191–7, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035778>>. Acesso em: 26 fev. 2014.

CARSON, R. **Silent spring**. New York: Penguin books, 1969.

CARVALHO FILHO, J. S. Agências reguladoras e poder normativo. **Revista Eletrônica de Direito Administrativo Econômico**, Salvador, v. 9, 2007. Disponível em: <<http://www.direitodoestado.com/revista/REDAE-9-FEVEREIRO-2007-JOSE%20CARVALHO.PDF>>. Acesso em: 14 fev. 2014.

CARVALHO, L. C. **Acute and chronic neurologic sequelae by organophosphate pesticides acute poisoning in rural Brazil**. 1993. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, London, 1993.

CASSIMIRO, Márcia de Cassia. **Conflitos de interesses nas pesquisas científicas**. 2010. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <[http://www.iesc.ufrj.br/posgrad/posgraduacao/teses/2010/MarciaCassiaCassimiro\\_2010.pd](http://www.iesc.ufrj.br/posgrad/posgraduacao/teses/2010/MarciaCassiaCassimiro_2010.pd)>. Acesso em: 9 jan. 2017.

CASTELLO, P. R.; DRECHSEL, D. A.; PATEL, M. Mitochondria are a major source of paraquat-induced Reactive Oxygen Species production in the brain. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 282, n. 19, p. 14186–14193, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3088512/>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

CASTELO, R. O novo desenvolvimentismo e a decadência ideológica do pensamento econômico brasileiro. **Serviço Social & Sociedade**, Sao Paulo, n. 112, p. 613–636, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-66282012000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-66282012000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 8 set. 2016.

CHORFA, A. et al. Specific pesticide-dependent increases in  $\alpha$ -synuclein levels in human neuroblastoma (SH-SY5Y) and melanoma (SK-MEL-2) cell lines. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 133, n. 2, p. 289–297, 2013.

CHRISTENSEN, K. et al. The Use of Epidemiology in Risk Assessment: Challenges and Opportunities. **Human and Ecological Risk Assessment**, Philadelphia, v. 21, p. 1644–1663, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/10807039.2014.967039>>. Acesso em: 14 dez. 2016.

CHRISTIANSEN, S. et al. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. **International journal of andrology**, Copenhagen, v. 31, n. 2, p. 241–248, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18315719>>. Acesso em: 25 fev. 2014.

CLARIMON, J. et al. Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and Parkinson's disease in a Finnish population. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 367, n. 2, p. 168–170, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331145>>. Acesso em: 13 jan. 2017.

COELHO, A. F. C. A privatização como instrumento de passagem do estado social para o estado regulador. **Revista Acadêmica da Faculdade de Direito do Recife**, Recife, v. 84, p. 245–338, 2012. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/ACADEMICA/article/view/355/299>>. Acesso em: 14 dez. 2016.

COLOSIO, C.; TIRAMANI, M.; MARONI, M. Neurobehavioral effects of pesticides: state of the art. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 24, n. 4–5, p. 577–591, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900071>>. Acesso em: 15 fev. 2014.

COLOVIĆ, M. B. et al. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. **Current neuropharmacology**, San Francisco, v. 11, n. 3, p. 315–335, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3648782&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

CONFERÊNCIA DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE O MEIO AMBIENTE E DESENVOLVIMENTO, 1992, Rio de Janeiro. **Agenda 21**. Brasília: Centro de Documentação e Informação, 1995. Disponível em: <<http://bd.camara.gov.br/bd/handle/bdcamara/7706>> Acesso em: 19 jan. 2016.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Parecer 01/2016 sobre pulverização aérea de**

**inseticidas para combate do Aedes aegypti. Brasília, 2016.** Brasília, 2016. Disponível em <<http://conselho.saude.gov.br/recomendacoes/2016/Reco003.pdf>>. Acesso em: 9 jul. 2016.

CORY-SLECHTA, D. A. et al. Developmental pesticide exposures and the Parkinson's disease phenotype. **Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology**, Hoboken, v. 73, n. 3, p. 136–139, 2005.

COSTA, L. G. Current issues in organophosphate toxicology. **Clinica chimica acta: International journal of clinical chemistry and medical biochemistry**, Amsterdam, v. 366, n. 1–2, p. 1–13, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337171>>. Acesso em: 25 fev. 2014.

COSTA, L. G.; FURLONG, C. E. **Paraoxonase (PON1) in health and disease: Basic and Clinical Aspects**. v. 15, New York, NY: Springer Science+Business Media, 2002.

CSILLAG, C. Brazil's soaring suicide rate revealed. **Lancet**, Londres, v. 348, p. 1651, 1996. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)65598-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)65598-5/fulltext)> Acesso em: 8 set. 2016.

CUNHA, A. M.; LELIS, M. T. C.; FLIGENSPAN, F. B. Desindustrialização e comércio exterior: evidências recentes para o Brasil. **Revista de Economia Política**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 463–485, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-31572013000300006&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-31572013000300006&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 8 set. 2016.

DAS, K. et al. Role of familial, environmental and occupational factors in the development of Parkinson's disease. **Neurodegenerative diseases**, Basel, v. 8, n. 5, p. 345–51, 2011a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346317>>. Acesso em: 21 out. 2016.

DAS, T. a et al. Atypical central nervous system involvement in acute organophosphorous poisoning. **The Journal of the Association of Physicians of India**, Bombay, v. 59, n. may, p. 8–9, 2011b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751614>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

DAVIDOFF, F. et al. Sponsorship, authorship and accountability. **CMAJ: Canadian Medical Association journal**, San Francisco, v. 165, n. 6, p. 786–788, 2001. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=81460&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 26 jan. 2014.

DAVIDSON, I. W.; PARKER, J. C.; BELILES, R. P. Biological basis for extrapolation across mammalian species. **Regulatory toxicology and pharmacology**, New York, v. 6, n. 3, p. 211–237, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3775081>>. Acesso em: 7 jul. 2015.

DAVIS, K. L.; YESAVAGE, J. A.; BERGER, P. A. Single case study. Possible organophosphate-induced parkinsonism. **Journal of nervous and mental disease**, Baltimore, v. 166, n. 3, p. 222–225, 1978. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/641541>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

DE NEGRI, F. **Conteúdo tecnológico do comércio exterior brasileiro**: o papel das empresas estrangeiras. 1. ed. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2005. (Texto para Discussão n. 1074). Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td\\_1074.pdf](http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_1074.pdf)>. Acesso em: 8 set. 2016.

DEAN, A.; PUGH, J. Epidemiologic Notes and Reports Organophosphate Insecticide Poisoning Among Siblings -- Mississippi. **Morbidity and mortality weekly report**, Atlanta, v. 33, n. 42, p. 592–594, 1984.

DEBLEEKER, I. Intermediate Syndrome in Organophosphate Poisoning. In: GUPTA, R. L. (Ed.). **Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds**. 1. ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006. p. 371–380.

DIXON, R. L. Problems in extrapolating toxicity data for laboratory animals to man. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 13, p. 43–50, 1976. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1474996&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

DODD, C. A.; KLEIN, B. G. Pyrethroid and organophosphate insecticide exposure in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease: an immunohistochemical analysis of tyrosine hydroxylase and glial fibrillary acidic protein in dorsolateral striatum. **Toxicology and industrial health**, Princeton, v. 25, p. 25–31, 2009. Disponível em: <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318502](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318502)>. Acesso em: 14 abr. 2016.

DORES, E. F. G. C. et al. Pesticide levels in ground and surface waters of Primavera do Leste Region, Mato Grosso, Brazil. **Journal of chromatographic science**, Niles, v. 46, n. 7, p. 585–590, 2008.

