

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COLETIVA
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE COLETIVA

PRISCILLA LUNA BASTOS

**CARCINOGENICIDADE E MUTAGENICIDADE DO MALATHION E SEUS DOIS
ANÁLOGOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

RECIFE

2017

PRISCILLA LUNA BASTOS

**CARCINOGENICIDADE E MUTAGENICIDADE DO MALATHION E SEUS DOIS
ANÁLOGOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao curso de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva do Departamento de Saúde Coletiva, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz para a obtenção do título de especialista em saúde coletiva.

Orientadora: PhD. Idê Gomes Dantas Gurgel

RECIFE

2017

Catálogo na fonte: Biblioteca do Instituto Aggeu Magalhães

B327c Bastos, Priscilla Luna.

Carcinogenicidade e mutagenicidade do malathion e seus dois análogos: uma revisão sistemática/ Priscilla Luna Bastos. — Recife: [s.n.], 2018.

44 p.: il.

Monografia (Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva) - Departamento de Saúde Coletiva, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadora: Idê Gomes Dantas Gurgel.

1. Exposição a Praguicidas. 2. Malathion -efeitos adversos. 3. Inseticidas Organofosforados. 4. Carcinógenos. I. Gurgel, Idê Gomes Dantas. II. Título.

CDU 632.154

PRISCILLA LUNA BASTOS

**CARCINOGENICIDADE E MUTAGENICIDADE DO MALATHION E SEUS DOIS
ANÁLOGOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao curso de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva do Departamento de Saúde Coletiva, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz para a obtenção do título de especialista em saúde coletiva.

Aprovado em: 03/03/2017

BANCA EXAMINADORA

Dra. Aline do Monte Gurgel
Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz

PhD. Idê Gomes Dantas Gurgel
Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz

**CARCINOGENICIDADE E MUTAGENICIDADE DO MALATHION E SEUS DOIS
ANÁLOGOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CARCINOGENICITY AND MUTAGENICITY OF MALATHION AND ITS TWO
ANALOGUES: A SYSTEMATIC REVIEW**

Autores:

Priscilla Luna Bastos ¹

Alyne Fernanda Tôrres de Lima ²

Idê Gomes Dantas Gurgel ¹

Instituições a que pertencem:

⁽¹⁾ Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - CPqAM / Fundação Oswaldo Cruz

⁽²⁾ Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, SES-PE

Endereço para correspondência do autor responsável:

Idê Gomes Dantas Gurgel: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - CPqAM / Fundação
Oswaldo Cruz. Av. Professor Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária – Campus da UFPE,
Recife – PE, Brasil. CEP: 50.670-420

Artigo a ser encaminhado para a Revista **Ciência & Saúde Coletiva**

BASTOS, Priscilla Luna. **Carcinogenicidade e mutagenicidade do malathion e seus dois análogos**: uma revisão sistemática. 2017. Monografia (Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva) – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2017.

RESUMO

O agrotóxico malathion vem sendo amplamente utilizado no mundo em programas de controle de arboviroses e em 2015 foi classificado pela Agência Internacional para Pesquisas em Câncer (IARC) como provável agente carcinogênico para seres humanos. Este trabalho objetivou a sistematização das evidências dos efeitos carcinogênicos e mutagênicos associados à exposição do malathion e seus análogos, malaoxon e isomalathion. A busca foi realizada nas bases de dados TOXLINE, PUBMED e SCOPUS por artigos originais publicados de 1983 a 2015. Do total de 273 artigos elegíveis, foram selecionados 73. Os resultados dos estudos *in vitro* e *in vivo* evidenciaram danos genéticos e cromossômicos provocados pelo malathion; os estudos epidemiológicos evidenciaram associações significativamente positivas para cânceres de tireóide, de mama, e ovariano em mulheres na menopausa. Estas evidências do efeito carcinogênico do malathion devem ser considerados diante de sua utilização em programas de controle de arboviroses.

Palavras-chaves: Malathion. Malaoxon. Isomalathion. Carcinogenicidade. Mutagenicidade.

BASTOS, Priscilla Luna. **Carcinogenicity and mutagenicity of malathion and its two analogues**: a systematic review. 2017. Monograph (Multi-professional Residence in collective health) – Aggeu Magalhães Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Recife, 2017.

ABSTRACT

Malathion has been widely used worldwide in insect eradication programs. However, in 2015, it was classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as a probable carcinogen to humans. This work aimed to systematize the evidences of the carcinogenic and mutagenic effects associated with the exposure of malathion and its analogues, malaaxon and isomalathion. The search was carried out in TOXLINE, PUBMED and SCOPUS databases for original articles published from 1983 to 2015. From a total of 273 eligible articles, 73 were selected. The results of in vitro and in vivo studies showed mainly genetic and chromosomal damages caused by malathion. Most epidemiological studies investigated the carcinogenic effects, and significant positive associations were found for thyroid, breast, and ovarian cancers in menopausal women. These evidences of the carcinogenic effect of malathion should be considered before its use in arbovirus control programs.

Keywords: Malathion. Malaaxon. Isomalathion. Carcinogenicity Tests. Mutagenicity Tests.

Introdução

Os agrotóxicos são compostos químicos utilizados extensivamente na agricultura, para o controle químico de espécies espontâneas em ambiente urbano e de vetores, em campanhas de saúde pública¹ e representam perigo para os seres humanos e para a natureza². Dentre os mais utilizados, destacam-se o grupo dos organofosforados (OP) que são inibidores irreversíveis da acetilcolinesterase (AChE), ativos em todos os grupos animais que utilizam a acetilcolina como neurotransmissor³. O consequente acúmulo desta molécula no organismo provoca efeitos tóxicos sobre os diferentes sistemas dos seres vivos expostos, como alterações musculares, nervosas, imunológicas e endócrinas^{4,5,6,7}. Dentre seus possíveis efeitos crônicos, caracterizados por surgimento tardio, estão danos irreversíveis, como paralisias e neoplasias⁸.

No Brasil, com o crescimento exponencial da epidemia de dengue, em 2015, em que se registrou mais de 1 milhão de casos confirmados⁹ e com o surgimento da febre Chikungunya (em 2014) e da epidemia do Zika vírus (em 2015), com consequências ainda mais nocivas à população, foi demandada a revisão do Programa Nacional de Controle do *Aedes aegypti* (mosquito transmissor), com intensificação do uso de larvicidas e adulticidas para este mosquito, retrocedendo às orientações de 2014 quanto à utilização de pulverização por UBV com Malathion a 30% diluído em água para todo território nacional¹⁰. Este fato foi criticado pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva que divulgou uma nota técnica alertando para os perigos à saúde e ao ambiente¹¹.

O malathion (diethyl (dimethoxythiophosphorylthio)succinate) é um OP utilizado em várias culturas alimentares para controle de espécies não desejadas e é frequentemente utilizado no controle de insetos¹², na forma de produto de qualidade comercial ou técnica que contém aproximadamente 90-95% do produto em peso e pode conter até doze impurezas formadas durante a fabricação e armazenamento¹³. Entre as impurezas importantes estão o malaoxon e isomalathion, formados a partir da oxidação¹⁴ e da isomerização química ou térmica do malathion, respectivamente¹⁵.

Sua capacidade mutagênica e potencial efeito carcinogênico vem sendo discutidos^{16,17,18}. Entretanto, apesar do uso generalizado, há surpreendentemente poucos estudos sobre associação do malathion e o câncer, a maioria deles realizados na América do Norte, outros na Europa, enquanto pouquíssimos deles têm sido realizados em países menos industrializados, onde a exposição é provavelmente muito maior¹⁹. Alguns autores apontam seus achados como algo preocupante, uma vez que o malathion tem apresentado elevados

índices de atividade carcinogênica, além de propriedades químicas que o aproxima de outras substâncias notavelmente carcinogênicas como aflatoxina e benzopireno²⁰.

Na década de 1980, o malathion foi considerado e avaliado pelo Grupo de Trabalho da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) como não classificável quanto à sua carcinogenicidade para seres humanos (Grupo 3)^{21,22}, por concluir que não havia evidências suficientes para a carcinogenicidade do malathion ou seu metabólito malaaxon em animais experimentais, e dados para os seres humanos não estavam disponíveis naquele período. Entretanto, em 2015, a IARC publicou um novo documento, classificando o agrotóxico como provável agente carcinogênico para os seres humanos (Grupo 2A)¹⁹.

Tendo em vista a ampla utilização do malathion como agrotóxico em todo o mundo, tanto na agricultura como na saúde pública e diante dos riscos que ele pode trazer, este trabalho teve como objetivo a sistematização das evidências dos efeitos carcinogênicos e mutagênicos associados à exposição deste agrotóxico organofosforado e seus análogos (malaaxon e isomalathion).

Métodos

Dados da Busca

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, através da busca de artigos científicos publicados entre 1983 a 2015. Foi escolhido 1983 como ponto inicial da pesquisa, devido à monografia da IARC²¹, publicada naquele ano, considerar o malathion como “não classificável quanto à sua carcinogenicidade para seres humanos (Grupo 3)”, concluindo que não havia evidências suficientes para a carcinogenicidade do malathion ou do seu metabólito malaaxon em experimentos com animais, e não havia dados com relação aos seres humanos.

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas SCOPUS, PUBMED e TOXLINE (nesta última foram excluídos os resultados da PUBMED), sendo empregados dois grupos comando. O primeiro, composto por termos relativos à exposição de interesse (malathion, malaaxon e isomalathion), e o segundo contendo termos relativos ao desfecho de interesse (*cancer*, “*carcinogenicity tests*”, *carcinogens*, *neoplasms*, *mutagenesis*, “*mutagenicity tests*”

e *mutagens*). Para a seleção dos descritores/termos utilizados, foi realizada consulta no *Medical Subject Headings* (MeSH). Para combinação dos termos em cada grupo, foi utilizado o operador *booleano* “OR” e para a combinação entre os grupos foi utilizado o operador “AND”.

Seleção dos artigos

Foram selecionados estudos originais que apresentassem resultados sobre o efeito carcinogênico e/ou mutagênico do malathion, malaaxon e isomalathion em seres vivos. Os artigos de revisão, dissertações e teses identificados nas buscas foram excluídos. Foram considerados manuscritos na língua Inglesa, Portuguesa e Espanhola.

O processo de seleção dos artigos ocorreu em duas etapas. Na primeira, dois pesquisadores independentes realizaram a leitura do título e resumo dos artigos para seleção dos que deveriam compor a base da pesquisa. Aqueles que se apresentaram sem resumo ou sem informações suficientes para a tomada de decisão foram mantidos para a etapa seguinte. Os casos de discordância foram resolvidos por um terceiro pesquisador.

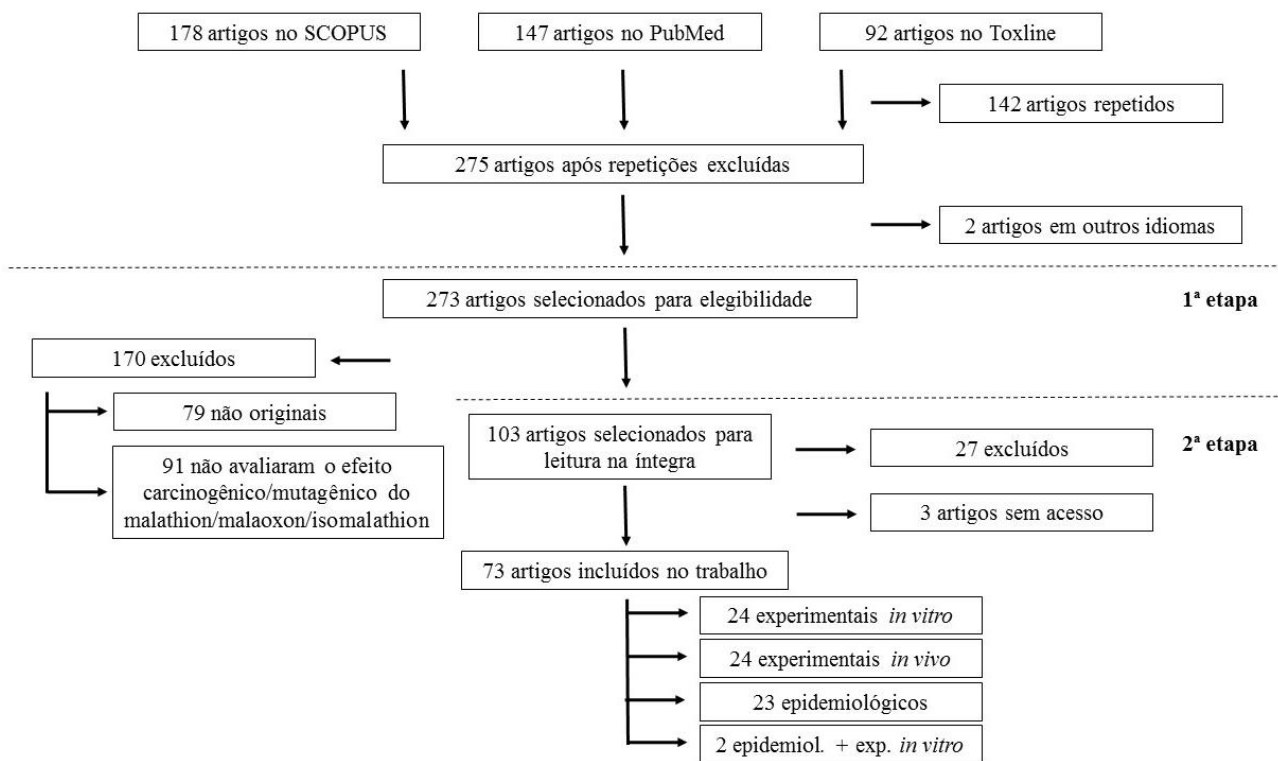
Na segunda etapa, todos os artigos selecionados que atenderam aos critérios de inclusão/exclusão e aqueles com informações insuficientes para a tomada de decisão foram analisados na íntegra. Assim como na etapa anterior, os dados de ambos os revisores foram novamente confrontados, sendo as divergências solucionadas pelo terceiro revisor.

Os manuscritos selecionados foram analisados para a extração dos seguintes dados: autores, ano de publicação, periódico, delineamento do estudo, população alvo, país da população em estudo (nos estudos epidemiológicos), exposição (malathion, malaaxon, isomalathion, exposição mista) e principais resultados identificados quanto ao efeito carcinogênico e mutagênico do malathion, do malaaxon e do isomalathion.

Resultados e Discussão

As buscas foram realizadas entre 04 e 12 de julho de 2016. Foram utilizados filtros para seleção dos idiomas e período de publicação dos manuscritos nas três bases de dados. Foram encontrados 178 resultados no Scopus, 147 no Pubmed e 92 no Toxline, totalizando 417 artigos (Figura 1). Foram identificadas 142 repetições, além de dois artigos publicados em outros idiomas (alemão e chinês), permanecendo 273 para avaliação da elegibilidade.

Figura 1. Fluxograma ilustrando os artigos que foram incluídos e excluídos na revisão sistemática, com razões para exclusão.



Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, e da avaliação nas duas etapas, foram incluídos 73 artigos neste trabalho, todos na língua Inglesa. Destes, 24 correspondem a estudos experimentais *in vitro*, incluindo testes de mutagenicidade e culturas celulares tanto de animais como de seres humanos; 24 estudos experimentais *in vivo*, incluindo camundongos, ratos, hamster, aves, sapos e moscas; 25 estudos epidemiológicos, incluindo coortes, caso-controles e estudos transversais (dois deles com experimentos *in vitro* também). Os resultados encontrados quanto aos trabalhos experimentais *in vitro* que avaliaram o efeito

carcinogênico e/ou mutagênico do malathion e seus análogos estão sintetizados na Tabela 1, abaixo.

Tabela 1. Síntese de estudos experimentais *in vitro* que avaliaram a associação da exposição ao malathion, isomalathion e malaoxon e os efeitos carcinogênicos e/ou mutagênicos.

AUTORES, ANO	PERÍOD.	POPULAÇÃO ALVO	EXPOSIÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS IDENTIFICADOS
Ojha e Gupta, 2015 (18)	<i>Hum Exp Toxicol</i>	Ratos albinos machos adultos da linhagem Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	Malathion, Clorpirifós, Parationa-metílica (individualmente e em mistura)	Observou-se que a exposição de 8 e 12 h de linfócitos de ratos com 1/10 e 1/4 DL50 malathion (MLT) causou um nível significativamente ($p < 0,05$) elevado de danos ao DNA (quebras de fita dupla do DNA, <i>DSBs</i> , e e quebras de fita simples do DNA, <i>SSBs</i>). Verificou-se a formação de <i>DNA-protein cross-links (DPC)</i> , em tempo e dose dependentes após a exposição ao MLT individualmente e em mistura, em condições <i>in vitro</i> , em comparação com o controle.
Ojha e Srivastava, 2014 (1)	<i>Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen</i>	Ratos Wistar (linfócitos do sangue periférico)	Peróxido de Hidrogênio, Clorpirifós, Parationa-metílica e malathion individualmente e em mistura.	A exposição <i>in vitro</i> dos linfócitos de ratos malathion individualmente ou em mistura durante 2h e 4h causou um aumento significativo nos danos ao DNA, como evidenciado pelo ensaio cometa com aumento dose-dependente do % de DNA na cauda, do comprimento da cauda e do momento da cauda. Os três agrotóxicos organofosforados induziram estresse oxidativo em linfócitos do sangue periféricos dos ratos pelo aumento das espécies reativas de oxigênio e seu excesso é responsável pela oxidação do DNA. O estudo também mostrou que estas três substâncias são administradas juntas, não produzem efeito sinérgico.
Josse <i>et al.</i> , 2014 (23)	<i>Chem Biol Interact</i>	Linhagem de células HepaRG de fígado humano	Malathion e isomalathion, individualmente e combinados	O malathion e o isomalathion isoladamente ou em combinação, induziram levemente a formação de micronúcleos a baixas concentrações e tiveram efeitos genotóxicos aditivos quando combinados a 25 μ M. O isomalathion individualmente ou combinado inibiu diretamente a atividade das carboxiesterases que estão envolvidas na desintoxicação do malathion. Analisados em conjunto, os resultados mostraram que o isomalathion foi muito mais citotóxico do que o malathion, enquanto ambos os compostos tiveram efeitos genotóxicos comparáveis em hepatócitos HepaRG em baixas concentrações.
Anjum e Malik, 2013 (24)	<i>Environ Toxicol Pharmacol</i>	<i>S. typhimurium</i> linhagens TA97a, TA98, TA100, TA102 e TA104 e mutantes de <i>E. coli</i> linhagem K-12.	Malathion lindane, alfa-endosulfan, Clorpirifós, monocrotophs e dimetoato (em mistura)	Nas linhagens de <i>S. typhimurium</i> , a linhagem TA98 do testador de desvio de trama possui cadeias de pares de bases GC (guanina-citosina) no local crítico para reversão (crescimento sem histidina). Estes resultados indicam que as amostras de teste atuam preferencialmente sobre os mutantes de pares de bases GC (desvio de trama) em comparação com aqueles com pares de bases AT no local de mutação e também iniciam a resposta induzível de SOS propensa a erros nos extratos de água mutantes de <i>E. coli</i> . Deste modo, o efeito mutagênico das amostras de teste iria evidentemente representar um risco de transformações neoplásicas em seres humanos.
Galántai <i>et al.</i> , 2011 (25)	<i>J Environ Sci Health B</i>	Linhagem humana de células de coriocarcinoma (JAR) (modelo aceitável para	Malathion e malaoxon	Com relação às células JAR, o composto de origem (malathion em si) é responsável pelos efeitos cito e genotóxicos observados <i>in vitro</i> . No entanto, a presença de malaoxon, mesmo em pequenas quantidades, não pôde ser confirmada se originou de amostras com células rompidas ou no meio de cultura de células. Os resultados sugerem que o malathion pode exercer efeitos cito e genotóxicos em células

		as células da placenta humana)		da placenta, bem como em outros sistemas biológicos.
Moore <i>et al.</i> , 2011 (26)	<i>Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen</i>	Células de medula óssea e de sangue periférico de ratos machos da cepa Sprague-Dawley.	Malathion (98,2% de pureza)	As frequências de alterações cromossômicas nos ensaios de células de medula óssea aumentaram com o aumento da dose de malathion. As percentagens médias de alterações induzidas foram $1,33 \pm 0,58$, $5,3 \pm 2,5$, $7,66 \pm 2,1$, $11,3 \pm 1,5$, e 17 ± 2 nas doses de malathion de 0, 2,5, 5, 10, e 20mg/kg/por dia com a média de peso corporal. Todas as doses de malathion induziram aumento significativo nos percentuais médios de danos ao DNA (de $42 \pm 0,84$ para $86,5 \pm 0,57\%$) em linfócitos do sangue periférico tratados com malathion comparadas a apenas $13,5 \pm 0,2\%$ em células controle.
Jose <i>et al.</i> , 2010 (27)	<i>Mar Environ Res</i>	Hemócitos de <i>Penaeus monodon</i> (camarão-tigre-gigante)	Malathion (50%w/w, preparação comercial) e monocrotofos (organofosforados), cloreto de cádmio e cloreto de mercúrio (metais pesados)	Todos os poluentes testados induziram quebras na cadeia de DNA e, assim, cometas nos hemócitos (Ensaio Cometa). Percentagem de células com caudas foi significativamente maior ($p < 0,05$) do que o Controle para os quatro poluentes, incluindo o malathion ($> 60\%$). No presente estudo, o malathion provou ser genotóxico para cultura hemócitos de <i>p. monodon</i> .
Moore <i>et al.</i> , 2010 (28)	<i>Environ Toxicol</i>	Células humanas de carcinoma do fígado (HepG2)	Malathion (98,2% de pureza)	Foi observado que o malathion induziu um aumento gradual de danos ao DNA em células HepG2 com o aumento de sua concentração. Após a 48 horas de exposição, as percentagens médias de danos ao DNA foram $7,93\% \pm 4,51\%$, $9,71\% \pm 5,48\%$, $13,16\% \pm 7,87\%$, $14,65\% \pm 5,29\%$, e $27,3\% \pm 11,16\%$ para 0, 6, 12, 18 e 24 mM de malathion, respectivamente, sugerindo que o malathion atua como um composto genotóxico especialmente no mais alto nível de exposição.
Calaf <i>et al.</i> , 2009 (29)	<i>Int J Oncol</i>	Linhagens de células epiteliais de mama humanas imortalizadas MCF-10F.	Malathion e parationa etflica individualmente e combinados com o estrógeno.	Malathion e parationa etflica e induziram transformação maligna das células da mama através de instabilidade genômica no gene supressor p53 e do oncogene c-Ha-ras, considerados fundamentais no processo de câncer.
Calaf e Roy, 2008 (30)	<i>Int J Mol Med</i>	Células humanas epiteliais da mama	Malathion, parationa-etflica e 17 β estradiol (individualmente e combinados)	Os resultados mostraram que o estrógeno combinado tanto ao malathion quanto à parationa-etflica alterou a proliferação celular e induziu transformação celular, bem como exibiram capacidades invasivas significativas em comparação com a linha celular de controle MCF-10F. Vários genes foram supra-regulados pelos efeitos de todos os tratamentos, tais como as ciclinas, ciclina D1 e quinase dependente de ciclina 4 IGFBP3 e IGFBP5, e queratina 18. O oncogene c-Ha-ras foi regulado pelo efeito do malathion sozinho e da combinação de estrógeno tanto com malathion como com a parationa-etflica. O gene DVL1 foi supra-regulado apenas com malathion sozinho e com a combinação de parationa-etflica e estrógeno. Expressão da HSP 27, MCM2 e TP53 induzíveis de genes proteína 3 foi suprarregulado com malathion sozinho e com a combinação de estrógeno e malathion ou parationa-etflica enquanto TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) foi regulada pelo estrogênio sozinho e malathion sozinho. Assim, sugere-se que agrotóxicos e estrógenos afetem células mamárias humanas induzindo alterações moleculares indicativas de transformação.

Błasiak e Kowalik, 1999 (31)	<i>Pestic Biochem Physiol</i>	Linfócitos humanos de sangue periférico	Malaoxon e ascorbato de sódio	O malaoxon aumentou significativamente o momento da cauda (análise de Ensaio Cometa) dos linfócitos de uma forma dependente da dose. Na concentração mais alta do produto químico, 200µM, o aumento do momento da cauda foi sete vezes superior ao do valor inicial ($19,49 \pm 3,40\mu\text{m}$ versus $2,61 \pm 0,22 \mu\text{m}$, $p < 0,001$). Nota-se que a concentração crescente de malaoxon causou um aumento na fração de linfócitos com maiores momentos de cauda do cometa em comparação com o do controle não exposto. Estes cometas contêm mais DNA em suas caudas, o que indica uma maior extensão de danos no DNA nessas células.
Błasiak et al., 1999 (32)	<i>Mutat Res</i>	Linfócitos de sangue periférico humano	Malathion, malaoxon e isomalathion (todos com purezas de no mínimo 99,8%)	O malathion não causou alterações significativas no comprimento do cometa dos linfócitos, nas concentrações testadas. O malaoxon, em sua maior concentração (200 mM), produziu células gravemente danificadas promovendo cometas com quase todo o DNA na cauda. Isto resultou em comprimentos de cometa excedendo mais de duas vezes o comprimento de cometa dos linfócitos de controle ($p < 0,001$). O isomalathion também promoveu um aumento no comprimento do cometa, mas as alterações não foram tão acentuadas como no caso do malaoxon – na concentração de 200 mM o aumento no comprimento do cometa foi de 72% em comparação com o controle. Malaoxon e isomalathion introduziram danos ao DNA de maneira dose - dependente. O efeito induzido pelo malaoxon foi mais pronunciado do que o causado pelo isomalathion. Os cometas resultantes de linfócitos expostos a malaoxon e isomalathion têm caudas mais compridas, portanto, eles contêm mais DNA em suas caudas do que cometas resultantes de linfócitos do controle e linfócitos expostos ao malathion.
Błasiak e Trzeciak, 1998 (33)	<i>Pol J Environ Stud</i>	Linfócitos de sangue periférico humano	Malathion e isomalathion (ambos de no mínimo 99,8%)	Os cometas resultantes da exposição ao malathion não diferiram daqueles dos controles. Com relação aos comprimentos médios de cometas para os linfócitos expostos durante 1 h ao malathion e ao isomalathion, em comparação com os controles, pode ser observado que o malathion nas concentrações aplicadas não provocou efeito significativo sobre a migração do DNA para a cauda do cometa. Já o isomalathion provocou um aumento no comprimento do cometa - na concentração de 200 µM o aumento foi de 72% em comparação com o controle. O aumento foi dose-dependente. Os cometas resultantes de linfócitos expostos ao isomalathion possuíram mais DNA na cauda do que aqueles resultantes dos linfócitos do controle e dos linfócitos expostos ao malathion. Os dados apresentados indicaram que o isomalathion, ao contrário do malathion, possui a capacidade de danificar o DNA dos linfócitos humanos isolados do sangue periférico.
Pluth et al., 1998 (34)	<i>Mutat Res</i>	Linfócitos de sangue periférico humano	Malathion	Mutações em vários sítios de pares de bases foram frequentes após a exposição ao malathion e foram isoladas a partir de células tratadas de pelo menos dois indivíduos diferentes. Utilizando uma base de dados de mutação de hprt humana para comparação, verificou-se que a frequência de mutações num dos referidos sítios de pares de bases 134 estava significativamente elevada nas células tratadas com malathion ($p < 0,0005$). As mutações de Hprt em células tratadas com malathion surgiram preferencialmente em pares de bases G: C, o que é consistente com relatos anteriores de que o malathion é alquilante de nucleotídeos de guanina.
Hour et al., 1998 (35)	<i>Mutagenesis</i>	Cepas de <i>Salmonella typhimurium</i> (JK3 e JK947)	14 agrotóxicos, incluindo o malathion	Malathion, entre outros sete agrotóxicos, não foi mutagênico nas cepas JK947 e JK3 no teste lactam de <i>Salmonella</i> (método de detecção de genotoxinas).