EATON, D. L.; GALLAGHER, E. P. General Overview of Toxicology. In: MCQUEEN, Charlene A. (Ed.). **Comprehensive Toxicology**. 2. ed. Espanha: Elsevier, 2010. p. 1–46.

EATON, D. L.; KLAASSEN, C. D. General Principles of toxicology. In: KLAASSEN, Curtis D. (Ed.). **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 6. ed. Michigan: McGraw-Hill, 2001. p. 11–34.

ECOBICHON, D. J. Toxic effects of pesticides. In: KLAASSEN, Curtis D. (Ed.). **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 6. ed. Michigan: McGraw-Hill,

2001. p. 763–810.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; ALTMAN, D. G. **Systematic reviews in health care: meta-analysis in context**. 2. ed. Londres: BMJ Publishing Group, 2001.

ESKENAZI, B.; BRADMAN, A; CASTORINA, R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects exposures of farmworkers and their families. **Environmental health perspectives**, Research Triangle Park, v. 107, n. 3, p. 409–419, 1999. Disponível em: <<http://ehpnetl.niehs.nih.gov/docs/1999/suppl-3/409-419eskenazi/abstract.html>>. Acesso em: 12 jan. 2013.

EZEJI, E. U. et al. Determination of Reduced Glutathione and Glutathione S-transferase of Poultry Birds Exposed to Permethrin Insecticide. **American Journal of Biochemistry**, Rosemead, v. 2, n. 3, p. 21–24, 2012. Disponível em: <<http://article.sapub.org/10.5923.j.ajb.20120203.01.html>>. Acesso em: 11 jan. 2017.

FARAHAT, T. M. et al. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. **Occupational and Environmental Medicine**, Londres, v. 60, n. 4, p. 279–286, 2003. Disponível em: <<http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.60.4.279>>. Acesso em: 25 fev. 2014.

FERREIRA CARVALHO, D.; CARVALHO, A. C. Desindustrialização e reprimarização da economia brasileira contemporânea num contexto de crise financeira global: conceitos e evidências. **Revista Economia Ensaios**, Uberlândia, v. 26, n. 1, p. 35–64, 2011. Disponível em: <<http://www.seer.ufu.br/index.php/revistaeconomiaensaios/article/viewFile/17548/12179>>. Acesso em: 8 set. 2016.

FIORI, J. L. O Brasil e seu “entorno estratégico” na primeira metade do século XXI. In: SADER, E. (Ed.). **10 anos de governos pós-neoliberais no Brasil: Lula e Dilma**. Rio de Janeiro: FLACSO, 2013. p. 31–52.

FIRESTONE, J. et al. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. **Archives of neurology**, Chicago, v. 62, n. 1, p. 91–5, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642854>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

FONG, C.; CHENG, C.; WU, R. Pesticides exposure and genetic polymorphism of paraoxonase in the susceptibility of Parkinson’s disease. **Acta neurologica Taiwanica**, Taipei, v. 14, n. 2, p. 55–60, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16008163>>. Acesso em: 13 jan. 2017.

FORBES, A.; GRIFFITHS, P. Methodological strategies for the identification and synthesis of “evidence” to support decision-making in relation to complex healthcare systems and

practices. **Nursing inquiry**, Carlton, v. 9, n. 3, p. 141–155, 2002.

FREITAS, G. Uso de defensivos é intensificado no Brasil. **Valor Econômico**, São Paulo, p. 11–13, 2012. Disponível em: <[http://www.sindag.com.br/noticia.php?News\\_ID=2278](http://www.sindag.com.br/noticia.php?News_ID=2278)>. Acesso em: 13 dez. 2016.

FRIEDRICH, K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 2-15, maio 2013. Disponível em: <<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/30>>. Acesso em: 16 maio. 2016.

FUKUTO, T. R. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 87, p. 245–254, 1990. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1567830&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 16 maio. 2016.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Carta aberta da Fiocruz frente às atuais mudanças na regulação de agrotóxicos e perdas para saúde pública**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<https://www.agencia.fiocruz.br/carta-aberta-da-fiocruz-frente-às-atuais-mudanças-na-regulação-de-agrotóxicos-e-perdas-para-saúde>>. Acesso em: 16 maio. 2016.

GALLO, M. A. History and scope of toxicology. In: KLAASSEN, Curtis D. (Ed.). **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 6. ed. Michigan: McGraw-Hill, 2001. p. 3–10.

GAO, H. et al. Synergistic dopaminergic neurotoxicity of the pesticide rotenone and inflammogen lipopolysaccharide: relevance to the etiology of Parkinson's Disease. **Journal of Neuroscience**, Washington, v. 23, n. 4, p. 1228–1236, 2003. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/content/23/4/1228.long>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

GARCIA, E. G. et al. Impacto da legislação no registro de agrotóxicos de maior toxicidade no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 5, p. 832–839, 2005. Disponível em: <[www.fsp.usp.br/rsp](http://www.fsp.usp.br/rsp)>. Acesso em: 20 jan. 2017.

GARRIGOU, A.; BALDI, I.; DUBUC, P. Contributos da ergotoxicologia na avaliação da eficácia real dos EPI que devem proteger do risco fitossanitário: da análise da contaminação ao processo colectivo de alerta. **LaborReal**, Porto, v. 4, n. 1, p. 92–103, 2008. Disponível em: <[http://laboreal.up.pt/files/articles/2008\\_07/pt/92-103pt.pdf](http://laboreal.up.pt/files/articles/2008_07/pt/92-103pt.pdf)>. Acesso em: 12 nov. 2016.

GATTO, N. M. et al. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 117, n. 12, p. 1912–1918, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20049211>>. Acesso em: 21 out.

2016.

GERHARD, A. et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, Orlando, v. 21, n. 2, p. 404–412, 2006.

GILBERT, STEVEN G. Doubt Is Their Product: How Industry's Assault on Science Threatens Your Health. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 17, n. 5, p. 218, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685872/>>

GODEIRO JÚNIOR, C. O.; FELÍCIO, A. C.; PRADO, G. F. Sistema Extrapiramidal: Anatomia e Síndromes Clínicas. **Neurociências**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 48–51, 2006. Disponível em: <[http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2006/RN\\_14\\_01/Pages from RN\\_14\\_01-8.pdf](http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2006/RN_14_01/Pages_from_RN_14_01-8.pdf)>. Acesso em: 28 jul. 2015.

GODOY, R. C. B.; GODOY, M. I. O. **Agrotóxicos no Brasil**: processo de registro, riscos à saúde e programas de monitoramento. Cruz das Almas: Embrapa Mandioca e Fruticultura Tropical, 2004. Disponível em: <<http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/653905>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

GOEL, D. et al. Magnetic resonance imaging changes in a case of extra-pyramidal syndrome after acute organophosphate poisoning. **Neurology India**, Bombay, v. 54, n. 2, p. 207–209, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804273>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

GONÇALVES, J. S. Reprimarização ou Desindustrialização da Economia Brasileira: uma leitura a partir das exportações para o período 1997-2010. **Análises e Indicadores do Agronegócio**, São Paulo, v. 6, n. 12, p. 1–7, 2011. Disponível em: <<http://www.iea.sp.gov.br/ftp/iea/AIA/AIA-40-2011.pdf>>. Acesso em: 8 set. 2016.

GONZÁLEZ-POLO, R. A. et al. Paraquat-induced apoptotic cell death in cerebellar granule cells. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1011, n. 2, p. 170–176, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157803>>. Acesso em: 28 dez. 2016.

GRAU, E. R. As agências, essas repartições públicas. In: SALOMÃO FILHO, C. **Regulação e desenvolvimento**. São Paulo: Malheiros, 2002. p. 25–28.

GUAZZELLI, M. J; SPERB, M. **Agrotóxicos**: guerra química contra a saúde e o meio ambiente, São Paulo, 2014.

GUIMARÃES, J. ALEGRIA, P. Parkinsonismo. **Medicina Interna**, Caracas, v. 11, n. 2, 2004. Disponível em: <[http://www.spmi.pt/revista/vol11/vol11\\_n2\\_2004\\_109\\_114.pdf](http://www.spmi.pt/revista/vol11/vol11_n2_2004_109_114.pdf)>. Acesso em: 28 jul. 2015.

GUIMARÃES, J. R. Corporações x ciência: um jogo sujo. Uma ( in )certa antropologia. **Ciência Hoje**, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <<http://umaincertaantropologia.org/2012/05/29/corporacoes-x-ciencia-um-jogo-sujo-ciencia-hojeterra-em-transe/>>. Acesso em: 28 dez. 2016.

GUPTA, R. C. Classification and Uses of Organophosphates and Carbamates. In: GUPTA, Ramesh C. (Ed.). **Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds**. 1. ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006. p. 5–24.

GURGEL, A. M. ; GUEDES, C. A. ; LAVOR, A. C. H. . Enfoques ecossistêmicos para o enfrentamento das arboviroses: construindo um modelo possível de controle vetorial sem o uso de venenos. **WATERLAT-GOBACIT Network Working Papers**, Newcastle, v. 3, p. 83-95, 2016.

GURGEL, A. M. **Uso do coque verde de petróleo como matriz energética em Pernambuco e a perspectiva da vigilância em saúde: estudo de caso no Complexo Industrial Portuário da Suape**. 2011. Fundação Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2011.

GURGEL, A. M.; AUGUSTO, L. G. S. Riscos à saúde humana a serem considerados no uso do diflubenzuron no combate ao mosquito da dengue. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE SAÚDE AMBIENTAL (SIBSA), 1., 2010, Belém. **Anais...** Rio de Janeiro: ABRASCO, 2010.

HARDEN, A.; THOMAS, J. Methodological issues in combining diverse study types in systematic reviews. **International Journal of Social Research Methodology**, Londres, v. 8, n. 3, p. 257–271, 2005. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13645570500155078>>. Acesso em: 28 dez. 2016.

HARGREAVES, A. J. Neurodegenerations induced by organophosphorous compounds. In: AHMAD, S. I. (Ed.). **Neurodegenerative diseases: Advances in Experimental Medicine and Biology**. New York: Springer, 2012. v. 724, p. 189–204.

HARVEY, D. **Para entender o capital**. 1. ed. São Paulo: Boitempo, 2013.

HASHIM, HZ et al. Parkinsonism complicating acute organophosphate insecticide poisoning. **Annals of the Academy of Medicine Singapore**, Singapura, v. 40, n. 3, p. 150–151, 2011.

HAWKER, S. et al. Appraising the evidence: reviewing disparate data systematically. **Qualitative Health Research**, Newbury Park, v. 12, n. 9, p. 1284–1299, 2002.

HERNÁNDEZ-MORENO, D. et al. Brain acetylcholinesterase, malondialdehyde and reduced glutathione as biomarkers of continuous exposure of tench, *Tinca tinca*, to carbofuran or deltamethrin. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 408, n. 21, p. 4976–4983, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.07.044>>. Acesso em: 6 ago. 2016.

HERNÁNDEZ, A. F. et al. Systematic reviews on neurodevelopmental and neurodegenerative disorders linked to pesticide exposure: Methodological features and impact on risk assessment. **Environment International**, Elmsford, v. 92–93, p. 657–679, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412016300204>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

HERTZ-PICCIOTTO, I. Public Health Policy Forum Epidemiology and Quantitative Risk Assessment: A Bridge from Science to Policy. **American journal of public health**, Washington, v. 85, n. 4, p. 484–491, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1615131/pdf/amjph00442-0022.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2017.

HERTZMAN, C. et al. Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. **American journal of industrial medicine**, New York, v. 17, n. 3, p. 349–55, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305814>>. Acesso em: 28 dez. 2016.

HERZOG, G. J. **As exportações brasileiras entre 1992 e 2012: a caminho da “reprimarização”?** 2013. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2013. Disponível em: <[http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2024/Gabrieli\\_Herzog.pdf?sequence=1](http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2024/Gabrieli_Herzog.pdf?sequence=1)>. Acesso em: 8 set. 2016.

HICKS, D. et al. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics. **Nature**, Londres, v. 520, n. 7548, p. 429–431, 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/520429a>>. Acesso em: 8 jan. 2017.

HOBBIGER, F. Effect of nicotinhydroxamic acid methiodide on human plasma cholinesterase inhibited by organophosphates containing a dialkylphosphato group. **British journal of pharmacology and chemotherapy**, Londres, v. 10, n. 3, p. 356–62, 1955. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1509529&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 8 mar. 2013.

HOLMES, D. R. et al. Conflict of interest. **American Heart Journal**, St. Louis, v. 147, n. 2,

p. 228–237, 2004.

HOUSE OF REPRESENTATIVES (Estados Unidos). **Federal regulation and regulatory reform**. Washington, D. C, 2008. Disponível em: <[https://archive.org/stream/fedelatio00unit/fedelatio00unit\\_djvu.txt](https://archive.org/stream/fedelatio00unit/fedelatio00unit_djvu.txt)>. Acesso em: 8 mar. 2013.

HSIEH, B. H. et al. Acetylcholinesterase inhibition and the extrapyramidal syndrome: a review of the neurotoxicity of organophosphate. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 22, n. 4, p. 423–427, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577800>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry**, Londres, v. 55, p. 181–184, 1992.

HWANG, O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. **Experimental neurobiology**, Seoul, v. 22, n. 1, p. 11–17, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585717>>. Acesso em: 11 jan. 2017.

IASI, M. L. Democracia de cooptação e o apassivamento da classe trabalhadora. In: SALVADOR, E. et al. (Ed.). **Financeirização, fundo público e política social**. 1. ed. São Paulo: Cortez, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NURAIS RENOVÁVEIS. **Boletins anuais de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos no Brasil - 2014**. Brasília-DF: IBAMA, 2016.

JADIYA, P; NAZIR, A. Environmental toxicants as extrinsic epigenetic factors for parkinsonism: studies employing transgenic *C. elegans* model. **CNS & neurological disorders - drug targets**, Sharjah, v. 11, n. 8, p. 976–983, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244436>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

JAIPIEAM, S. et al. Organophosphate Pesticide Residues in Drinking Water from Artesian Wells and Health Risk Assessment of Agricultural Communities, Thailand. **Human and ecological risk assessment**, Amherst, v. 15, n. 6, p. 1304–1316, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485459>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

JANG, Y. J. et al. Paraquat induces apoptosis through a mitochondria-dependent pathway in RAW264.7 cells. **Biomolecules and Therapeutics**, Seoul, v. 23, n. 5, p. 407–413, 2015.

JASANOFF, S. Bridging the Two Cultures of Risk Analysis. **Risk Analysis**, New York, v. 13, n. 2, p. 123, 1993.

JAYASUMANA, C. et al. Drinking well water and occupational exposure to Herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka. **Environmental health: a global access science source**, London, v. 14, p. 6, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596925>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

JOUBERT, J.; JOUBERT, P. H. Chorea and psychiatric changes in organophosphate poisoning. A report of 2 further cases. **South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde**, Cape Town, v. 74, n. 1, p. 32–34, 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3388159>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

KALYANAM, B.; NARAYANA, Sarala; KAMARTHY, Prabhakar. A rare neurological complication of acute organophosphorous poisoning. **Toxicology international**, Bareilly, v. 20, n. 2, p. 189–191, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24082514>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

KAMEL, F. et al. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. **Environmental health perspectives**, Research Triangle Park, v. 112, n. 9, p. 950–958, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198914>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

KAMEL, F.; HOPPIN, J. A. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. **Environmental health perspectives**, Research Triangle Park, v. 112, n. 9, p. 950–8, 2004. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1247187&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 11 maio. 2013.