Gupta <i>et al.</i> , 1996 (36)	<i>Asian-Australas J Anim Sci</i>	Linfócitos de bode de sangue periférico	Malathion (MW 330) e parationa individualmente	Foi observado um aumento estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$) na frequência de alterações cromossômicas dos linfócitos tratados com 100 µg/ml de malathion (9,5%) comparadas ao controle (5,5%). Em altas doses (150 e 200 µg/ml) as frequências de alterações induzidas foram altamente significativas ($p \leq 0,01$). A incidência de quebras cromossômicas, cromossomos dicêntricos e translocações foram maiores que os outros tipos de alterações encontradas.
Balaji e Sasikala, 1993 (37)	<i>Mutat Res</i>	Linfócitos do sangue periférico humano	Malathion	Os resultados mostram que o malathion provoca um aumento dose-dependente de alterações cromossômicas, assim como - SCEs em culturas de leucócitos humanos. Foi observada uma diminuição dose-dependente no índice mitótico em todas as concentrações no presente estudo. Assim, os resultados sugerem que o malathion é um mutágeno leve e em concentrações mais elevadas pode causar genotoxicidade em humanos.
Johnson, 1992 (38)	<i>Environ Toxicol Chem</i>	Variantes, isolados mutantes escuros, da bactéria luminescente <i>Photobacterium phosphoreum</i> .	Progenotoxinas, genotoxinas, não-genotóxicos (grupo controle, malathion incluído) e solventes Malathion, carbon tetrachloride, carbon disulfide, methyl bromide e chloropicrin Malathion e fosadona (organofosforados), endosulfan (organoclorado) e permetrina (piretróide), malathion (73,5% de pureza), monuron, p,p'-DDT, mirex, lindane, nitrofen, chlordane, toxaphene, captana, e dichlorvós.	O malathion e outras 4 substâncias consideradas não-genotóxicas (carbofundadas, ftalato de di-2-etilhexilo, simina e permetrina) não apresentaram respostas genotóxicas ou citotóxicas em doses teste de ≤ 10 µg por tubo (dados não mostrados).
Garry <i>et al.</i> , 1990 (39)	<i>Teratog Carcinog Mutagen</i>	Linfócitos humanos de sangue periférico	Malathion e fosadona (organofosforados), endosulfan (organoclorado) e permetrina (piretróide), malathion (73,5% de pureza), monuron, p,p'-DDT, mirex, lindane, nitrofen, chlordane, toxaphene, captana, e dichlorvós.	Foram observados aumentos dose-dependente estatisticamente significativos ($p < 0,05$) das SCEs nos linfócitos humanos tratados com malathion a curto prazo (1/2 hora). Também foram observados aumentos dose-dependente das alterações cromossômicas demonstradas com ou sem ativação da fração S-9 microsomal (homogeneizado de fígado de rato). Em altas doses do organofosforado, foram encontrados dicêntricos e figuras tetrarradiais.
Pednekar <i>et al.</i> , 1987 (40)	<i>Environ Contam Toxicol</i>	Cepas do testador <i>Salmonella Typhimurium</i> TA 97a, TA 98 e TA 100	Malathion e fosadona (organofosforados), endosulfan (organoclorado) e permetrina (piretróide), malathion (73,5% de pureza), monuron, p,p'-DDT, mirex, lindane, nitrofen, chlordane, toxaphene, captana, e dichlorvós.	Não foram observadas atividades mutagênicas do malathion nas respectivas doses não tóxicas (33 mg/L) e 90% tóxicas (1650mg/L), antes ou depois da ativação com fração S9 (pós-mitocondrial) de fígado de rato com três cepas do testador <i>Salmonella Typhimurium</i> TA 97a, TA 98 e TA 100, no sistema de ensaio Ames Salmonella, nem após a sua ativação com extrato microbiano cecal de rato no mesmo sistema.
Houk e DeMarini, 1987 (41)	<i>Mutat Res</i>	Cepas de <i>Escherichia coli</i> B/r	Malathion e fosadona (organofosforados), endosulfan (organoclorado) e permetrina (piretróide), malathion (73,5% de pureza), monuron, p,p'-DDT, mirex, lindane, nitrofen, chlordane, toxaphene, captana, e dichlorvós.	O malathion não foi detectado pelo ensaio de indução de fago-MicroScreen (sistema miniaturizado que utiliza indução de prófago em <i>Escherichia coli</i> X como um indicador do dano genético)
Wiaderki ewicz <i>et al.</i> , 1986 (42)	<i>Acta Bioc him Pol</i>	DNA de timo de bezerro	Malathion, DDVP, parationa-metífica e methylbromph envinphos	Todos os inseticidas organofosforados estudados reagem com o DNA <i>in vitro</i> causando metilação de bases nitrogenadas. A cinética de metilação de bases purínicas no DNA pelo [¹⁴ C]malathion mostrou que esse processo foi um pouco lento, atingindo seu máximo após 96 horas da reação. Incubação mais longa não resultou em aumento significativo no número de bases alquiladas (provavelmente devido a dois processos de competição: alquilação adicional do DNA e remoção hidrólítica de bases de purina alquiladas da cadeia polinucleotídica). Methylbromphenvinphos pareceu ser o

Ma <i>et al.</i> 1983 (43)	<i>Environ Mutagen</i>	Estacas de plantas do clone Tradescantia 03 e 4430	Malathion (Malathion 5, emulsionante, 55 % de ingrediente ativo)	<p>inseticida organofosforado mais reativo, seguido pelo parationa-metflica e malathion.</p> <p>Os resultados de 16 experimentos indicaram, através do teste de <i>Tradescantia-Micronucleus</i> (<i>Trad-MCN</i>), que a genotoxicidade do malathion líquido (solução de malathion/água desionizada) absorvida através do caule foi muito baixa e muitas vezes mascarada pela alta toxicidade, causando mortes celulares no caule, folhas e meiócitos. O spray de malathion, na dosagem de 0,435% numa câmara fechada ou numa população aberta de plantas, obteve respostas negativas. Os vapores de malathion, em dosagens de 0,15-0,25%, induziram frequências significativamente superiores (0,05) de micronúcleos acima dos controles e alteraram a estrutura nuclear para formar núcleos de tamanho desigual e quebras múltiplas em cada uma das quatro células de uma tétrade. Também causou degeneração dos núcleos, "protrusões nos núcleos" e inibição do crescimento celular. Dosagens mais elevadas (acima de 0,25%) foram tóxicas.</p>
Gilot-Delhalle <i>et al.</i> , 1983 (44)	<i>Mutat Res</i>	Levedura Schtzosaccharomyces pombe (um mutante isogênico no locus ade6) e fígados de ratos machos da cepa Q	12 inseticidas organofosforados, incluindo o malathion (em combinação com trichlorfon)	<p>Foram investigados os efeitos de 3 combinações de trichlorfon com cada derivado de metil, malathion, parationa-metflica e methylaziphos. As concentrações foram 78 mM para trichlorfon e 91 mM para malathion. O aumento da frequência de mutação induzida por trichlorfon, por si só, corrobora os efeitos obtidos nas primeiras experiências (de mutagenicidade no sistema de teste de mutação para a frente ade6 da levedura Schtzosaccharomyces pombe) bem como a eficiência das frações do fígado microsossomais S9. A mesma conclusão pode ser alcançada para o malathion e os outros dois compostos organofosforados que produziram efeitos positivos. Houve, nos 3 casos, um efeito sinérgico para a mutagenicidade entre trichlorfon e o segundo composto ($p < 0,001$ em X_c^2). Este efeito sinérgico foi maior para o parationa-metflica do que para o malathion e maior para este último composto do que para o methylaziphos.</p>

Três estudos obtiveram aumentos significativos dos danos ao DNA de linfócitos do sangue periférico de ratos após exposição ao malathion^{1,18,26}. Um aumento das frequências de alterações cromossômicas em células da medula óssea de ratos de maneira dose-dependente ao malathion também foi observado²⁶. Ojha e Gupta¹⁸, além de observarem a redução significativa da viabilidade celular e o aumento significativo de quebras tanto em fita simples como e fita dupla do DNA, verificaram a formação de DPC, em tempo e dose dependentes após a exposição dos linfócitos de ratos ao malathion tanto individualmente como em mistura a outros dois organofosforados (Clorpirifós e Parationa-metflica), quando comparado ao controle. Uma vez que os DPC correspondem a lesões tóxicas associadas ao(s) mecanismo(s) de toxicidade de compostos carcinogênicos⁴⁵, o estudo evidencia o efeito carcinogênico do malathion. A pesquisa ainda conclui que o malathion, juntamente com os demais agrotóxicos do estudo, deve gerar lesões oxidativas dos pares de bases do DNA, possuindo potencial genotóxico para alterar a expressão enzimas.

Em culturas de linfócitos do sangue periférico humano expostas ao malathion, resultados mostraram aumento dose-dependente de alterações cromossômicas e trocas de cromátides-irmãs^{37,39}, além do efeito alquilante de nucleotídeos específicos do DNA³⁴. Quando avaliado o malathion em comparação com seus dois análogos, não foram observadas alterações significativas de danos ao DNA dessas mesmas células³², diferentemente do malaoxon e isomalathion, que promoveram lesões no DNA de maneira dose-dependente. O estudo de Blasiak *et al.*³² foi o único a avaliar os três agentes químicos na mesma pesquisa, e concluiu que os danos provocados ao DNA pelo malaoxon são mais acentuados que os provocados pelo isomalathion.

Josse *et al.*²³ avaliaram os efeitos do malathion e do isomalathion individualmente e combinados sobre linhagem de células HepaRG de fígado humano e evidenciaram que, apesar do isomalathion ter sido muito mais citotóxico que o malathion, ambas as substâncias apresentaram efeitos mutagênicos semelhantes nesses hepatócitos. Já Blasiak e Trzeciak³³ afirmam que os danos ao DNA de linfócitos humanos são causados pelo isomalathion e não pelo seu composto original.

Com relação à exposição do malaoxon, os resultados são um pouco contraditórios. Blasiak e Kowalik³¹ constataram que o malaoxon promoveu um aumento significativo da extensão de danos ao DNA em linfócitos do sangue periférico humano no Ensaio Cometa, sendo maior com o aumento da dose. Enquanto que no ensaio de células de carcinosarcoma de linhagem humana (JAR) (modelo aceitável para células placentárias humanas), o mesmo agente não foi apontado como responsável pelos efeitos cito e genotóxicos nestas células *in vitro*, mas sim o malathion. Autores defendem que metabólitos de agrotóxicos com resultados contraditórios quanto ao seu potencial carcinogênico devem ser estudados, uma vez que os mesmos podem representar os verdadeiros carcinógenos⁴⁶.

O malathion também foi avaliado em testes de mutação gênica que empregam bactérias, como o teste de lactam de *Salmonella* (método de detecção de genotoxinas)³⁵, fago-MicroScreen (sistema miniaturizado que utiliza a indução de prófago em *Escherichia coli* X como um indicador de dano genético)⁴¹ e teste *Ames Salmonella*⁴⁰. Nos três estudos encontrados, os resultados foram negativos quanto à atividade mutagênica do malathion, não sendo observadas no último teste atividades mutagênicas do malathion antes ou depois da ativação com fração S9 de fígado de rato nas respectivas doses não tóxicas (33 mg/L) e 90% tóxicas (1650mg/L). Flessel *et al.*⁴⁷, em revisão de literatura, também observaram os mesmos

resultados e concluíram que o malathion não parece induzir mutações pontuais no DNA em sistemas bacterianos.

Dos 24 estudos experimentais *in vivo* encontrados nesta revisão sistemática, vinte realizaram os experimentos em ratos, camundongos ou hamsters, os demais avaliaram os efeitos do agrotóxico em aves, sapo e moscas. Na Tabela 2, abaixo, estão os principais resultados desses trabalhos.

Tabela 2. Síntese de estudos experimentais *in vivo* que avaliaram a associação da exposição ao malathion e/ou seus análogos aos efeitos carcinogênicos e/ou mutagênicos.

AUTORES, ANO	PERÍOD.	POPULAÇÃO ALVO	EXPOSIÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS IDENTIFICADOS
Hussain <i>et al.</i> 2015 (48)	<i>Pak J Agri Sci</i>	Codorniz japonês macho (ave) (Coturnix japonica)	Malathion (95% grau técnico)	A frequência de eritrócitos micronucleados e binucleados aumentou significativamente em aves dos grupos D (60 dias) ao F(100 dias) em todos os dias experimentais [34: 0,57±0,06 (D) - 3,49±0,06 (F)/51: 1,66±0,01(D) - 4,68±0,02 (F)]. A frequência de eritrócitos nucleados em "blebbed" nos dias 34 e 51 nos grupos E (80 dias) ao G (120 dias) (aumentou significativamente [34: 0,41±0,01(E) - 1,01±0,29 (G)/ 51: 0,87±0,02(E) - 1,40±0,19 (G)]).
Omran e Omer, 2015 (49)	<i>Pathol Res Pract</i>	Ratos fêmeas Wistar	Malathion (≥ 95%) e ácido alfa-lipóico	A exposição crônica ao malathion (injeções intraperitoneais com 170mg/kg peso corpóreo de malathion duas vezes ao dia durante cinco dias) produziu sinais de alterações histológicas na mama marcada por alterações fibrocísticas, hiperplasia atípica e alterações malignas, sugerindo que a exposição crônica ao malathion pode produzir consequências para a saúde humana a longo prazo.
Selmi <i>et al.</i> 2015 (50)	<i>Toxicol Ind Healt h</i>	Ratos machos Wistar	Malathion (fyfanon 50 EC 500 g/L)	A exposição de filhotes de ratos ao malathion (200 mg / kg, peso corporal) via leite materno durante a lactação induziu um estado de estresse oxidativo avaliado pelo aumento do teor de malondialdeído (MDA), refletindo uma lipoperoxidação, diminuição do conteúdo dos grupos tiol e esgotamento de atividades enzimáticas como superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), enzimas antioxidantes hepáticas e renais. A exposição subcrônica dos filhotes ao malathion durante a lactação aos 21 e 51 dias pós-natais diminuiu significativamente (p < 0,01) as atividades dessas enzimas.
Calaf e Echiburú-Chau, 2012 (51)	<i>Oncol Rep</i>	Ratos fêmeas virgens da cepa Sprague-Dawley	Estrógeno e malathion (individualmente e em mistura)	Os animais tratados com malathion mostraram um aumento significativo (p < 0,05) no tamanho dos ductos na fase de proliferação (dsp / mm ²) da glândula mamária, bem como no número de camadas epiteliais em comparação com os controles a 10 e 20 dias após um tratamento de 5 dias, bem como 30, 60, 90, 124 e 240 dias. O aumento dos ductos proliferativos induzidos pelo efeito do malathion após 10 e 20 dias, coincidiu com o aumento da expressão da proteína p53 mutante. A combinação de malathion e estrógeno induziu uma maior alteração celular nas glândulas mamárias do rato do que o estrógeno ou malathion isoladamente.

Alfaro-Lira et al., 2012 (52)	<i>Int J Environ Res Public Health</i>	Ratos fêmeas virgens da cepa Sprague-Dawley	Malathion e 17 β -estradiol (estrógeno), individualmente e em mistura	A combinação de malathion e estrogênio induziu maiores alterações na seção tubular dos rins em comparação com qualquer substância isolada. Nenhuma das substâncias isoladamente induziu um aumento significativo com relação a hipertrofia glomerular. No entanto, houve um aumento significativo ($p < 0,05$) neste parâmetro na presença de ambas substâncias após 30 dias de tratamento. Com relação à proliferação celular na área cortical, após 124 dias, o tratamento com malathion (administrado subcutaneamente 22 mg/100g por peso corporal durante 5 dias, duas vezes por dia) não induziu alterações significativas, mas causou vários tipos de danos em relação ao controle, como um aumento significativo ($p < 0,05$) no grau de hipertrofia glomerular, sinais de danos tubulares e proliferação na zona hiliar. O mesmo tratamento causou alterações mais significativas ($p < 0,05$) após 240 dias, evidenciadas por hipertrofia glomerular, sinais de lesão tubular e proliferação atípica nas zonas cortical e hiliar em comparação com o grupo controle. Estas anormalidades podem ser sugeridas como um sinal de progressão de malignidade.
Giri et al., 2012 (53)	<i>Aquat Toxicol</i>	Sapo indiano <i>skittering</i> (Euflictis cyanophlyctis)	Malathion (50% EC formulação comercial)	O tratamento com malathion causou a mortalidade de girinos com concentração e tempo dependentes. Os girinos exibiram 0% de sobrevivência em 4,0 e 8,0 mg / L de malathion. Tratamento com malathion induziu a formação de micronúcleos (MN) nos eritrócitos dos girinos às 24h ($F_{3,56}=70,291$, $p < 0,001$), 48h ($F_{3,56}= 78,423$, $p < 0,001$), 72h ($F_{3,56}=88,817$, $p < 0,001$) e 96h ($F_{3,56}=64,770$, $p < 0,001$) de forma concentração-dependente. A concentração-dependente aumentada na frequência de MN nos eritrócitos durante o período de estudo de 96h após diferentes concentrações de malathion indicam, claramente, o potencial clastogênico do agrotóxico em <i>E. cyanophlyctis</i> .
Giri et al., 2011 (54)	<i>Environ Mol Mutagen</i>	Camundongos albinos Swiss	Malathion (95% de pureza) e Fenvalerato	O malathion teve um efeito significativo na frequência de micronúcleos nas células da medula óssea dos camundongos ($F_{12,26} = 28,93$, $p < 0,001$). O estudo demonstrou que o malathion induz um aumento dose-dependente na frequência de eritrócitos policromáticos (PCEs) micronucleados em células da medula óssea de camundongos com um tempo de fixação de 24 horas, o que reforça o potencial clastogênico e/ou aneugênico do malathion.
Calaf e Garrido, 2011 (55)	<i>Int J Oncol</i>	Ratos fêmeas virgens da cepa Sprague-Dawley	Malathion e 17 β -estradiol (estrógeno), ambos individualmente e em mistura	Alterações progressivas nos ductos das células mamárias foram observadas pelo efeito do malathion (administrado subcutaneamente 22 mg/100g por peso corporal durante 5 dias, duas vezes por dia), em comparação com o controle após 240 dias. Foram originados ductos significativamente aumentados em tamanho e número de células por milímetro quadrado e tumores como carcinoma ductal. O aumento no número de ductos proliferativos por milímetro quadrado foi significativamente ($p < 0,05$) mais elevado em animais tratados com malathion que nos outros grupos. O tratamento em combinação de estrogênio e malathion deu origem a tumores constituídos tanto de ductos proliferativos como de lóbulos secretores, bem como a formação de metabólitos de estrogênio como o 2 e 4 estrogênios de catecol no sangue dos animais após 240 dias.
Bernhardt et al., 2011 (56)	<i>Int J Integr Biol</i>	Camundongos albinos Swiss	Classe comercial de Malathion (50%) e Withania somnifera L (como agente antineoplásico)	Foi evidenciado em linfócitos do sangue periférico dos camundongos, a partir dos resultados, que 50% da DL50 de Malathion (classe comercial de Malathion) administrado de uma forma sub crônica para animais do grupo 1, um aumento significativo na formação de cometas (Ensaio Cometa) em comparação com o controle de óleo de amendoim (valor de $p < 0,001$), enquanto que o grupo 2, ao qual foi administrado 5% da DL50 de Malathion, apresentou menor dano, porém maior