KARALLIEDDE, L.; SENANAYAKE, N. Organophosphorus insecticide poisoning. **British journal of anaesthesia**, Altrincham, v. 63, p. 736–750, 1989. Disponível em: <<http://bjaoxfordjournals.org/content/63/6/736.full.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

KELLAR, K. J. Overcoming inhibitions. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 103, n. 36, p. 13263–13264, 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1569149&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 6 jun. 2014.

KESSELHEIM, A. S.; MELLO, M. M. Confidentiality laws and secrecy in medical research: improving public access to data on drug safety. **Health affairs**, Millwood, v. 26, n. 2, p. 483–491, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339677>>. Acesso em: 16 fev. 2014.

KHASAWINAH, A. M. A.; MARCH, R. B.; FUKUTO, T. R. Insecticidal Properties , Antiesterase Activities, and Metabolism of Methamidophos. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, San Diego, v. 9, p. 211–221, 1978.

KIM, J.; KO, Y.; LEE, W. J. Depressive symptoms and severity of acute occupational pesticide poisoning among male farmers. **Occupational and Environmental Medicine**, Londres, v. 70, n. 5, p. 303–309, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 13 jan. 2017.

KLEFFMANN GROUP. Brazilian agriculture. **Kleffmann Group Newsletter**, Lüdinghausen, n. 5, p. 26–29, 2013.

KONDO, I. Genetic polymorphism of paraoxonase 1 (PON1) and susceptibility to Parkinson's disease. **Brain Research**, Amsterdam, v. 806, p. 271–273, 1998.

KUMAR, A; GANINI, D; MASON, R. P. Role of cytochrome c in  $\alpha$ -synuclein radical formation: implications of  $\alpha$ -synuclein in neuronal death in Maneb-and paraquat- induced model of Parkinson's disease. **Molecular Neurodegeneration**, Londres, v. 11, n. 70, p. 1–12, 2016.

KVENTSEL, I. et al. Scopolamine treatment for severe extra-pyramidal signs following organophosphate (chlorpyrifos) ingestion. **Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)**, Philadelphia, v. 43, n. 7, p. 877–879, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16440518>>. Acesso em: 11 jan. 2017.

LAVORENTI, A.; PRATA, F.; REGITANO, J. B. Comportamento de pesticidas em solos - fundamentos. **Tópicos em ciência do solo**, Viçosa, v. 3, p. 335–400, 2003.

LEE, C. S. et al. Combined effect of dopamine and MPP+ on membrane permeability in mitochondria and cell viability in PC12 cells. **Neurochemistry International**, Oxford, v. 43, n. 2, p. 147–154, 2003.

LEE, J. E. et al. Reactive oxygen species regulated mitochondria-mediated apoptosis in PC12 cells exposed to chlorpyrifos. **Toxicology and applied pharmacology**, New York, v. 263, n. 2, p. 148–162, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22714038>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

LEE, P. et al. Functional paraoxonase 1 variants modify the risk of Parkinson's disease due to organophosphate exposure. **Environment international**, Elmsford, v. 56, p. 42–47, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602893>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

LEME, T. S. et al. Avaliação da vestimenta utilizada como equipamento de proteção individual pelos aplicadores de malationa no controle da dengue em São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 567–576, 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2014000300567&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000300567&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 12 jan. 2017.

LEMMENS, T.; FREEDMAN, B. Ethics review for sale? Conflict of interest and commercial research review boards. **The Milbank quarterly**, New York, v. 78, n. 4, p. 547–84, 2000.

Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2751172&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 26 fev. 2014.

LEMMER, B.; GRELLIER, R.; STEVEN, J. Systematic Review of Nonrandom and Qualitative Research Literature: Exploring and Uncovering an Evidence Base for Health Visiting and Decision Making. **Qualitative Health Research**, Newbury Park, v. 9, n. 3, p. 315–328, 1999.

LIN, K. et al. Enantiomeric resolution and biotoxicity of methamidophos. **Journal of agricultural and food chemistry**, Washington, v. 54, n. 21, p. 8134–8138, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032020>>. Acesso em: 12 nov. 2015.

LIOU, H. H. et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. **Neurology**, New York, v. 48, n. 6, p. 1583–1588, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9191770>>. Acesso em: 28 dez. 2016.

LOTTI, M. et al. Interactions between neuropathy target esterase and its inhibitors and the development of polyneuropathy. **Toxicology and applied pharmacology**, New York, v. 122, n. 2, p. 165–171, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211998>>. Acesso em: 12 nov. 2014.

LUKASZEWICZ-HUSSAIN, A. Subchronic intoxication with chlorfenvinphos, an organophosphate insecticide, affects rat brain antioxidative enzymes and glutathione level. **Food and chemical toxicology**, Oxford, v. 46, n. 1, p. 82–86, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706853>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

LUNTZ, F. **The environment: a cleaner, safer, healthier America**. Washington: The Luntz Research Companies, 2002. Disponível em: <<https://www2.bc.edu/~plater/Newpublicsite06/suppmats/02.6.pdf>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

MACHADO, A. B. M. Estrutura e funções dos núcleos da base e do centro branco medular do cérebro. In: MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia Funcional**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2 ed., p.249–256, 2006.

MACHATHA, S. G.; YALKOWSKY, S. H. Comparison of the octanol/water partition coefficients calculated by ClogP®, ACDlogP and KowWin® to experimentally determined values. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 294, p. 185–192, 2005. Disponível em:

<[http://www.academia.edu/11023430/Comparison\\_of\\_the\\_octanol\\_water\\_partition\\_coefficients\\_calculated\\_by\\_ClogP\\_ACDlogP\\_and\\_KowWin\\_to\\_experimentally\\_determined\\_values](http://www.academia.edu/11023430/Comparison_of_the_octanol_water_partition_coefficients_calculated_by_ClogP_ACDlogP_and_KowWin_to_experimentally_determined_values)>.

Acesso em: 11 jan. 2017.

MAGALHÃES, E. S. Crise econômica e reprimarização. **Desafios do desenvolvimento**, Brasília, v. 9, n. 74, p. 1, 2012. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/desafios/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2831:catid=28&Itemid=23](http://www.ipea.gov.br/desafios/index.php?option=com_content&view=article&id=2831:catid=28&Itemid=23)>. Acesso em: 12 nov. 2015.

MALASPINA, F. G.; ZINILISE, M. L.; BUENO, P. C. Perfil epidemiológico das intoxicações por agrotóxicos no Brasil, no período de 1995 a 2010. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 425–34, 2011. Disponível em: <[http://www.cadernos.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2011\\_4/artigos/csc\\_v19n4\\_425-434.pdf](http://www.cadernos.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2011_4/artigos/csc_v19n4_425-434.pdf)>. Acesso em: 9 jan. 2017.

MANTHRIPRAGADA, A. D. et al. Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, Cambridge, v. 21, n. 1, p. 87–94, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907334>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

MARCOS, G. et al. Análise epidemiológica do suicídio no Brasil entre 1980 e 2006. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, Supl 2, p. 86–93, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462009000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462009000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 12 dez. 2013.

MARQUES, R. M.; MENDES, Á. Democracia, saúde pública e universalidade: o difícil caminhar. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 35–51, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-12902007000300005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902007000300005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 8 set. 2016.

MARTINS, A. A. Relações Estado-Sociedade e políticas de saúde. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 55–79, 1996.

MCCORMACK, A. L. et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. **Neurobiology of disease**, Oxford, v. 10, n. 2, p. 119–127, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127150>>. Acesso em: 29 dez. 2016.