Echiburú-Chau e Calaf, 2008 (57)	<i>Int J Oncol</i>	Ratos fêmeas virgens da cepa Sprague-Dawley	Malathion e 17β-estradiol (individualmente e combinados).	<p>que o VC. Comparando-se os grupos 1 e 2, verificou-se que o grupo 1 mostrou um aumento de 70% nos danos ao DNA (valor $p < 0,001$), indicando que o dano ao DNA foi causado pelo malathion de maneira dose-dependente, ou seja, o aumento da concentração de malathion promoveu aumento dos danos ao DNA.</p> <p>Numerosos tipos de lesões pré-neoplásicas foram encontradas no epitélio bronquiolar de ratos injetados com o malathion (M) e / ou estrógeno (E2) durante 5 dias com 39 dias de idade e sacrificados após 240 dias de tratamentos. A porcentagem de preneoplasias bronquiolares encontradas nos animais tratados foi de 16,7, 41,6 e 41,7 em animais tratados com M-, E2- e M + E2, respectivamente. Os carcinomas <i>in situ</i> estiveram presentes apenas em animais tratados com M, sendo as lesões predominantes no epitélio bronquiolar desses animais. Uma grande variedade de lesões esteve presente nos ratos tratados com E2 e M + E2 tais como hiperplasia, metaplasia escamosa, carcinoma <i>in situ</i> e carcinoma invasivo. No entanto, carcinoma invasivo esteve presente apenas em grupos tratados com a combinação das duas substâncias. As alterações encontradas no presente estudo podem ser sugeridas como um sinal de progressão da malignidade. Estes resultados parecem sugerir uma maior possibilidade do desenvolvimento de câncer de pulmão quando uma alta quantidade de preneoplasias, especialmente carcinoma invasivo, é submetida ao efeito da combinação dessas duas substâncias.</p>
Reus <i>et al.</i> , 2008 (58)	<i>J Agric Food Chem</i>	Ratos adultos machos Wistar	Malathion	<p>No tratamento agudo com o malathion a 100 e 150 mg/kg aumentou os danos ao DNA no sangue total de ratos Wistar, em comparação com o grupo da solução salina e o malathion 25 e 50 mg / kg, para análise Ensaio Cometa (DF e DI, ambos $p \leq 0,01$). No hipocampo, 100 e 150 mg / kg da substância ativa malathion aumentou os danos ao DNA no tratamento agudo em relação à solução salina e malathion a 25mg/kg (DF e DI, ambos $P \leq 0,01$). Além disso, um aumento significativo foi também observado para o malathion a 50 mg / kg em relação ao grupo salina (DF e DI, ambos $p \leq 0,05$). No sangue total após o tratamento crônico com o malathion, um aumento nos danos ao DNA foi observado em doses de 100 e 150 mg / kg. No hipocampo, o tratamento crônico com o malathion também aumentou os danos ao DNA nas doses mais elevadas, 100 e 150 mg / kg, em comparação com o grupo da solução salina (DF e DI, $p \leq 0,01$). Além disso, malathion a 150 mg / kg mostrou um aumento estatisticamente significativo em comparação com as doses de 25 e 50 mg / kg (DF e DI, ambos $p < 0,05$). A frequência de MN nos eritrócitos no grupo de tratamento crônico aumentou no subgrupo de 150mg/kg de malathion quando comparado com o grupo salina e as demais doses de malathion ($p < 0,001$).</p>
Giria <i>et al.</i> , 2002 (59)	<i>Mutat Res</i>	Camundongos albinos Swiss	Malathion	<p>A análise metafásica das células da medula óssea, expostas ao malathion, revelou vários tipos de alterações cromossômicas, que consistiram em tipos cromatídicos e isocromáticos de gaps e quebras, <i>double minutes</i> (incluídos entre quebras isocromáticas), permutas, e uniões de cromátides irmãs (SCU). Verificou-se que as quebras do tipo de cromatídicas eram mais frequentes do que outras. Foram observadas frequências relativamente mais altas de lacunas para todas as doses (2,5, 5 e 10 mg / kg) testadas. O malathion induziu uma frequência significativamente maior de alterações ($p < 0,001$) para todas as três doses testadas em ambos os tempos testados (24 e 48h) em comparação com o controle. A curva dose-resposta às 24h do tratamento intra-peritoneal mostra um aumento linear na frequência de alterações com doses crescentes ($r = 0,9734$, $p < 0,05$). Todas as três doses agudas (2,5, 5 e 10mg / kg) de malathion, induziram uma frequência significativamente mais alta ($p < 0,001$) de troca de cromátides</p>

Cabello <i>et al.</i> , 2001 (60)	<i>Environ Health Perspect</i>	Ratos fêmeas Sprague-Dawley	Eserina, parationa e malathion (inibidores de colinesterase)	irmãs (SCEs) em comparação com o valor do controle. Além disso, para as mesmas doses, observaram-se aumentos significativos ($p < 0,02$, 0,001 e 0,001, respectivamente) na frequência de anomalias da cabeça de espermatozoides em comparação com o controle não tratado. Os animais tratados com malathion (17 mg/100g pc (de peso corpóreo)), eserina e parationa apresentaram um aumento significativo ($p < 0,05$) no tamanho dos “terminal end buds” (TEBs) da glândula mamária, assim como no número de camadas epiteliais. Além disso, essas estruturas aumentaram de tamanho até que os tumores começassem a aparecer. Entre os 560 animais utilizados nesta experiência, 17 dos 70 animais tratados com malathion desenvolveram tumores mamários. O tamanho médio dos mesmos foi de $9,26 \pm 3,43$ cm ³ . O grupo tratado com malahion obteve tumores menores, porém apareceram mais cedo do que com os outros tratamentos. Observou-se que o malathion induziu 24,3% dos carcinomas mamários. Alterações no sistema nervoso parecem aumentar a estimulação colinérgica e provavelmente alterar as vias moleculares que iniciam a proliferação levando à carcinogênese mamária.
Amer <i>et al.</i> , 1996 (61)	<i>J Appl Toxicol</i>	Ratos	Malathion (100% puro), Dursban, Sevin, Lannate, DMSO e DDT (inseticidas)	Os resultados demonstraram que os inseticidas nas doses testadas são potentes indutores de alterações cromossômicas em células de baço de rato, cuja percentagem foi altamente significativa estatisticamente em 6, 24 e 48 horas após administração intraperitoneal, porém inferiores às alterações encontradas nos controles positivos. Foram observadas alterações estruturais como gaps cromatídicos e cromossômicos, mas os primeiros foram as formas dominantes. Os percentuais de metáfases com alterações após exposição ao malathion foram: Incluindo gaps = $20,4 \pm 0,39$ % ($p > 0,01$); excluindo os gaps = $12,0 \pm 0,63$ % ($p > 0,01$), onde 6,0 % foram de fragmentos e/ou quebras cromatídicas, 5,2% deleções cromatídicas e 0,8% de células tetraplóides.
Fourernan <i>et al.</i> , 1994 (62)	<i>Environ Mol Mutagen</i>	Adultos machos de <i>Drosophila melanogaster</i>	70 produtos químicos, incluindo o malaaxon	O malaaxon foi considerado como mutagênico, juntamente com outros 15 produtos químicos, no teste de letalidade recessiva ligada ao sexo (<i>sex-linked recessive lethal, SLRL</i>), ensaio SLRL. Os mesmos foram testados através de exposição à alimentação. O malaaxon e outros três produtos também foram testados através de injeção, devido a uma baixa resposta positiva ($< 0,25$ % de frequência letal) na exposição à alimentação. Nenhum dos quatro obteve uma resposta mutagênica quando injectado, sendo também negativos no teste de translocação recíproca.
Hoshiya <i>et al.</i> , 1993 (63)	<i>Cancer Letters</i>	Ratos F344 machos	Dietilnitrosamina (DEN), malathion, vinclozolin, S,S,S-tributilfosforotriato (DEF), tecnazene, isoproturon e diclorana (individualmente e em combinação com DEN)	Malathion foi positivo na análise de glutathione S-transferase forma placentária (<i>glutathione S-transferase placental, GST-P</i>) foco positivo, juntamente com outros 4 agrotóxicos. Os resultados sugerem que o malathion possui atividade promotora de tumores no fígado.
Hasegawa e Ito, 1992 (64)	<i>Fd Chem Toxic</i>	Ratos F344	94 compostos químicos, incluindo o malathion	Malathion promoveu um aumento significativo ($p < 0,05$) na indução do <i>GST-P</i> (glutathione S-transferase forma placentária) foco positivo (juntamente com outros 42 compostos) em comparação aos níveis do controle hepatócitos dos ratos. É possível que os produtos químicos relatados como não-cancerígenos ou não-hepatocarcinógenos em testes de animais a longo prazo (como o malathion), mas que deram

Hoda e Sinha, 1990 (65)	<i>Internat J Vit Nutr Res.</i>	Ratos <i>Mus musculus</i>	Malathion e Rogor (agrotóxicos) e Vitaminas B e C (efeito protetor)	resultados positivos neste estudo sejam hepatocarcinógenos ou hepatopromotores fracos.
Velázquez et al., 1987 (66)	<i>Environ Mutagen</i>	Cepas de <i>Drosophila melanogaster</i>	Malathion, 50% de concentrado emulsionável (50% de ingrediente ativo, 50% de xilol e agentes dispersantes e emulsionantes)	Ambos os agrotóxicos aumentaram significativamente (a um nível de 0,1%) as anormalidades cromatídicas e cromossômicas em células da medula óssea dos ratos, onde os resultados da exposição ao malathion apresentaram-se 4 vezes com relação aos controles: metáfases anormais = 21,33% ± 2,4 (SE)/ controle = 5,33% ± 1,3; anormalidades individuais = 18,66% ± 2,2/ controle = 4,00% ± 1,1; anormalidades totais = 26,00% ± 2,5/ controle = 5,33% ± 1,3.
Alina Dzwonkowska e Henryk Hiibner, 1986 (67)	<i>Arch Toxicol</i>	Hamster sírio (<i>Mesocricetus auratus</i>)	Malathion, demeton, dimetoato, dichlorvós, endosulfan, trichlorofon, carbaril, lindane, methoxychlor e propoxur <i>Trichlorfon</i> individualmente e combinado com malathion ou parationa-metfílica ou <i>methylaziphos</i> (todos com 99% de pureza)	Com relação aos resultados do teste de <i>SLRL</i> , da exposição de machos ao Malathion, foi observado que o agrotóxico foi ineficaz na produção de um aumento na frequência de mutação tanto em células germinativas premeióticas (alimentação larval) quanto em pós-meióticas (alimentação de adultos e injeção de adultos) em <i>D. melanogaster</i> . Os resultados da indução de perda de cromossomo sexual (<i>sex-chromosome loss, SCL</i>), teste <i>SCL</i> , após alimentação e injeção de adultos, os resultados de <i>SCL</i> e não-disjunção após o tratamento de larvas de terceiro estágio foram negativos, indicando que o malathion também é ineficaz na produção de perdas totais ou parciais de cromossomos sexuais e não-disjunção.
Degraeve et al., 1985 (68)	<i>Environ Health Perspect</i>	Ratos machos (cepa Q)		Foram observados aumentos estatisticamente significativos ($p < 0,05$) no número de células com alterações cromossômicas na medula óssea dos hamsters sírios tratados com malathion nas doses: 240 mg/kg peso corporal (1,2% de células com todas as alterações observadas exceto gaps) e 2400 mg/kg peso corporal (4,0% de células com todas as alterações observadas).
Degraeve et al., 1984 (69)	<i>Arch Toxicol</i>	Ratos machos (cepa Q)	Malathion, dichlorvós, parationa-metfílica e <i>trichlorfon</i> (todos com 99% de pureza)	A frequência de alterações cromossômicas nas metáfases da medula óssea não foi maior nos ratos machos tratados (injetados intraperitonealmente com malathion a 150 mg/kg e trichlorfon a 50 mg/kg) do que nos controles não tratados. Nas espermatogônias, a porcentagem de lesões cromossômicas foi maior após o tratamento com trichlorfon individualmente do que após os tratamentos combinados (realizados com a metade da dose máxima tolerada).
Degraeve et al., 1984 (70)	<i>Fd Chem Toxicol</i>	Ratos (cepa Q)	Luxan Tue-Taons, Metadipterex, Dynafos (155g de malathion, 60g de dichlorvós e 75g de	A porcentagem de quebras cromossômicas nas células da medula óssea, não atingiu 0,5%. Foi observada uma troca cromossômica simples no grupo tratado com malathion (concentração de 8 ppm administrado durante 5 dias por semana durante 7 semanas consecutivas) e a frequência de gaps foi inferior ao nível do controle. Em espermatogônias, a frequência dos diferentes tipos de lesões cromossômicas foi muito baixa. O número de quebras cromossômicas observadas nos espermátocitos primários não foi significativamente aumentado. Alguns gaps (menos de 0,1%) foram detectados, mas translocações não foram observadas. No ensaio de mutação letal dominante, para cada grupo tratado, o número de embriões vivos por ninhada foi normal. A porcentagem de perdas pré-implantação não foi significativamente aumentada e a frequência de mortalidade fetal pós-implantação foi inferior ao nível de controle.
				Nas doses máximas toleradas, o Dynafos (50 mg/kg) e Phosfan Plus (100 mg/kg) não induziram alterações cromossômicas nas células da medula óssea, espermatogônias ou espermátocitos primários dos ratos injetados intraperitonealmente com as substâncias. Nenhuma evidência de potenciais efeitos genéticos foi obtida no ensaio de mutação letal dominante.

			carbaril/litro) e Phosan Plus (95g de dimetoato, 100g de malathion e 100g de <i>methoxychlor</i> /litro) (misturas comerciais de inseticidas)	
Dulout <i>et al.</i> , 1983 (71)	<i>Mutat Res</i>	Ratos da cepa BALB/c	Malathion (95,5%)	O efeito clastogênico do malathion foi evidenciado pela indução de alterações do tipo subcromatídicas e cromatídicas em relação à dose utilizada, em células da medula óssea dos ratos. Os animais injetados com o composto a 115 mg/ kg não mostraram diferenças com relação aos controles, tanto na frequência de metáfases anormais como nas frequências de gaps e quebras durante os vários intervalos de tempo. Os tratamentos com a dose de 230 mg / kg aumentaram as frequências de metáfases anormais e alterações cromossômicas nos animais mortos 6 ou 24 horas após a injeção de malathion, mas não nos tratamentos realizados durante 12 horas. Os ratos tratados com a dose de 460 mg / kg durante 6, 12 ou 24 horas apresentaram aumentos significativos de metáfases anormais, gaps, quebras e permutas cromatídicas em relação aos controles. Na análise das relações dose-resposta nos diferentes períodos de tratamento, houve um aumento de metáfases anormais e quebras, parecendo estar diretamente correlacionado com as doses utilizadas, em níveis significativos ($p < 0,001$). As linhas de regressão indicaram que, apesar da variação individual, o dano cromossômico induzido foi proporcional à dose de malathion.

Degraeve *et al.*⁷⁰, em 1984, relataram que o Dynafos e o Phosan Plus, inseticidas que possuem o malathion em sua composição, não induziram alterações cromossômicas em células da medula óssea, espermatogônias ou espermatócitos primários, nem alterações no ensaio de mutação letal dominante, após injeção intraperitoneal de ratos da cepa Q. Contudo, o estudo não possui qualquer dado com relação a impurezas, solventes, emulsionates etc. nesses compostos, o que demonstra certa limitação do mesmo.

No mesmo ano, esses autores expuseram ratos da mesma cepa ao malathion com 99% de pureza, através da ingestão de água contendo pequenas quantidades do organofosforado (8 ppm, correspondendo ao maior valor permitido na Bélgica para resíduos do agrotóxico em frutas e vegetais) em 5 dias por semana durante 7 semanas consecutivas⁶⁹. Mais uma vez, não observaram aumento significativo de quebras ou gaps cromossômicas nos mesmos tipos celulares do trabalho anterior, nem no ensaio de mutação letal dominante, porém há poucas informações acerca da técnica de análise utilizada para pesquisa dessas alterações. Em 1985, o grupo avaliou os efeitos sobre ratos injetados com o malathion (com doses de 150 mg/kg) combinado ao trichlorfon (50 mg/kg) e, também, não evidenciou efeitos citogenéticos (quebras, gaps e trocas cromatídicas) da combinação⁶⁸.

No entanto, do total de estudos experimentais *in vivo* encontrados neste trabalho, apenas quatro não evidenciaram associação positiva entre os efeitos mutagênicos e o malathion, todos da década de 80. Os três primeiros foram os citados acima, o quarto e último deles data de 1987, o qual obteve resultados negativos com relação à produção de perdas de cromossomos sexuais e não-disjunção em cepas de *Drosophila melanogaster* expostas a malathion com 50% do ingrediente ativo, percentual este que pode ter influenciado de maneira importante os resultados encontrados⁶⁶. Desde então, houve mais 17 estudos com resultados positivos para carcinogenicidade e genotoxicidade do malathion, e um para genotoxicidade do malaoxon.

Honda e Sinha⁶⁵, evidenciaram um aumento significativo (a um nível de 0,1%) das alterações cromatídicas das células da medula óssea, após a exposição de ratos *Mus musculus*. Camundongos albinos Swiss expostos ao malathion apresentaram metáfases de células da medula óssea com vários tipos de alterações cromossômicas, tendo o agrotóxico induzido frequência significativamente maior ($p < 0,001$) de alterações nas três doses agudas testadas (2,5, 5 e 10mg/kg) que no controle, além de frequências aumentadas de trocas de cromátides-irmãs e anomalias da cabeça de espermatozoides⁵⁹. Giri *et al.*⁵⁴ relataram o aumento dose-dependente na frequência de eritrócitos policromáticos micronucleados em células da medula óssea de camundongos da mesma espécie, após exposição *in vivo* a malathion com 95% de pureza.

Com relação às pesquisas de evidências quanto à carcinogenicidade do malathion em experimentos *in vivo*, o primeiro manuscrito encontrado é de 1992, no qual o agrotóxico promoveu um aumento significativo ($p < 0,05$) na indução de foco GST-P positivo em hepatócitos de ratos F344 em comparação com o controle⁶⁴. A expressão da enzima GST-P é normalmente baixa nos hepatócitos fetais, adultos quiescentes ou em regeneração, placenta, coração e em outros órgãos de ratos machos, contudo nódulos hiperplásicos e tumores hepáticos induzidos quimicamente apresentam valores de GST-P cerca de 20 a 50 vezes e de 10 a 30 vezes, respectivamente, quando comparados aos valores do fígado normal de rato⁷². Assim, o estudo sugere a possibilidade do malathion ser um hepatocarcinógeno ou hepatopromotor fraco. Já o estudo de Hoshiya *et al.*⁶³, também com ratos F344, conclui e afirma que o malathion possui atividade promotora de tumores no fígado.

Em ratos fêmeas virgens da cepa Sprague-Dawley, estudos têm investigado os efeitos carcinogênicos do malathion e do estrógeno, individualmente e combinados. Calaf e Garrido⁵⁵ observaram alterações progressivas nos ductos das células mamárias dos ratos tratados com

malathion isolado em comparação com o controle após 240 dias do tratamento. Calaf e Chau⁵¹, além do aumento significativo ($p < 0,05$) no tamanho dos ductos na fase de proliferação da glândula mamária de ratos tratados com o agrotóxico, encontraram um aumento da expressão da proteína p53 mutante, marcadora de detecção tumoral. Numerosos tipos de pré-neoplasias no epitélio bronquiolar de ratos injetados com malathion também foram encontrados, além de carcinomas *in situ*⁵⁷. Em tecido renal de ratos expostos ao malathion, resultados sugerem anormalidades com sinais de malignidade⁵².

Na maioria dos estudos anteriormente citados^{51,52,57}, o tratamento com a combinação de malathion e estrógeno induziu mais alterações celulares do que os tratamentos com as substâncias isoladamente. Dessa forma, a combinação do agrotóxico, encontrado no ambiente, amplamente utilizado na América Latina e em muitos outros países, e uma substância endógena, como estrogênio, tem capacidade de induzir efeitos deletérios nos seres humanos, como o câncer de mama, por exemplo⁵¹.

Quanto aos estudos epidemiológicos encontrados nesta revisão sistemática, os mesmos estão sintetizados na Tabela 3, abaixo. Os tipos de delineamentos obtidos foram: onze estudos de caso controle, oito coortes e seis estudos transversais, onde dois destes realizaram, também, experimentos *in vitro* com linfócitos do sangue periférico humano.

Tabela 3. Síntese de estudos epidemiológicos que avaliaram a associação da exposição ao malathion e/ou seus análogos aos efeitos carcinogênicos e/ou mutagênicos.

AUTORES, ANO	PERÍOD.	DELINEA- MENTO DO ESTUDO	POPULAÇÃO ALVO	P A Í S	EXPOSIÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS IDENTIFICADOS
Andreotti <i>et al.</i> , 2015 (73)	PLoS ONE	Transversal	Trabalhadores aplicadores de agrotóxicos do sexo masculino	E U A	Malathion	Foram encontradas associações significativas entre o uso recente de malathion e o RTL (comprimento relativo do telômero) mais curto ($p = 0,03$), sugerindo que o comprimento dos telômeros de leucócitos pode ser afetado pelo uso recente (e cumulativo) de certos agrotóxicos.

Arshad <i>et al.</i> , 2015 (74)	<i>Saf Health Work</i>	Transversal	Trabalhadores de uma indústria de agrotóxicos	P a q u i s t ã o	Mistura complexa de agrotóxicos, incluindo o malathion	A contagem de leucócitos aumentou significativamente com o aumento do período de exposição entre os trabalhadores expostos. Com relação ao Ensaio Cometa, o comprimento médio da cauda do DNA estimado nas células sanguíneas de trabalhadores expostos foi significativamente maior do que nos indivíduos no grupo controle ($0,94 \pm \mu\text{m}$ vs. $7,04 \pm 0,21\mu\text{m}$). Malathion foi detectado em 72% das amostras de sangue exposto com um valor médio de $0,14 \text{ mg / L}$ (intervalo $0,01 - 0,31 \text{ mg / L}$); cada valor é a média das medições triplicadas; enquanto as amostras controles tiveram níveis indetectáveis do resíduo. A curva de ajuste linear mostrou uma correlação significativa ($R^2 = 0,91$) da concentração de malathion com o comprimento da cauda do cometa. A correlação linear entre os resíduos de malathion no sangue e os danos ao DNA é muito alarmante e destaca os riscos envolvidos na exposição direta durante a atividade de produção.
Lerro <i>et al.</i> , 2015 (75)	<i>Occup Environ Med</i>	Coorte prospectiva	Mulheres cônjuges de aplicadores de agrotóxicos privados que responderam ao questionário de inscrição do Estudo de Saúde Agrícola (AHS)	E U A	10 organofosfora- dos, incluindo o malathion	Os inseticidas organofosforados mais utilizados foram o malathion (19,5%) e o diazinon (10,3%). A utilização do malathion foi associada a um risco significativamente aumentado de câncer de tireóide (RR = 2,04; IC 95%: 1,14 a 3,63). Entretanto, foi observada uma associação inversa estatisticamente significativa com o Linfoma Não-Hodgkin e o uso de malathion (RR = 0,64, IC 95%: 0,41 a 0,99). Foram observadas, também, interações significativas com o estado menopausal das mulheres e o malathion para o risco de câncer ovariano ($P_{\text{interaction}} = 0,04$).
Alavanja <i>et al.</i> , 2014 (76)	<i>PLoS ONE</i>	Coorte prospectiva	Agricultores e aplicadores comerciais de agrotóxicos	E U A	Malathion (entre 50 agrotóxicos específicos)	A exposição ao malathion (dias de vida expostos) e riscos ajustados para subtipos do Linfoma Não-Hodgkin (LNH) mostrou riscos elevados, porém não significativos, com relação aos casos de LNH subtipo células B folicular [Exposição Alta: RR = 1,6 (0,6–4,4) e Exposição Sempre/nunca: RR = 1,3 (0,7–2,4)]. Entretanto, o risco relativo ajustado ao total de casos de LNH com relação à exposição sempre/ nunca (332/163) foi de RR = 0,9 (0,8–1,1) IC 95%. Os números de casos por subtipo LNH não somam o número total de casos LNH (n = 523) devido a dados faltantes.
Koutros <i>et al.</i> , 2013 (77)	<i>PLoS ONE</i>	Caso controle	Aplicadores de agrotóxicos licenciados em Iowa e Carolina do Norte	E U A	Malathion (entre 50 agrotóxicos)	Com relação às razões de Odds estratificadas para a associação entre o uso de agrotóxicos e o câncer de próstata para interações <0,05 observou-se que entre os homens portadores de dois alelos T à rs2710647 na proteína 1 de ligação ao domínio EH (EHBP1), o risco de câncer de próstata em pacientes com baixa utilização de malation foi de 2,17 vezes aqueles sem uso (95% IC: 0,91, 5,14) e naqueles com uso de malathion alto foi 3,43 vezes aqueles

						sem uso (IC 95%: 1,44-8,15) (P-interação = 0,003).
Cabello <i>et al.</i> , 2013 (78)	<i>Int J Morphol</i>	Caso controle	Mulheres residentes de Arica e de Iquique	C h i l e	Malathion	Não houve diferenças de fatores de risco gerais associados ao câncer de mama entre mulheres em Arica e Iquique. No entanto, as mulheres com mais tempo de exposição ao malathion foram 5.7 vezes mais propensas a serem diagnosticados com câncer de mama (OR = 5,7; p <0,02). Além disso, as metástases foram encontradas em 30,5% do grupo exposto ao malathion e apenas em 16% no grupo nunca exposto (p <0,05) sugerindo que o aumento da taxa de mortalidade por câncer de mama ocorrendo em Arica tem uma correlação significativa com a exposição ao malathion pulverizado sobre a cidade há mais de 30 anos.
Kachuri <i>et al.</i> , 2013 (79)	<i>Int J Cancer</i>	Caso controle	Homens residentes de seis províncias canadenses	C a n a d á	Herbicidas (2,4-D; Glifosato e <i>Mecoprop</i>), inseticidas (<i>Methoxychlor</i> ; Malathion; <i>Chlordane</i> ; DDT; Carbaril e Lindane) e fungicidas (Mercury dust; Captana e Formaldehyde).	A relação de Odds Ratio ajustada para o mieloma múltiplo em relação à exposição ao malathion: OR (95% IC) = 1.12 (0,71, 1,74). Excluindo-se os respondentes por procuração: OR= 1,28 (0,79, 2,07)
Koutros <i>et al.</i> , 2012 (80)	<i>Am J Epidemiol</i>	Coorte prospectiva	Agricultores e aplicadores comerciais de agrotóxicos	E U A	Malathion (entre 48 agrotóxicos)	Não houve associação significativa entre qualquer agrotóxico específico e o risco de câncer de próstata total. No entanto, quatro inseticidas foram associados ao câncer de próstata agressivo, entre eles o malathion com RR para Q4 vs. não exposto = 1,43, IC 95%: 1,08; 1,88; Ptrend = 0,04).
Pahwa <i>et al.</i> , 2012 (81)	<i>Int J Cancer</i>	Caso controle	Homens com \geq 19 anos	C a n a d á	[1,1'-(2,2,2-trichloroethylidene)bis[4-chlorobenzene]; 1,1,1-trichloro-2,2bis(4-chlorophenyl)ethane (DDT), malathion, (4-chloro-2-methylphenoxy)ácido acético (MCPA), <i>mecoprop e (2,4dichlorophenoxy)acetic acid (2,4-D)</i>	Os indivíduos com asma, alergias ou febre do feno (<i>hay fever</i>) que relataram uso de malathion, controversamente, apresentaram menor risco de LNH (OR = 1,25; IC95%: 0,69-2,26) em relação a indivíduos sem nenhuma dessas condições (OR = 2,44, IC 95%: 1,65-3,61). Foram observados efeitos semelhantes para asma e alergias avaliadas individualmente.