MCGAURAN, N. et al. Reporting bias in medical research - a narrative review. **Trials**, Londres, v. 11, n. 37, p. 15, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2867979&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 22 jan. 2014.

MCGEER, P. L. et al. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. **Neurology**, New York, v. 38, n. 8, p. 1285–1291, 1988. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.38.8.1285>>

MECO, G. et al. Parkinsonism after chronic exposure to the fungicide maneb (manganese ethylene-bis-dithiocarbamate). **Scandinavian Journal of Work, Environment and Health**, Helsinki, v. 20, n. 4, p. 301–305, 1994.

MEDEIROS, M. N. C.; MEDEIROS, M. C.; SILVA, M. B. A. Intoxicação aguda por agrotóxicos anticolinesterásicos na cidade do Recife, Pernambuco, 2007-2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 23, n. 3, p. 509–518, 2014. Disponível em: <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742014000300013&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000300013&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 9 jan. 2017.

MELGAREJO, L.; GURGEL, A. M. Agrotóxicos, seus mitos e implicações. In: A. M. Gurgel; M. O. S. Santos; I. G. D. Gurgel (Eds.); **Agrotóxicos: vulnerabilidades socioambientais, político-institucionais e teórico-metodológicas**. 1. ed., p.28-56, 2017. No prelo.

MICHAELS, D; WAGNER, W. Disclosure in regulatory science. **Science**, Boston, v. 302, n. 5653, p. 2073, 2003.

MICHAELS, D. **Doubt is Their Product: How Industry's Assault on Science Threatens Your Health**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2008. Disponível em: <[http://books.google.com/books?id=J0P3IdSYO\\_MC&pgis=1](http://books.google.com/books?id=J0P3IdSYO_MC&pgis=1)>. Acesso em: 22 fev. 2014.

MICHAELS, D. **The Impact of Science on Public Policy**. Washington DC: The House of Representatives, 2004.

MINNESOTA. Distrito Judicial, 2. **Response of The Council for Tobacco Research - USA, Inc.** Ramsey District Council for Tobacco Research, 1995. Disponível em: <<http://legacy.library.ucsf.edu/tid/npt30a00/pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2014.

MOMEN, H.; MOMEN, H. Evolution of scientific publishing over the last 30 years. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 458–459, 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2014000300458&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000300458&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 8 jan. 2017.

MONSANTO. **Monsanto inaugura unidade de pesquisa em Pernambuco**. [S. l.]. 2013. Disponível em: <<http://www.monsanto.com/global/br/noticias/pages/monsanto-inaugura-unidade-de-pesquisa-em-pernambuco.aspx>>. Acesso em: 8 set. 2016.

MONTGOMERY, J. H. **Agrochemicals - desk reference**. 2. ed. Boca Raton, NY: CRC Press, 2000.

MONTOYA-CABRERA, M. A. et al. [Acute methyl parathion poisoning with extrapyramidal manifestations not previously reported]. **Gaceta medica de Mexico**, México, v. 135, n. 1, p.

79–82, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204315>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

MOONEY, C. The Manufacture of Uncertainty. **The American Prospect**, Washington, v. 19, n. 4, p. 1–2, 2008. Disponível em: <<http://prospect.org/article/manufacture-uncertainty>>. Acesso em: 12 dez. 2013.

MORETTO, A.; COLOSIO, C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: Epidemiological studies and experimental data. **Toxicology**, Amsterdam, v. 307, p. 24–34, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246862>>. Acesso em: 28 dez. 2016.

MORETTO, A.; LOTTI, M. Peripheral Nervous System Effects and Delayed Neuropathy. In: GUPTA, R. L. (Ed.). **Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds**. 1. ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006. p. 361–370.

MOTA, A. Elizabete S.; AMARAL, A. S.; PERUZZO, J. F. O novo desenvolvimentismo e as políticas sociais na América Latina. In: MOTA, Ana Elizabete Simões (Ed.). **Desenvolvimento e construção da hegemonia: crescimento econômico e reprodução da desigualdade**. São Paulo: Cortez, 2012. p. 153–178.

MÜLLER-VAHL, K. R.; KOLBE, H.; DENGLER, R. Transient severe parkinsonism after acute organophosphate poisoning. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, Londres, v. 66, n. 2, p. 253–254, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071118>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

MUTTRAY, Al et al. Acute effects of low doses of methyl parathion on human EEG. **Environmental toxicology and pharmacology**, Amsterdam, v. 19, n. 3, p. 477–483, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783515>>. Acesso em: 9 fev. 2014.

NAKAMAGOE, K. et al. Parkinsonism with organophosphate poisoning. **BMJ case reports**, Londres, v. 2009, p. 1–4, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21841947>>. Acesso em: 24 dez. 2016.

NARAYAN, S. et al. Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. **International journal of epidemiology**, Londres, v. 42, n. 5, p. 1476–1485, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057998>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

NASCIMENTO, C. A.; CARDOZO, S. A.; NASCIMENTO, K. L. O Sentido da Reprimarização da Pauta Exportadora: uma interpretação à luz de Celso Furtado, Caio Prado Jr. e Francisco de Oliveira. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural, 46, Rio Branco. **Anais...** Rio Branco:SOBER, 2008. Disponível em: <<http://www.sober.org.br/palestra/9/326.pdf>>. Acesso em: 8 set. 2016.

NORKAEW, S. et al. An association between organophosphate pesticides exposure and Parkinsonism amongst people in an agricultural area in Ubon Ratchathani Province, Thailand. **Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny**, Warszawa, v. 66, n. 1, p. 21–6, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813069>>. Acesso em: 21 out. 2016.

NUNES, E. **Agências Regulatórias: gênese, contexto, perspectiva e controle**. 1 ed. Rio de Janeiro: Observatório Universitário - Instituto DataBrasil: Ensino e Pesquisa, 2001.

NURMINEN, M.; NURMINEN, T.; CORVALAN, C. F. Methodologic Issues in Epidemiologic Risk Assessment. **Epidemiology**, Baltimore, v. 10, p. 585–593, 1999. Disponível em: <[http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/methods/en/nurminen1.pdf](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/methods/en/nurminen1.pdf)>. Acesso em: 13 jan. 2017.

OCHI, G. et al. Neuroleptic malignant-like syndrome: a complication of acute organophosphate poisoning. **Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie**, Ontario, v. 42, n. 11, p. 1027–1030, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8590492>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

OLIVEIRA, F. Privatização do público, destituição da fala e anulação da política: o totalitarismo neoliberal. In: OLIVEIRA, F.; PAOLI, M. C. (Ed.). **Os sentidos da democracia: políticas do dissenso e a hegemonia global**. Petrópolis: Vozes, 1999. p. 55–81.

OLIVEIRA, M. A.; COCA VELARDE, Guillermo; MOREIRA DE SÁ, Renato Augusto. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos. **FEMINA**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, p. 235–238, 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n5/a5320.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

OUCHI, Y. et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, Boston, v. 57, n. 2, p. 168–175, 2005.

PACKER, A. L.; PACKER, A. L. Indicadores de centralidade nacional da pesquisa comunicada pelos periódicos de Saúde Coletiva editados no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 7, p. 1983–1995, 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232015000701983&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000701983&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 9 jan. 2017.

PANDA, A. K.; BALA, K.; BHIRUD, L. Extrapiramidal syndrome. **BMJ case reports**, Londres, v. 2014, jan. 2014. Disponível em: <<http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr-2013-009752>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

PAULO NETTO, J. Crise do capital e consequências societárias. **Serviço Social & Sociedade**, Sao Paulo, n. 111, p. 413–429, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-66282012000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-66282012000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 8 set. 2016.