Barry <i>et al.</i> , 2011 (82)	<i>Environ Health Perspect</i>	Caso controle	Aplicadores brancos de agrotóxicos do Estudo de Saúde Agrícola (<i>Agricultural Health Study, AHS</i>)	E U A	Malathion (entre 39 agrotóxicos)	Não foi encontrada associação positiva entre a exposição malathion e o câncer de próstata (exposição baixa: OR (95% IC) = 0,88 (0,69, 1,13). Exposição alta: OR (95% IC) = 0,80 (0,62, 1,04).
Pahwa <i>et al.</i> , 2011 (83)	<i>J Occup Environ Med</i>	Caso controle	Homens residentes de seis províncias canadenses	C a n a d á	Malathion entre outros agrotóxicos (herbicidas, inseticidas, fungicidas)	Não foram encontradas associações significativas entre a incidência de Sarcoma de tecido mole (STS) e a frequência da exposição ao malathion. *Odds ratio (e 95% de intervalo de confiança) estratificado por faixa etária e província de residência = 1,19 (0,80–1,78). * Odds ajustado para as variáveis estatisticamente significantes de história clínica (história de sarampo, artrite reumatoide, mononucleose, coqueluche, e uma história familiar positiva de câncer em um primeiro grau de parentesco), e com estratos para as variáveis de faixa etária e província de residência = 1.23 (0,81–1,85).
Hohenadel <i>et al.</i> , 2011 (84)	<i>Int J Environ Res Public Health</i>	Caso controle	Homens de seis províncias canadenses	C a n a d á	Malathion entre outros agrotóxicos (herbicidas, inseticidas, fungicidas) - 36 combinações de agrotóxicos	Com relação aos casos de Linfoma Não-Hodgkin, as análises de combinações específicas de agrotóxicos evidenciaram aumento no risco associado à utilização do malathion em combinação com 2,4-D, mecoprope, carbaril, glifosato, e DDT, onde odds ratio foi maior que o uso de cada agrotóxico individualmente. A interação de Odds ratio deve ser interpretada com cautela, pois odds ratio para a maioria das combinações não foram muito maiores do que o malathion sozinho e não foram estatisticamente significativas, e apenas a combinação de malation e carbaril (OR = 3,34, IC 95% 1,77–6.31) teve um efeito conjunto super-aditivo (ICR* > 0,5). *Onde o odds ratio para a exposição conjunta foi maior do que o odds ratio para a exposição a agrotóxicos isoladamente na combinação, foi avaliada a interação na escala aditiva usando uma relação de contraste de interação (ICR = OR ambos agrotóxicos - OR agrotóxico 1 único - OR agrotóxico 2 único + 1).

Band <i>et al.</i> , 2011 (85)	<i>Prostate</i>	Caso controle	Pacientes do sexo masculino com câncer de próstata do Registro de Câncer da British Columbia (BCCR) de base populacional e agricultores de BC da matriz de exposição ocupacional (JEM)	C a n a d ã	290 diferentes agentes químicos (destes, 180 agrotóxicos, incluindo o malathion)	A exposição ao malathion apresentou um excesso de risco ao câncer de próstata significativo (OR = 1,34; IC 95%: 1,01-1,78), além de uma relação dose-resposta.
Andreotti <i>et al.</i> , 2010 (86)	<i>Cancer Causes Control</i>	Coorte	Aplicadores de agrotóxicos privados licenciados e seus cônjuges residentes em Iowa e Carolina do Norte, e aplicadores comerciais residentes em Iowa, todos do Estudo de Saúde Agrícola (AHS)	E U A	50 agrotóxicos (incluindo o Malathion)	Foram observadas associações positivas significativas entre o índice de massa corporal (IMC) e câncer de cólon entre os homens que utilizaram malathion. Entre as mulheres na pós-menopausa, a associação positiva entre o IMC e o câncer de mama foi estatisticamente significativa em mulheres que não usaram malathion, diazinon, ou qualquer organoclorados ou inseticida organofosforado, enquanto as associações entre os usuários destes agrotóxicos não foram estatisticamente significantes.
Andreotti <i>et al.</i> , 2008 (87)	<i>Int J Cancer</i>	Caso controle	Aplicadores de agrotóxicos e cônjuges com cancer pancreático, residentes em Iowa e Carolina do Norte do Estudo de Saúde Agrícola (AHS)	E U A	50 agrotóxicos (incluindo o Malathion), dos quais totalizaram 24 agrotóxicos examinados quanto às exposições sempre/nunca, e 13 agrotóxicos para dias de exposição em tempo da vida com intensidade ponderada.	A utilização (sempre) do malathion foi significativamente inversamente associada ao risco de câncer pancreático (OR = 0,4, IC 95% 0,2–0,9).
Bonner <i>et al.</i> , 2007 (88)	<i>Am J Epidemiol</i>	Coorte prospectiva	Aplicadores de agrotóxicos e seus cônjuges residentes em Iowa e Carolina do Norte do Estudo de Saúde Agrícola (AHS)	E U A	Malathion entre 50 agrotóxicos	Não foram encontradas evidências conclusivas de que a exposição ocupacional ao malathion está associada ao aumento do risco dos cânceres: cânceres linfático-hematopoiéticos combinados (mieloma múltiplo, leucemia, linfoma de Hodgkin e NHL); leucemia; NHL; Cânceres de pulmão, próstata, colon e reto, rim e bexiga; e melanoma.

Zeljezic e Garaj-Vrhovac, 2002 (89)	Chemosphere	Coorte	Os trabalhadores empregados em três diferentes unidades de produção de agrotóxicos (a unidade de síntese de agrotóxicos, a unidade de produção concentrada em emulsão e a unidade de produção de agrotóxicos em pó e líquidos)	C r o á c i a	Mistura complexa de agrotóxicos (atrazine, alacloro, cianazina, 2,4-dichlorophenox yacetic acid e malathion)	<p>As amostras de sangue dos indivíduos expostos foram coletadas em três períodos diferentes: antes do início do período de produção de agrotóxico novo (1), após 8 meses de trabalho diário na produção do agrotóxico (2), e 8 meses após a remoção dos indivíduos da produção (3). Nas três amostragens, o valor médio de trocas de cromátides-irmãs (SCE) no grupo exposto foi significativamente maior (1: $5,79 \pm 0,81$; 2: $6,62 \pm 0,37$; 3: $5,64 \pm 0,67$) em comparação com o grupo controle ($2,96 \pm 0,38$). Todas as células com um número de SCE maior que 5 foi classificada como célula com alta frequência de trocas de cromátides-irmãs (HFC). O número de HFC no grupo exposto em todos os períodos de amostragem foi significativamente maior em comparação com o grupo controle. Os resultados sugerem que o aumento no número de SCE encontradas nos indivíduos expostos não é o resultado da ação citotóxica ou ação epigenética da mistura de agrotóxico, e sim, da exposição ocupacional crônica à mistura de agrotóxicos.</p>
Garaj-Vrhovac e Zeljezic, 2001 (90)	Toxicology	Coorte	Os trabalhadores empregados em três diferentes unidades de produção de agrotóxicos (a unidade de síntese de agrotóxicos, a unidade de produção concentrada em emulsão e a unidade de produção de agrotóxicos em pó e líquidos)	C r o á c i a	Mistura complexa de agrotóxicos (atrazine, alacloro, cianazina, 2,4-dichlorophenox yacetic acid e malathion)	<p>Para comparar possíveis diferenças no dano genético com relação à exposição a agrotóxicos e não-exposição, duas amostras de sangue foram coletadas de cada indivíduo: a primeira após 8 meses de exposição a uma mistura complexa de agrotóxicos (1), e a segunda 8 meses após a não exposição (2). O grupo exposto mostrou um aumento no número de alterações cromossômicas e cromatídicas, independente do tempo de amostragem. A média do número de linfócitos com alterações foi $1,95 \pm 1,39$ no grupo controle, $12,05 \pm 2,39$ no grupo 1 e $4,71 \pm 1,16$ no grupo 2. Os resultados da primeira série de amostragem revelaram cromossomos dicêntricos ($n = 17$) e trocas cromatídicas ($n = 4$) no grupo exposto, porém nenhum deles no grupo controle. Na segunda série de amostragem foram observados apenas dicêntricos ($n = 4$) no grupo exposto, ou seja, o número reduziu significativamente após 8 meses da não-exposição. Foi observada uma frequência de micronúcleos (MN) maior no grupo exposto que nos controles, independentemente do tempo de amostragem. Com relação aos valores do ensaio cometa, após 8 meses de exposição, os linfócitos dos trabalhadores expostos expressaram uma migração de DNA maior que o controle. O comprimento da cauda variou entre $16,3$ e $95,2 \mu\text{m}$ e o momento da cauda variou entre $11,7$ e $85,1 \mu\text{m}$, enquanto que os valores do controle variaram de $6,3$ a $20,4 \mu\text{m}$ e o momento da cauda de $5,0$ a $15,1 \mu\text{m}$.</p>

McDuffie <i>et al.</i> , 2001 (91)	<i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i>	Caso controle	Homens residentes em seis províncias canadenses	C a n a d á	Herbicidas, fungicidas, fumigantes e inseticidas, incluindo o malathion	<p>O Malathion foi o único organofosforado de exposição individual associado de maneira estatisticamente significativa ao Linfoma Não-Hodgkin: OR^a (95% CI) = 1,77 (1,28–2,46), ^a Calculado com os estratos para as variáveis idade e província de residência; OR_{adj}^b = 1,83 (1,31–2,55), ^bajustado para variáveis médicas estatisticamente significativas (história de sarampo, caxumba, câncer, tiros de dessensibilização de alergia e história familiar positiva de câncer em parente de primeiro grau) e com estratos para as variáveis idade e província de residência. O malathion utilizado como fumigante não foi associado ao NHL (OR^a (95% CI) = 1,49 (0,72–3,11; OR_{adj}^b = 1,54 (0,74–3,22)). No entanto, havia menos usuários de malathion como um fumigante em comparação com o seu uso em cultivo.</p>
Titenko-Holland <i>et al.</i> , 1997 (92)	<i>Mutat Res</i>	Transversal/Estudo Experimental <i>in vitro</i>	Linfócitos de sangue periférico humano/ Trabalhadores que estiveram envolvidos no programa de erradicação de mosquito conduzido pelo Departamento de Alimentação e Agricultura da Califórnia - EUA	E U A	Malathion (95% de pureza e 5% de impurezas, incluindo o malaoxon)	<p>Um aumento significativo das células micronucleadas (47,5/1000 linfócitos binucleados versus 16,0/1000 em controle de Dimetilsulfóxido, $p < 0,001$) foi encontrado em linfócitos isolados em níveis de dose elevadas (75-100 $\mu\text{g} / \text{ml}$), concomitantemente com citotoxicidade e uma forte inibição de proliferação ($p < 0,001$). Muitas das células tratadas possuíam também micronúcleos múltiplos. A coloração com anticorpo anticinetócoro revelou que a maioria dos micronúcleos induzidos por malathion era negativa para cinetocoros. Observou-se uma resposta dose-resposta significativa em culturas de sangue total, embora o aumento nas células micronucleadas tenha sido menor do que nas culturas de linfócitos isolados ($p = 0,03$). Quando a mesma técnica foi aplicada a linfócitos de 38 trabalhadores expostos ao malathion intermitentemente envolvidos no Programa Mediterrâneo de Erradicação da Mosca da Fruta na Califórnia, não foi observada qualquer alteração na proliferação ou no nível de micronúcleo em comparação com um grupo de controle não exposto.</p>

Pluth <i>et al.</i> , 1996 (93)	<i>Cancer Res</i>	Transversal/ Estudo Experimen- -tal <i>in vitro</i>	Trabalhador exposto ocupacionalm. (> 5 anos)/ Linfócitos de sangue periférico humano	EU A	Malathion (lotes com 1 a 3% contaminação por isomalathion e malaoxon) e fosfina/ Malathion	<p>Células em G₀ foram expostas a doses de malathion variando de 10 a 600µg/ml. As frequências mutantes das amostras tratadas mostraram variabilidade intra e interindividual e, em alguns casos, discretos aumentos significativos sobre os controles. A análise molecular de mutantes de hprt resultantes da exposição <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> ao malathion foi realizada por PCR multiplex genômico. Em sete experimentos <i>in vitro</i> (utilizando células de quatro indivíduos diferentes) e um experimento em um indivíduo exposto <i>in vivo</i> a malathion e fosfina, um ou mais mutantes independentes contendo uma deleção parcial do exon 3 foram isolados de cada indivíduo. Em cinco dos sete mutantes, as regiões deletadas sobrepõem-se extensivamente, revelando uma área dentro do exon 3 excepcionalmente propensa a deleções após exposição ao malathion. Este estudo forneceu a primeira evidência de uma associação entre a exposição ao malathion e mutações específicas em linfócitos T humanos.</p>
Czeizel, 1994 (94)	<i>Mutat Res</i>	Coorte prospectiva	Indivíduos que se auto envenenaram (tentativa de suicídio)	H U n g r i a	Drogas e inseticidas, incluindo o malathion	<p>Um temporário, mas significativo, aumento da aneuploidia nos leucócitos de sangue periférico das primeiras amostras coletadas entre 3 a 6 dias após a intoxicação com malathion (6,3%, p < 0,01). Também foi encontrado um aumento temporário na taxa de alterações cromatídicas e cromossômicas após a intoxicação de malathion, sendo de 5,3% (p < 0,01) para alterações cromatídicas, 2,1% (p < 0,05) para alterações cromatídicas sem gaps e 1,4% (p < 0,01) para alterações cromossômicas (incluindo fragmentos acêntricos, anéis e dicêntricos). Uma pessoa dos 14 casos de intoxicação por malathion veio a óbito.</p>
Cantor <i>et al.</i> , 1992 (95)	<i>Cancer Res</i>	Caso controle	Homens recém- diagnosticados com linfoma não-Hodgkin e leucemia nos estados de Minnesota e Iowa.	EU A	23 inseticidas específicos utilizados em animais (incluindo o malathion), 34 inseticidas aplicados em culturas (incluindo o malathion), 38 herbicidas e 16 fungicidas.	<p>Foram obtidos os resultados com relação aos casos e controles, com OR e CI para todos os LNH, a partir das análises de agricultores que sempre manipularam, misturaram ou aplicaram agrotóxicos específicos e para os agricultores que os manipularam antes de 1965 (data escolhida porque foi 15- 18 anos antes do diagnóstico, um período mínimo razoável para latência). Em geral, o primeiro uso antes de 1965 foi associado com maior risco (OR = 1,8/ IC = 1,0, 3,3) do que aqueles sempre manipularam (OR = 1,3/ IC = 0,9, 2,1), e foi significativo para o uso relatado precocemente de malathion, como inseticida animal. Com relação à utilização em cultura, também foi observado um risco maior entre aqueles com utilização antes de 1965 (OR = 1,5/ IC = 0,8, 2,7) do que aqueles que sempre manipularam (OR = 2,9/ IC = 1,1, 7,4), sendo significativo no primeiro. Foi também calculado a OR para o manuseio, mistura ou aplicação pessoal de inseticidas específicos que poderiam ter sido usados tanto em animais como em</p>

Rupa <i>et al.</i> , 1991 (96)	<i>Environ Mol Mutagen</i>	Transversal	Homens aplicadores de agrotóxicos	Í n d i a	Mistura de <i>DDT, BHC,</i> <i>endosulfan</i> (35%), malathion, Parationa- metílica, <i>phos- phamidon,</i> <i>monocrotophos,</i> <i>quinalphos,</i> dimetoato, <i>fenvelrate</i> ou cipermetrina	colheitas antes de 1965, sendo observado um risco significativamente elevado para malathion (OR = 1,8, IC = 1,1-3,1, 31 casos). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a média da frequência de trocas de cromátides-irmãs por célula no grupo do controle (3,57) e da frequência do grupo exposto (8,46). A frequência de SCE também foi significativamente maior no grupo exposto em todas as durações de exposição (1 a 10 anos, 11 a 20 anos e >20 anos).
Rupa <i>et al.</i> , 1989 (97)	<i>Mutat Res</i>	Transversal	Fumantes expostos a agrotóxicos, não fumantes (controle I) e fumantes não expostos (controle II)	Í n d i a	Mistura de malathion, <i>DDT, BHC,</i> <i>endosulfan,</i> Parationa- metílica, <i>monocrotophos,</i> <i>quinolphos,</i> dimetoato, <i>phosphomidon,</i> cipermetrina e <i>fenvelrate</i>	As alterações do tipo cromatídicas foram maiores no controle II em comparação com o controle I. Observaram-se alterações do tipo isocromatídicas (gaps (0,04), quebras (0,02), fragmentos (0,13) e dicêntricos (0,52) no controle II enquanto foram ausentes no controle I. Na população exposta a agrotóxicos, o número de gaps e quebras cromossômicas aumentou quando comparado ao controle II. Um aumento semelhante foi observado nos fragmentos, deleções e dicêntricos na população exposta em relação ao controle II. Os poliplóides aumentaram com a duração da exposição aos agrotóxicos. A análise estatística revelou que houve um aumento significativo ($p < 0,05$) nas alterações cromossômicas totais em fumantes expostos a agrotóxicos comparados com os fumantes não expostos a agrotóxicos.

A maioria dos estudos ($n=16$) pesquisou as correlações entre a exposição ao malathion e desenvolvimento de cânceres. Dos 25 artigos, 18 foram realizados na América do Norte (sendo 12 dos EUA e seis do Canadá), três na Europa, três na Ásia e apenas um na América Latina (Chile). Estes achados corroboram com o manuscrito da IARC, quando este afirma que pouquíssimos estudos nesse enfoque têm sido realizados em países menos industrializados¹⁹.

Quanto às evidências de genotoxicidade pesquisadas, Andreotti *et al.*⁷³, em estudo transversal com aplicadores de agrotóxicos do sexo masculino, encontraram associações positivas entre a utilização recente de malathion e o comprimento relativo do telômero mais curto ($p=0,03$). O encurtamento do comprimento do telômero está associado à várias doenças, e a maioria dos estudos têm relatado associações entre ele e aumento do risco de câncer^{98,99}.

Em uma coorte prospectiva com pacientes que tentaram o suicídio se auto envenenando com drogas ou inseticidas, foram observados aumentos temporários, porém

significativos, de aneuploidia de leucócitos do sangue periférico (6,3%, $p < 0,01$) e das taxas de alterações cromatídicas (5,3%, $p < 0,01$) e cromossômicas (1,4%, $p < 0,01$) após intoxicação com o malathion⁹⁴. Além disso, uma das 14 pessoas intoxicadas pelo organofosforado veio a óbito.

Apenas um dos manuscritos epidemiológicos que trataram dos efeitos mutagênicos do malathion e de misturas complexas de agrotóxicos que incluíam o organofosforado não observou associação positiva⁹². Este trabalho, realizado tanto com estudo epidemiológico transversal, com trabalhadores expostos ao agrotóxico, como com experimentação *in vitro* de linfócitos do sangue periférico humano também expostos, concluiu que o malathion possui um potencial relativamente baixo para causar dano cromossômico *in vitro*, sendo as doses correspondentes utilizadas no experimento muito mais elevadas do que aquelas que os aplicadores profissionais estão susceptíveis de serem expostos *in vivo*.

Por outro lado, em um estudo também transversal, com um trabalhador ocupacionalmente exposto a agrotóxicos (primeiramente a malathion e fosfina) durante mais de cinco anos, e experimental *in vitro* com linfócitos do sangue periférico humano expostos ao malathion, foi evidenciado que a mutagenicidade do malathion pode ser detectada a um nível molecular⁹³. As alterações moleculares no ensaio *hprt* foram observadas em doses de malathion que não produziram citotoxicidade *in vitro* (≤ 50 mg / ml) e em níveis de exposição experimentado pelo indivíduo a partir do qual o mutante *in vivo* foi obtido. Os autores afirmam que alterações semelhantes àsquelas refletidas no *hprt* neste estudo podem ocorrer também em outros *loci*, especialmente sítios de oncogenes ou genes supressores de tumores, podendo desempenhar um papel na indução de malignidades em indivíduos expostos a este ou a um agente semelhante.

Nos estudos epidemiológicos onde houve a exposição a misturas complexas de agrotóxicos ou combinações que incluíram o malathion, todos os resultados encontraram associações positivas com efeitos genotóxicos^{74,89,90,96,97} e efeito carcinogênico⁸⁴. As investigações de agrotóxicos focadas nos efeitos potenciais dessas substâncias de forma individual tem o propósito de facilitar a análise, além de direcionar políticas públicas. No entanto, exposições múltiplas, apesar de dificultar a avaliação das relações entre os agrotóxicos e seus efeitos, sejam eles mutagênicos ou cancerígenos, refletem mais exatamente como estes compostos são utilizados na prática⁸⁴.

Dentre os manuscritos que buscaram investigar as correlações entre a exposição do malathion e desenvolvimento de tipos diferentes de cânceres, cinco deles não observaram

associações positivas significativas quanto aos casos de Linfoma Não-Hodgkin (LNH)^{76,88}, mieloma múltiplo⁷⁹, câncer de próstata^{82,88}, sarcoma de tecido mole⁸³, cânceres linfático-hematopoiéticos combinados, leucemia, cânceres de pulmão, colon e reto, rim e bexiga e melanoma⁸⁸. Outros três encontraram associações significativamente inversas entre o uso do organofosforado e o surgimento de LNH^{75,81} e câncer pancreático⁸⁷.

A outra metade deles obteve associações positivas em níveis estatisticamente significativos para câncer de tireóide⁷⁵, câncer ovariano em mulheres na menopausa⁷⁵, câncer de próstata^{77,85} e do seu tipo agressivo⁸⁰, câncer de mama⁷⁸, LNH^{91,95} e entre o índice de massa corporal e câncer de cólon entre homens que utilizaram malathion⁸⁶.

Cabello *et al.*⁷⁸, no Chile, cerca de 33 anos após a primeira pulverização de malathion sobre a cidade de Arica, realizaram um estudo de caso-controle com mulheres residentes na cidade e mulheres de Iquique, cidade controle onde nunca houve a pulverização. Os autores observaram que aquelas com mais tempo de exposição ao malathion foram 5,7 vezes mais propensas a serem diagnosticadas com câncer de mama, além de 30,5% dos casos de metástases encontrados no grupo exposto, contra 16% no grupo nunca exposto ($p < 0,05$). O estudo concluiu que o aumento da taxa de mortalidade por câncer de mama ocorrido na cidade de Arica tem uma correlação significativa com a exposição ao malathion pulverizado há mais de três décadas.

De todos os trabalhos incluídos nesta revisão sistemática, apenas um foi realizado no Brasil⁵⁸, o que evidencia a escassez de pesquisas com relação aos efeitos carcinogênicos e genotóxicos do malathion no país. Em contrapartida, a utilização de agrotóxicos, principalmente em países em desenvolvimento, vem apresentando crescimento ao longo dos anos, tornando-se imprescindível a realização de mais estudos acerca da exposição ocupacional e ambiental a esses agrotóxicos¹⁰⁰.

Pesquisadores brasileiros fazem um alerta quanto a produtos como o malathion, entre outros, utilizados atualmente no controle vetorial de arboviroses, uma vez que os reais danos provocados ao ambiente e à saúde humana ainda não foram devidamente estudados ou revelados às populações vulneráveis, incluindo os trabalhadores de Saúde Pública. Seus efeitos nocivos têm sido desconsiderados tanto no agravamento das viroses, quanto no surgimento de outras patologias como: alergias, imunotoxicidade, câncer, distúrbios hormonais, neurotoxicidade, dentre outras¹¹.

Conclusão

Nesta revisão sistemática, foram encontrados resultados que evidenciam o efeito mutagênico do malathion utilizado como formulação comercial, ou seja, contendo seus análogos malaoxon e isomalathion, e sua capacidade de promover alterações no DNA *in vivo*. Dessa forma, uma vez que tais alterações possam atingir regiões de oncogenes ou supressores de tumores no DNA, processos neoplásicos podem ser desencadeados, tanto em animais como em humanos expostos.

Os resultados dos estudos *in vitro*, tanto em culturas celulares de animais como de seres humanos expostas ao malathion, evidenciaram danos ao DNA, alterações cromossômicas, trocas de cromátides-irmãs e micronúcleos. Os estudos experimentais *in vivo* mostraram evidências suficientes quanto ao potencial do agrotóxico tanto na indução de danos genéticos como na indução de neoplasias em mamíferos. Os estudos epidemiológicos evidenciaram associações positivas estatisticamente significantes para câncer de tireóide, de mama, e ovariano em mulheres na menopausa.

O efeito carcinogênico desse agrotóxico e suas implicações ao ambiente e aos seres humanos devem ser consideradas, particularmente no âmbito do controle de arboviroses.

Referências

1. Ojha A e Srivastava. *In vitro* studies on organophosphate pesticides induced oxidative DNA damage in rat lymphocytes. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014; 721: 10 – 17.
2. Ecobichon DJ. Pesticide use in developing countries. *Toxicology* 2001; 160 (1–3): 27–33.
3. Edwards FL, Tchounwou PB. Environmental toxicology and health effects associated with methyl parathion exposure – a scientific review. *Int J Environ Res Public Health* 2005; 2(3): p. 430-441.
4. Ecobichon DJ, Joy RM. Pesticides and neurological diseases. In: Casarett LJ, Doull J. *Toxicology the basic science of poisons*. 4th ed. Boca Raton, CRC Press; 1991. p. 565-622.
5. Cavaliere MJ, Calore EE, Perez NM, Puga FR. Miotoxicidade por organofosforados. *Rev Saúde Pública* 1996; 30(3): 267-72.
6. Repetto R, Baliga SS. Review article: Pesticide and immunosuppression: the risks to public health. *Health Policy Plan* 1997; 12(2): 97-106.
7. Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2): 435-445.
8. Peres F, Moreira JC, Dubois GS. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: Peres F & Moreira JC, organizadores. *É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 21 - 41
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica 48, 2015. *Bol Epidemiol*. 2015 [acessado 2017 Jan 15] ;46(14): [9 p.]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/2015-svs-be-pncd-se48.pdf>
10. 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). 2014 Set [acessado 2017 Mar 28]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/02/Recomenda---es-para-o-uso-de-malathion-EW.pdf>
11. NOTA TÉCNICA E CARTA ABERTA À POPULAÇÃO: Microcefalia e doenças vetoriais relacionadas ao *Aedes aegypti*: os perigos das abordagens com larvicidas e nebulização química – fumacê. GT Salud y Ambiente. Asociación Brasileña de Salud Colectiva. ABRASCO. 2016 Jan. [acessado 2016 Jul 10] Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/institucional/nota-tecnica-sobre-microcefalia-e-doencas-vetoriais-relacionadas-ao-aedes-aegypti-os-perigos-das-abordagens-com-larvicidas-e-nebulizacoes-quimicas-fumace/15929/>
12. Mills PK, Yang R. Breast cancer risk in hispanic agricultural workers in California. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11(2): 123-31.

13. Flessel P, Quintana PJ, Hooper K. Genetic toxicity of malathion: a review. *Environ Mol Mutagen* 1993; 22:7–17.
14. Thompson CW, Frick JA, Natke BC, Hansen LK. Preparation, analysis, and anticholinesterase properties of O,O-dimethyl phosphorothioate isomerides. *Chem Res Toxicol* 1989; 2: 386–391.
15. Iyer V, Parmar BS. The isomalathion problem — a review. *Int J Tropic Agric* 1984; 11: 199–204.
16. Moore PD, Yedjou CG and Tchounwou PB. Malathion-Induced Oxidative Stress, Cytotoxicity and Genotoxicity in Human Liver Carcinoma (HepG₂) Cells. *Environ Toxicol* 2010 Jun; 25(3): 221–226.
17. Moore PD, Patlolla AK and Tchounwou PB. Cytogenetic evaluation of malathion-induced toxicity in Sprague-Dawley rats. *Mutat Res* 2011 Oct 9; 725(1-2): 78–82.
18. Ojha A and Gupta YK. Evaluation of genotoxic potential of commonly used organophosphate pesticides in peripheral blood lymphocytes of rats. *Hum Exp Toxicol* 2015; 34(4): 390–400.
19. International Agency for Research on Cancer. Malathion. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 2016 abr. 112: 1- 454 [acessado 2016 Jul 30]. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/>
20. Pavão AC, Leão M. Riscos da carcinogênese química no controle do *Aedes aegypti*. In: Augusto LGS, Carneiro RM, Martins PH, organizadores. *Abordagem ecossistêmica em Saúde: Ensaio para o controle de dengue*. Recife: Editora Universitária; 2005. p. 213-225.
21. International Agency for Research on Cancer. Miscellaneous pesticides. Malathion. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1983; 30:1–424.
22. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 1987; 7:1–440.
23. Josse R, Sharanek A, Savary CC, Guillouzo A. Impact of isomalathion on malathion cytotoxicity and genotoxicity in human HepaRG cells. *Chem Biol Interact* 2014; 209: 68 – 76.
24. Anjum R, Malik A. Evaluation of mutagenicity of wastewater in the vicinity of pesticide industry. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 35: 284-291
25. Galántai R, Emödy-Kiss B, Somosy Z, Bognár G, Horváth G, Forgács Z, Gachályi A, Szilasi M. Does malaaxon play a role in the geno- and cytotoxic effects of malathion on human choriocarcinoma cells? *J Environ Sci Health B* 2011; 46: 773–779.
26. Moore PD, Patlolla AK, Tchounwou PB. Cytogenetic evaluation of malathion-induced toxicity in Sprague-Dawley rats. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2011; 725: 78 – 82

27. Jose S, Jayesh P, Mohandas A, Philip R, Bright Sigh I.S. Application of primary haemocyte culture of *Penaeus monodon* in the assessment of cytotoxicity and genotoxicity of heavy metals and pesticides. *Mar Environ Res* 2011; 71: 169-177.
28. Moore PD, Yedjou CG, Tchounwou PB. Malathion-Induced Oxidative Stress, Cytotoxicity, and Genotoxicity in Human Liver Carcinoma (HepG₂) Cells. *Environ Toxicol* 2010; 25: 221–226.
29. Calaf GM, Echiburu-Chau C, Roy D. Organophosphorous pesticides and estrogen induce transformation of breast cells affecting p53 and c-Ha-ras genes. *Int J Oncol* 2009; 35: 1061-1068.
30. Calaf GM, Roy D. Cancer genes induced by malathion and parathion in the presence of estrogen in breast cells. *Int J Mol Med* 2008; 21: 261-268.
31. Błasiak J, Kowalik J. Protective Action of Sodium Ascorbate against the DNA-Damaging Effect of Malaoxon. *Pestic Biochem Physiol* 1999; 65:110-118.
32. Błasiak J, Jałoszynski P, Trzeciak A, Szyfter K. In vitro studies on the genotoxicity of the organophosphorus insecticide malathion and its two analogues. *Mutat Res* 1999; 445: 275–283.
33. Błasiak J, Trzeciak A. Single Cell Gel Electrophoresis (Comet Assay) as a Tool for Environmental Biomonitoring. An Example of Pesticides. *Pol J Environ Stud* 1998; 7(4): 189–194.
34. Pluth JM, O'Neill JP, Nicklas JA, Albertini RJ. Molecular bases of *hprt* mutations in malathion-treated human T-lymphocytes. *Mutat Res* 1998; 397: 137–148.
35. Hour TC, Chen L, Lin JK. Comparative investigation on the mutagenicities of organophosphate, phthalimide, pyrethroid and carbamate insecticides by the Ames and lactam tests. *Mutagenesis* 1998; 13(2): 157-166.
36. Gupta SC, Sahai R, Gupta N. Cytogenetic Effects of Malathion on Buffalo Blood Culture. *Asian-Australas J Anim Sci* 1996; 9(4): 449 – 454.
37. Balaji M, Sasikala K. Cytogenetic effect of malathion in in vitro culture of human peripheral blood. *Mutat Res* 1993; 301: 13-17.
38. Johnson BT. An Evaluation of a Genotoxicity Assay With Liver S9 for Activation and Luminescent Bacteria for Detection. *Environ Toxicol Chem* 1992; 11: 473-480.
39. Garry VF, Nelson RL, Griffith J, Harkins M. Preparation for Human Study of Pesticide Applicators: Sister Chromatid Exchanges and Chromosome Aberrations in Cultured Human Lymphocytes Exposed to Selected Fumigants. *Teratog Carcinog Mutagen* 1990; 10:21-29.