PELAEZ, V.; DA SILVA, L. R.; ARAUJO, E. B. Regulation of pesticides: A comparative analysis. **Science and Public Policy**, Londres, v. 40, n. 5, p. 644–656, 2013. Disponível em: <<http://spp.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/scipol/sct020>>. Acesso em: 26 fev. 2014.

PELAEZ, V.; TERRA, F. H. B.; SILVA, L. R. A regulamentação dos agrotóxicos no Brasil: entre o poder de mercado e a defesa da saúde e do meio ambiente. **Revista de Economia**, Curitiba, ano 34, v. 36, n. 1, p. 27–48, 2010. Disponível em: <<http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs/index.php/economia/article/viewFile/20523/13714>>. Acesso em: 12 dez. 2013.

PHILLIPS MCDUGALL. **The Global Agrochemical and Seed Markets**: Industry ProspectsCropLife Canada Annual Meeting. Canadá: CPDA, , 2008.

PHILLIPS MCDUGALL. **The global agrochemical and seed markets: Industry prospects**. São Francisco: CPDA, 2011.

POCHMANN, M. Políticas públicas e a situação social na primeira década do século XXI. In: SADER, Emir (Ed.). **10 anos de governos pós-neoliberais no Brasil: Lula e Dilma**. Rio de Janeiro: FLACSO, 2013. p. 145–156.

POPE, C. N. Central Nervous System Effects and Neurotoxicity. In: GUPTA, Ramesh C. (Ed.). **Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds**. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006. p. 271–291.

PORTER, D. G. Ethical scores for animal experiments. **Nature**, Londres, v. 356, n. 6365, p. 101–102, 1992. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/356101a0>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

PORTO, M. F. Saúde do trabalhador e o desafio ambiental: contribuições do enfoque ecossocial, da ecologia política e do movimento pela justiça ambiental. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 829–839, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232005000400008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232005000400008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 8 set. 2016.

POSNER, R. A. Teorias da Regulação Econômica. In: MATTOS, P. (coord.). **Regulação econômica e democracia**: o debate norte-americano. São Paulo: Ed. 34, 2004.

POSNER, R. A. Theories of economic regulation. **The Bell Journal of Economics and Management Science**, New York, v. 5, n. 2, p. 335–358, 1974.

PRADO, M. J.; Maria H. et al. Evaluation of Health Information Systems in Brazil. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 7–18, 2010. Disponível em: <[http://www.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2010\\_1/artigos/Modelo Livro UFRJ 1-a.pdf](http://www.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2010_1/artigos/Modelo Livro UFRJ 1-a.pdf)>.

Acesso em: 9 jan. 2017.

PRAVEEN KUMAR, A. S.; SUBRAHMANYAM, D. K. S. Acute reversible parkinsonism following accidental exposure to organophosphate insecticide. **International Journal of Nutrition Pharmacology**, New York, v. 3, n. 1, p. 70–72, 2011. Disponível em: <<http://www.ijnpnd.com>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

PRIYADARSHI, A. et al. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 21, n. 4, p. 435–40, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11022853>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

PRUETT, S. B. et al. Assessment of cholinergic influences on a primary humoral immune. **Immunology**, Oxford, v. 77, p. 428–435, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1421717/pdf/immunology00102-0116.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2014.

QIAO, D. et al. Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 111, n. 4, p. 536–44, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676612>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

RAJPUT, A. H.; UITTI, R. J. Paraquat and Parkinson's disease. **Neurology**, New York, v. 37, n. 11, p. 1820–1821, 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3670622>>. Acesso em: 29 dez. 2016.

RALL, D. P. Difficulties in Extrapolating the Results of Toxicity Studies in Laboratory Animals to Man. **Environmental research**, New York, v. 2, n. 5, p. 360–367, 1969. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4985963>>. Acesso em: 12 dez. 2014.

RAMALHO, P. I. S. **A Gramática Política das Agências Reguladoras: comparação entre Brasil e EUA**. 2007. Tese (Doutorado em Ciências Sociais) - Universidade de Brasília - Instituto de Ciências Sociais - Centro de Pesquisa e Pós-Graduação sobre as Américas, Brasília, 2007. Disponível em: <[http://www.repositorio.unb.br/bitstream/10482/2012/1/Versao\\_Final\\_Tese\\_18\\_10\\_2007.pdf](http://www.repositorio.unb.br/bitstream/10482/2012/1/Versao_Final_Tese_18_10_2007.pdf)>. Acesso em: 1 jan. 2017.

RAMOS, C. S. **País cresce no mercado de defensivos**. [S. l.], 2013. Disponível em: <<http://www.dci.com.br/materia/exibe-materia.asp?id=350255>>. Acesso em 19 fev. 2014.

RAY, D. E. Chronic effects of low level exposure to anticholinesterases--a mechanistic review. **Toxicology letters**, Amsterdam, v. 102–103, p. 527–33, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022307>>. Acesso em: 12 dez. 2014.

RAY, D. E.; RICHARDS, P. G. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. **Toxicology letters**, Amsterdam, v. 120, n. 1–3, p. 343–51, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323193>>

REGO, S; PALÁCIOS, Marisa. Conflitos de Interesses e a Produção Científica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 3, p. 281–282, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbem/v32n3/v32n3a01.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

RIDER, C. V. et al. A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. **International journal of andrology**, Copenhagen, v. 31, n. 2, p. 249–262, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205796>>. Acesso em: 18 fev. 2014.

RIOS, Leonardo Essado et al. Uma abordagem ética do conflito de interesses na área de saúde. **Bioethikos**, Sao Paulo, v. 7, n. 4, p. 398–403, 2013. Disponível em: <<https://www.saocamilo-sp.br/pdf/bioethikos/155557/a04.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

ROJAS, L. **International Pesticide Market and Regulatory Profile**. [S. l.], 2012. Disponível em: <[http://wcropchemicals.com/pesticide\\_regulatory\\_profile/International](http://wcropchemicals.com/pesticide_regulatory_profile/International)>. Acesso em: 3 jun. 2014.

ROTHLEIN, J. et al. Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and non-agricultural Hispanic workers. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 114, n. 5, p. 691–696, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675422>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

RUBIN, C. et al. Assessment of human exposure and human health effects after indoor application of methyl parathion in Lorain County, Ohio, 1995-1996. **Environmental health perspectives**, Research Triangle Park, v. 110 Suppl, p. 1047–51, 2002. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1241291&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 22 set. 2013.

RUSYNIAK, D. E.; NAÑAGAS, Kristine A. Organophosphate poisoning. **Seminars in neurology**, New York, v. 24, n. 2, p. 197–204, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15257517>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

SADER, E. Apresentação. In: SADER, Emir (Ed.). **10 anos de governos pós-neoliberais no Brasil: Lula e Dilma**. Rio de Janeiro: FLACSO, 2013. p. 7–9.

SALDANA, T. M. et al. Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. **Diabetes care**, Alexandria, v. 30, n. 3, p. 529–534, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327316>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

SALVI, R. M.; LARA, D. R.; GHISOLFI, E. S.; PORTELA, L. V.; DIAS, R. D.; SOUZA, D. O. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. **Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology**, Orlando, v. 72, n. 2, p. 267–71, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660361>>. Acesso em: 28 nov. 2016.

SANDELOWSKI, M.; BARROSO, Julie; VOILS, Corrine I. Using qualitative metasummary to synthesize qualitative and quantitative descriptive findings. **Research in Nursing and Health**, New York, v. 30, n. 1, p. 99–111, 2007.

SANDELOWSKI, M.; BARROSO, Julie. Creating mMetasummaries of qualitative findings. **Nursing Research**, New York, v. 52, n. 4, p. 226–233, 2003. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006199-200307000-00004>>. Acesso em: 24 out. 2016.

SANDELOWSKI, M.; BARROSO, Julie. Qualitative Metasynthesis Project. **Western Journal of Nursing Research**, Beverly Hills, n. 5, p. 1–2, 2014. Disponível em: <<http://sonweb.unc.edu/sandbar>>. Acesso em: 2 mar. 2015.

SANGSTER, J. Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds. **Journal of Physical and Chemical Reference Data**, New York, v. 18, n. 3, p. 1111–1227, 1989.

SANTOS, B. de S. **Um discurso sobre as ciências**. 7. ed. São Paulo: Cortez, 2010.

SANTOS, B. S. Prefácio do Dossiê dos Agrotóxicos. In: Dossiê Abrasco – Parte 3 - Agrotóxicos, conhecimento científico e popular: construindo a ecologia de saberes. In: CARNEIRO, Fernando Ferreira et al. (Eds.). **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015. p. 624.

SANTOS, S. A. et al. Suicídios e tentativas de suicídios por intoxicação exógena no Rio de Janeiro: análise dos dados dos sistemas oficiais de informação em saúde, 2006–2008. **Revista brasileira de epidemiologia**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 376–87, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v16n2/1415-790X-rbepid-16-02-00376.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

SANTOS, V. M. R. 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, p. 159–170, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422007000100028&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000100028&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 11 jan. 2017.

SÃO PAULO. Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo. **Projeto de Lei n. 63/2016**. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://www.al.sp.gov.br/propositura/?id=1303314>>. 49>

SCHIPPER, P. N. M.; VISSERS, M. J. M.; VAN DER LINDEN, A. M. A. Pesticides in groundwater and drinking water wells: overview of the situation in the Netherlands. **Water Science & Technology**, Oxford, v. 57, n. 8, p. 1277, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18469402>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

SCHOTT, G. et al. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. **Deutsches Ärzteblatt international**, Cologne, v. 107, n. 16, p. 279–285, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2868984&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 26 fev. 2014.

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

SENANAYAKE, N.; KARALLIEDDE, Lakshman. Neurotoxic Effects of Organohosphorus Insecticides. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 316, n. 13, p. 761–763, 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3029588>>. Acesso em: 15 jan. 2017.

SENANAYAKE, N.; SANMUGANATHAN, P. S. Extrapyramidal manifestations complicating organophosphorus insecticide poisoning. **Human & experimental toxicology**, Basingstoke, v. 14, n. 7, p. 600–604, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7576821>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

SERRALTA, F. B.; NUNES, Maria Lucia Tiellet; EIZIRIK, Claudio Laks. Considerações metodológicas sobre o estudo de caso na pesquisa em psicoterapia. **Estudos de Psicologia**, Campinas, v. 28, n. 4, p. 501–510, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/estpsi/v28n4/10.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

SHAHAR, E. et al. Extrapyramidal parkinsonism complicating acute organophosphate insecticide poisoning. **Pediatric Neurology**, Chippewa Falls, v. 33, n. 5, p. 378–382, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243228>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

SHAHAR, E.; ANDRAWS, J. Extra-pyramidal parkinsonism complicating organophosphate insecticide poisoning. **European journal of paediatric neurology**, Londres, v. 5, n. 6, p. 261–264, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11764185>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

SHAKERKHATIBI, M. et al. Pesticides residue in drinking groundwater resources of rural areas in the northwest of iran. **Health promotion perspectives**, Tabriz, v. 4, n. 2, p. 195–205, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648583>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

SILVA, A. B. et al. Uso de agrotóxicos no sistema de produção de hortaliças no município de Camocim de São Félix, Pernambuco. **Embrapa Solos**, Rio de Janeiro, v. 6, p. 22, 1999.

Disponível em:

<<http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/337929/1/CNPSBOL.PESQ.699.pdf>>.

Acesso em: 8 set. 2016.

SILVA, J. A. Desindustrialização e doença holandesa: o caso brasileiro. **Indicadores Econômicos FEE**, Porto Alegre, v. 41, n. 3, p. 67–82, 2014. Disponível em:

<<http://revistas.fee.tche.br/index.php/indicadores/article/viewFile/2951/3214>>. Acesso em: 8 set. 2016.

SILVA, L. R. **(Re)Avaliação de agrotóxicos no Brasil e as estratégias nas empresas. Dissertação** (Mestrado Profissionalizante em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, 2013a.

SILVA, S. S. S.. Contradições da Assistência Social no governo “neodesenvolvimentista” e suas funcionalidades ao capital. **Servico social & sociedade**, São Paulo, v. 113, p. 86–105, 2013. b. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-66282013000100004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-66282013000100004)>. Acesso em: 8 set. 2016.

SISMONDO, S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. **Contemporary clinical trials**, New York, v. 29, n. 2, p. 109–13, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919992>>. Acesso em: 11 fev. 2014.

SLOTKIN, T. A. Guidelines for developmental neurotoxicity and their impact on organophosphate pesticides: a personal view from an academic perspective. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 25, n. 4, p. 631–640, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183016>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

SLOTKIN, T. A.; SEIDLER, F. J. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates In vivo: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, and neurotransmitter systems. **Brain Research Bulletin**, Phoenix, v. 72, p. 232–274, 2008.

SLOTKIN, T. A.; SEIDLER, F. J. Developmental exposure to organophosphates triggers transcriptional changes in genes associated with Parkinson’s disease in vitro and in vivo. **Brain research bulletin**, Phoenix, v. 86, n. 5–6, p. 340–347, 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923011002905>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

SLOTKIN, T. et al. Organophosphate insecticides target the serotonergic system in developing rat brain regions: disparate effects of diazinon and parathion at doses spanning the threshold for cholinesterase inhibition. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 114, n. 10, p. 1542–1546, 2006. Disponível em: <<http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.9337>>. Acesso em: 25 fev. 2014.

SLOTKIN, T.; LEVIN, E. D.; SEIDLER, F. J. Comparative Developmental Neurotoxicity of Organophosphate Insecticides: Effects on Brain Development Are Separable from Systemic Toxicity. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 114, n. 5, p. 746–751, 2006. Disponível em: <<http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.8828>>. Acesso em: 25 fev. 2014.

SOBREIRA, A. E. Garcia; ADISSI, P. J. Agrotóxicos: falsas premissas e debates. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 985–990, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v8n4/a20v8n4.pdf>>. Acesso em: 11 dez. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA. **Entidades denunciam operação do Congresso Nacional que retira verbas das áreas de educação e CT&I**. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://portal.sbpcnet.org.br/>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

SOGORB, M. A.; VILANOVA, E. Detoxication of anticholinesterase pesticides. In: SATOH, T; GUPTA, R. C. (Eds.). **Anticholinesterase Pesticides: Metabolism, Neurotoxicity, and Epidemiology**. New Jersey: JohnWiley & Sons, 2011. p. 121–132.

SOUZA, A. S. R.; SILVA JUNIOR, J. R.; AGRA, K. F. A política de incentivo e a qualidade da publicação científica no Brasil e no Mundo. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 16, n. 1, p. 3–4, 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-38292016000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292016000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 8 jan. 2017.

SRINIVASAN, K. G. et al. MRI Eye-of-the-Tiger Sign in Organophosphate Poisoning. A Case Report. **The neuroradiology journal**, Bologna, v. 23, n. 4, p. 407–411, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24148628>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

STEENLAND, K. et al. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. **American journal of public health**, Washington, v. 84, n. 5, p. 731–736, 1994. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1615045&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 11 dez. 2014.

STIGLER, G. J. A teoria da regulação econômica. In: MATTOS, P. **Regulação econômica e democracia: o debate norte-americano**. São Paulo: Ed. 34, 2004.

STOKES, L. et al. Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates. **Occupational and environmental medicine**, Londres, v. 52, n. 10, p. 648–653, 1995. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1128329&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 11 dez. 2014.