40. Pednekar MD, Gandhi SR, Netrawali MS. Evaluation of Mutagenic Activities of Endosulfan, Phosalone, Malathion, and Permethrin, Before and After Metabolic Activation, in the Ames *Salmonella* Test. *Environ Contam Toxicol* 1987; 38:925-933.
41. Houk VS, DeMarini DM. Induction of prophage lambda by chlorinated pesticides. *Mutat Res* 1987; 182: 193-201.
42. Wiaderkiewicz R, Walter Z, Reimschuessel W. Sites of Methylation of DNA Bases by the Action of Organophosphorus Insecticides *In Vitro*. *Acta Biochim Pol* 1986; 33 (2).
43. Ma TH, Anderson VA, Harris MM, Bare JL. Tradescantia-Micronucleus (Trad-MCN) Test on the Genotoxicity of Malathion. *Environ Mutagen* 1983; 5:127-137.
44. Gilot-Delhalle J, Colizzi A, Moutschen J, Moutschen-Dahmen M. Mutagenicity of some organophosphorus compounds at the ade6 locus of *Schizosaccharomyces pombe*. *Mutat Res* 1983; 117: 139-148.
45. Tretyakova NY, Groehler IV A, Ji S. DNA-Protein Cross-links: Formation, Structural Identities, and Biological Outcomes. *Acc Chem Res* 2016. 48(6): 1631–1644.
46. Bedor CNG. Estudo do potencial carcinogênico dos agrotóxicos empregados na fruticultura e sua implicação para a vigilância da saúde [tese]. Recife: Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães ; 2008.
47. Flessel P, Quintana PJ, Hooper K. Genetic toxicity of malathion: a review. *Environ Mol Mutagen* 1993; 22(1): 7-17.
48. Hussain R, Mahmood F, Khan A. Genotoxic and Pathological Effects of Malathion in Male Japanese Quail (*Coturnix japonica*). *Pak J Agri Sci* 2015; 52(4): 1149-1156.
49. Omran OM, Omer OH. The effects of alpha-lipoic acid on breast of female albino rats exposed to malathion Histopathological and immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 462-469.
50. Selmi S, El-Fazaa S, Gharbi N. Oxidative stress and alteration of biochemical markers in liver and kidney by malathion in rat pups. *Toxicol Ind Health* 2015; 31(9): 783–788.
51. Calaf GM, Echiburú-Chau C. Synergistic effect of malathion and estrogen on mammary gland carcinogenesis. *Oncol Rep* 2012; 28: 640-646.
52. Alfaro-Lira S, Pizarro-Ortiz M, Calaf GM. Malignant Transformation of Rat Kidney Induced by Environmental Substances and Estrogen. *Int J Environ Res Public Health* 2012; 9: 1630-1648.
53. Giri A, Yadav SS, Giri S, Sharma GD. Effect of predator stress and malathion on tadpoles of Indian skittering frog. *Aquat Toxicol* 2012; 106-107: 157-163

54. Giri A, Giri S, Sharma GD. Malathion and Fenvalerate Induce Micronuclei in Mouse Bone Marrow Cells. *Environ Mol Mutagen* 2011; 52: 607-613.
55. Calaf GM, Garrido F. Catechol estrogens as biomarkers for mammary gland cancer. *Int J Oncol* 2011; 39: 177-183.
56. Bernhardt V, D'Souza J, Shantaram M. *In vivo* genetic damage induced by commercial Malathion and the antigenotoxic role of *Withania somnifera*. *Int J Integr Biol* 2011; 11(2): 78.
57. Echiburú-Chau C e Calaf GM. Rat lung cancer induced by malathion and estrogen. *Int J Oncol* 2008; 33: 603-611.
58. R´eus GZ, Valvassori SS, Nuernberg H, Comim CM, Stringari RB, Padilha PT, Leffa DD, Tavares P, Dagostim G, Paula MMS, Andrade VM, Quevedo J. DNA damage after acute and chronic treatment with malathion in rats. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 7560–7565.
59. Giria S, Prasad SB, Giri A, Sharma GD. Genotoxic effects of malathion: an organophosphorus insecticide, using three mammalian bioassays *in vivo*. *Mutat Res* 2002; 514: 223–231.
60. Cabello G, Valenzuela M, Vilaxa A, Durán V, Rudolph I, Hrepic N, Calaf G. A Rat Mammary Tumor Model Induced by the Organophosphorous Pesticides Parathion and Malathion, Possibly through Acetylcholinesterase Inhibition. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (5).
61. Amer SM, Fahmy MA, Donya SM. Cytogenetic Effect of Some Insecticides in Mouse Spleen. *J Appl Toxicol* 1996; 16(1): 1-3.
62. Fourernan P, Mason JM, Valencia R, Zirnnering S. Chemical Mutagenesis Testing in *Drosophila*. X. Results of 70 Coded Chemicals Tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 1994; 23:208-227.
63. Hoshiya T, Hasegawa R, Hakoi K, Cui L, Ogiso T, Cabral R, Ito N. Enhancement by non-mutagenic pesticides of GST-P positive hepatic foci development rat initiated with diethylnitrosamine in the rat. *Cancer Lett* 1993; 72: 59-64.
64. Hasegawa R, Ito N. Liver medium-term bioassay in rats for screening of carcinogens and modifying factors in hepatocarcinogenesis. *Fd Chem Toxic* 1992; 30(11): 979-992.
65. Hoda MQ, Sinha SP. Protective role of ascorbic acid and vitamin B-complex against pesticide-induced clastogeny in bone marrow cells of mice. *Internat J Vit Nutr Res* 1991; 61: 155-158.

66. Velázquez A, Creus A, Xamena N, Marcos R. Lack of mutagenicity of the organophosphorus insecticide malathion in *Drosophila melanogaster*. *Environ Mutagen* 1987; 9: 343-348.
67. Dzwonkowska A, Hiibner H. Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by insecticides tested in vivo. *Arch Toxicol* 1986; 58: 152-156.
68. Degraeve N, Chollet MC, Moutschent J. mutagenic efficiency of organophosphorus insecticides used in combined treatments. *Environ Health Perspect* 1985; 60: 395-398.
69. Degraeve N, Chollet MC, Moutschen J. Cytogenetic and genetic effects of subchronic treatments with organophosphorus insecticides. *Arch Toxicol* 1984; 56:66-67.
70. Degraeve N, Chollet MC, Moutschen J. Evaluation of the mutagenic potential of four commercial mixtures of insecticides. *Fd Che Toxic* 1984; 22(8): 683-687.
71. Dulout FN, Pastori MC, Olivero OA. Malathion-induced chromosomal aberrations in bone- marrow cells of mice: dose-response relationships. *Mutat Res* 1983; 122: 163-167.
72. Satoh K, Kitahara A, Soma Y, INABA Y, Hatayama I, Sato K. Purification, induction, and distribution of placental glutathione transferase; a new marker enzyme for preneoplastic cells in the rat chemical hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 3964-8.
73. Andreotti G, Hoppin JA, Hou L, Koutros S, Gadalla SM, Savage SA, Lubin J, Blair A, Hoxha M, Baccarelli A, Sandler D, Alavanja M, Freeman LEB. Pesticide use and relative leukocyte telomere length in the agricultural health study. *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0133382.doi:10.1371/journal.pone.0133382.
74. Arshad M, Siddiq M, Rashid S, Hashmi I, Awan MA, Ali MA. Biomonitoring of toxic effects of pesticides in occupationally exposed individuals. *Saf Health Work* 2015; 7: 156-160.
75. Lerro, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, Ma X, Zhang Y, Freeman LEB. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* 2015; 72:736–744. doi:10.1136/oemed-2014-102798 .
76. Alavanja MCR, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, Buckman DW, Thomas K, Sandler DP, Hoppin JA, Koutros S, Andreotti G, Lubin JH, Blair A, Freeman LEB. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant

- use in the agricultural health study. *PLoS ONE* 2014; 9(10): e109332. doi:10.1371/journal.pone.0109332.
77. Koutros S, Berndt SI, Barry KH, Andreotti G, Hoppin JA, Sandler DP, Yeager M, Burdett LA, Yuenger J, Alavanja MCR, Freeman LEB. Genetic susceptibility loci, pesticide exposure and prostate cancer risk. *PLoS ONE* 2013; 8(4): e58195.
 78. Cabello G; Valenzuela-Estrada M; Siques P; Brito J; Parra E; Valdivia U; Lavin C; Manríquez A, Ortega A. Relation of breast cancer and malathion aerial spraying in arica, Chile. *Int J Morphol* 2013; 31(2):640-645.
 79. Kachuri L, Demers PA, Blair A, Spinelli JJ, Pahwa M, McLaughlin JR, Pahwa P, Dosman JA, Harris SA. Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men. *Int J Cancer* 2013; 133: 1846–1858.
 80. Koutros S, Freeman LEB, Lubin JH, Heltshe SL, Andreotti G, Barry KH, DellaValle CT, Hoppin JA, Sandler DP, Lynch CF, Blair A, Alavanja MCR. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2012; 177(1): 59-74 DOI: 10.1093/aje/kws225.
 81. Pahwa M, Harris SA, Hohenadel K, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Pahwa P, Dosman JA and Blair A. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *Int J Cancer* 2012; 131, 2650–2659 DOI: 10.1002/ijc.27522
 82. Barry KH, Koutros S, Berndt SI, Andreotti G, Hoppin JA, Sandler DP, Burdette LA, Yeager M, Freeman LEB, Lubin JH, Ma X, Zheng T, Alavanja MCR. Genetic variation in base excision repair pathway genes, pesticide exposure, and prostate cancer risk. *Environ Health Perspect* 2011; 119(12): 1726–1732.
 83. Pahwa P, Karunanayake CP, Dosman JA, Spinelli JJ, McLaughlin JR, Cross-Canada Group. Soft-tissue sarcoma and pesticides exposure in men results of a canadian case-control study. *J Occup Environ Med* 2011; 53(11): 1279-1286. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3182307845.
 84. Hohenadel K, Harris SA, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Pahwa P, Dosman JA, Demers PA, Blair A. Exposure to multiple pesticides and risk of non-hodgkin lymphoma in men from six canadian provinces. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 2320-2330. doi:10.3390/ijerph8062320.
 85. Band PR, Abanto Z, Bert J, Lang B, Fang R, Gallagher RP, Le ND. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in british columbia farmers. *Prostate* 2011; 71:168-183.

86. Andreotti G; Hou L; Freeman LEB; Mahajan R; Koutros S; Coble J; Lubin J; Blair A; Hoppin JA; Alavanja M. Body mass index, agricultural pesticide use, and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1759-1775. DOI 10.1007/s10552-010-9603-9.
87. Andreotti G, Freeman LEB, Hou L, Coble J, Rusiecki J, Hoppin JA, Silverman DT, Alavanja MCR. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Int J Cancer* 2009; 124: 2495–2500.
88. Bonner MR, Coble J, Blair A, Freeman LEB, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MCR. Malathion exposure and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166(9): 1023–103. DOI: 10.1093/aje/kwm182
89. Zeljezic D, Garaj-Vrhova V. Sister chromatid exchange and proliferative rate index in the longitudinal risk assessment of occupational exposure to pesticides. *Chemosphere* 2002; 46: 295-303.
90. Garaj-Vrhovac V, Zeljezic D. Cytogenetic monitoring of croatian population occupationally exposed to a complex mixture of pesticides. *Toxicology* 2001; 165: 153–162.
91. McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1155-1163.
92. Titenko-Holland N, Windham G, Kolachana P, Reinisch F, Parvatham S, Osorio AM, Smith MT. Genotoxicity of malathion in human lymphocytes assessed using the micronucleus assay in vitro and in vivo: A study of malathion-exposed workers. *Mutat Res* 1997; 388: 85–95.
93. Pluth JM, Nicklas JA, O'Neill JP, Albertini RJ. Increased frequency of specific genomic deletions resulting from in vitro malathion exposure. *Cancer Res* 1996; 56: 2393-2399.
94. Czeizel AE. Phenotypic and cytogenetic studies in self-poisoned patients. *Mutat Res* 1994; 313: 175-181.
95. Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, Schuman L, Dick FR. Pesticides and other agricultural risk factors for non-hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1992; 52:2447-2455.

96. Rupa DS, Reddy PP, Sreemannarayana K, Reddi OS. Frequency of sister chromatid exchange in peripheral lymphocytes of male pesticide applicators. *Environ Mol Mutagen* 1991; 18:136-138.
97. Rupa DS, Reddy PP, Reddi OS. Frequencies of chromosomal aberrations in smokers exposed to pesticides in cotton fields. *Mutat Res* 1989; 222: 37-41.
98. Ma H, Zhou Z, Wei S, Liu Z, Pooley KA, Dunning AM, Svenson U, Roos G, Hosgood HD 3rd, Shen M, Wei Q. Shortened telomere length is associated with increased risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6:e20466.
99. Wentzensen IM, Mirabello L, Pfeiffer RM, Savage SA. The association of telomere length and cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(6):1238–50.
100. Kós MI, Hoshino AC, Asmus CIF, Mendonça R, Meyer A. Efeitos da exposição a agrotóxicos sobre o sistema auditivo periférico e central: uma revisão sistemática. *Cad Saude Publica* 2013 Ago; 29(8):1491-1506.