TAILLEBOIS, E; THANY, Steeve H. The differential effect of low-dose mixtures of four

pesticides on the pea aphid *Acyrtosiphon pisum*. **Insects**, Basel, v. 7, n. 4, p. 1–7, 2016.

TANG, J.; ROSE, R. L.; CHAMBERS, J. Metabolism of Organophosphorus and Carbamate Pesticides. In: GUPTA, Ramesh C. (Ed.). **Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds**. 1. ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006. p. 127–143.

TANNER, C. M. et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 119, n. 6, p. 866–872, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269927>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

TEIXEIRA, A. S. **A inserção da economia baiana no novo modelo de desenvolvimento do Brasil: desindustrialização, doença holandesa e reprimarização**. 2013. Monografia (Graduação em Economia) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013. Disponível em: <[https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/14240/1/ANDERSON DOS SANTOS TEIXEIRA.pdf](https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/14240/1/ANDERSON%20DOS%20SANTOS%20TEIXEIRA.pdf)>. Acesso em: 8 set. 2016.

THIRUCHELVAM, M. et al. Age-related irreversible progressive nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in the paraquat and maneb model of the Parkinson's disease phenotype. **European Journal of Neuroscience**, Oxford, v. 18, n. 3, p. 589–600, 2003.

TIMCHALK, C. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Organophosphorus and Carbamate Pesticides. In: GUPTA, R. L. (Ed.). **Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds**. 1. ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006. p. 103–125.

TOBACCO INDUSTRY RESEARCH COMMITTEE. **A Frank Statement to Cigarette Smokers**. New York, 1954. Disponível em: <<https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/ggwj0007>> Acesso em: 22 dez. 2016.

TOLEDO, P. L.; BUSTAMANTE, G. F.; CARTIER, L. R. Espontânea reversibilidad de un síndrome de Parkinson tardío y de alteraciones cognitivas frontales, después de una intoxicación aguda con organofosforados. **Revista chilena de neuro-psiquiatría**, Santiago, v. 48, n. 3, p. 207–212, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272010000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272010000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 22 dez. 2016.

TOMITA, R. Y. Legislação de agrotóxicos e sua contribuição para a proteção da qualidade do meio ambiente. **Biológico**, São Paulo, Brasil, v. 97, n. 1, p. 1–10, 2005. Disponível em: <[http://www.biologico.sp.gov.br/docs/bio/v67\\_1\\_2/tomita.pdf](http://www.biologico.sp.gov.br/docs/bio/v67_1_2/tomita.pdf)>. Acesso em: 12 dez. 2016.

TSATSAKIS, A. M. et al. Associations of xenobiotic-metabolizing enzyme genotypes PON1Q192R, PON1L55M and CYP1A1 \* 2A MspI with pathological symptoms of a rural population in south Greece. **Xenobiotica**, Londres, v. 41, n. 10, p. 914–925, 2011.

TUCKER, J. **War of Nerves: Chemical Warfare from World War I to Al-Qaeda**. 1. ed. [s.l.] : Knopf Doubleday Publishing Group, 2007.

TUORINSKY, S. D. **Medical Aspects of Chemical Warfare**. 1. ed. Washington DC: Government Printing Office, 2008. Disponível em: <<http://documents.blackvault.com/documents/biological/MedicalAspectsofChemWarfare.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

TURCHI, L. M. Financiamento da pesquisa nas universidades Norte-Americanas. **Radar**, Brasília, n. 36, p. 57–67, 2014. Disponível em: <[http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/3857/1/Radar\\_n36\\_financiamento.pdf](http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/3857/1/Radar_n36_financiamento.pdf)>. Acesso em: 9 jan. 2017.

UNIÃO EUROPEIA. Informações das Instituições e Organismos na União Europeia – IV. **Jornal Oficial da União Europeia**, v. 95, p. 1–20, 2013. Disponível em: <[http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0403\(02\)&from=EN](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0403(02)&from=EN)>. Acesso em: 28 dez. 2016.

UNIÃO EUROPEIA. Regulamento UE n 283/2013 da Comissão - Atos não legislativos II. **Jornal Oficial da União Europeia**, v. 93, p. 1–84, 2013. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0283&from=EN>>. Acesso em: 28 dez. 2016.

VALLIANATOS, E. G.; JENKINS, M. **Poison Spring: The Secret History of Pollution and the EPA**. 1. ed. Dexter, Michigan: Bloomsbury Publishing USA, 2014.

VAN DEN BRANDT, P. et al. The contribution of epidemiology. **Food and chemical toxicology**, Oxford, v. 40, n. 2–3, p. 387–424, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893402>>. Acesso em: 13 jan. 2017.

VASCONCELOS, M. M. N.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL, A. M. Efeitos crônicos decorrentes da ingestão simultânea de múltiplos agrotóxicos presentes em alimentos: determinação do risco aditivo. In: GURGEL, A. M.; GURGEL, I. G. D.; SANTOS, M. O. S. (Org.). **Saúde do Campo e Agrotóxicos Vulnerabilidades socioambientais, político-institucionais e teórico-metodológicas**. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2017. No prelo.

VEIGA, M. M. et al. A contaminação por agrotóxicos e os Equipamentos de Proteção Individual (EPIs). **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 32, n. 116, p. 57–68, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0303-76572007000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-76572007000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 12 jan. 2017.

VERHAGEN, A. P. et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. **Journal of**

**clinical epidemiology**, Oxford, v. 51, n. 12, p. 1235–41, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086815>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

VIANA, A. L. D.; LIMA, L. D.; OLIVEIRA, R. G.. Descentralização e federalismo: a política de saúde em novo contexto - lições do caso brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 493–507, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232002000300008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000300008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 8 set. 2016.

VOCCI, F.; FARBER, T. Extrapolation of animal toxicity data to man. **Regulatory toxicology and pharmacology**, New York, v. 8, n. 4, p. 389–398, 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3222480>>. Acesso em: 6 jun. 2014.

VOISIN, E. M. et al. Extrapolation of animal toxicity to humans: interspecies comparisons in drug development. **Regulatory toxicology and pharmacology**, New York, v. 12, n. 2, p. 107–116, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2259752>>. Acesso em: 6 jun. 2014.

WALTMAN, L. et al. The Leiden Ranking 2011/2012: Data collection, indicators, and interpretation. **Journal of The American Society for Information Science and Technology**, Medford, v. 63, n. 12, p. 2419–2432, 2012.

WANG, Anthony et al. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. **Occupational and environmental medicine**, Londres, v. 71, n. 4, p. 275–281, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24436061>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

WEINFURT, K. P. et al. Consistency of financial interest disclosures in the biomedical literature: the case of coronary stents. **PloS one**, San Francisco, v. 3, n. 5, p. 1–7, 2008. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0002128>>. Acesso em: 9 jan. 2017.

WHYATT, R. M. et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 112, n. 10, p. 1125–1132, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238288>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

WILKES, M. S. An evidence-based approach to managing seizures associated with fever in children. **The Western journal of medicine**, São Francisco, v. 175, n. 4, p. 259, 2001. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1071574&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 26 fev. 2014.

YE, M. et al. Occupational pesticide exposures and respiratory health. **International journal**

**of environmental research and public health**, Basel, v. 10, n. 12, p. 6442–6471, 2013.  
Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24287863>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

ZAFALON, M. **Vendas de defensivos agrícolas são recordes e vão a US \$ 8 , 5 bi em 2011**. 2012. [S. l} Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/fsp/mercado/38174-vendas-de-defensivos-agricolas-sao-recordes-e-vao-a-us-85-bi-em-2011.shtml>>.

ZECCA, L. et al. Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: Implications for Parkinson's disease. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v. 116, n. 1, p. 47–55, 2008.