

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS-UNIS/MG

BIOMEDICINA

GIOVANA HELENA SALES

ISABELA MONTEIRO FERREIRA

**INSETICIDA ORGANOFOSFORADO METAMIDOFÓS: aspectos
toxicológicos e complicações decorrentes da intoxicação**

**Varginha
2012**

FEPESMIG

GIOVANA HELENA SALES
ISABELA MONTEIRO FERREIRA

**INSETICIDA ORGANOFOSFORADO METAMIDOFÓS: aspectos
toxicológicos e complicações decorrentes da intoxicação**

Monografia apresentada ao curso de
Biomedicina do Centro Universitário do
Sul de Minas – UNIS/MG como pré-
requisito para obtenção do grau de
bacharel, sob orientação da Prof^a Ms.
Adélia Maria Pimenta de Pádua
Alcântara.

Varginha
2012

**Ficha Catalográfica preparada pela Divisão de Processamento Técnico da
Biblioteca do Centro Universitário do Sul de Minas- UNIS/MG**

S163i Sales, Giovana Helena
Inseticida organofosforado metamidofós: aspectos toxicológicos e complicações decorrentes da intoxicação/ Giovana Helena Sales, Isabela Monteiro Ferreira. - Varginha : Unis, 2012.
43 p. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Unis, 2012.

Orientador(a): Ms. Adélia Maria Pimenta de Pádua Alcântara

1. Inseticida organofosforado. 2. Metamidofós. 3. Toxicidade. I. Alcântara, Adélia Maria Pimenta de Pádua. II. Título.

CDD 632.9517

GIOVANA HELENA SALES
ISABELA MONTEIRO FERREIRA

**INSETICIDA ORGANOFOSFORADO METAMIDOFÓS: aspectos
toxicológicos e complicações decorrentes da intoxicação**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina do
Centro Universitário do Sul de Minas
Gerais - UNIS/MG como pré-requisito
para obtenção do grau de Bacharel, sob a
orientação da Profª Ms. Adélia Maria
Pimenta de Pádua Alcântara.

Aprovado em / /

Profª Ms. Adélia Maria Pimenta de Pádua Alcântara

Profª. Esp. Ana Paula Bacha de Oliveira

Profª Ms. Roberta Ribeiro de Carvalho

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica, de cunho descritivo e transversal, sobre o organofosforado Metamidofós. O Metamidofós é um inseticida pertencente à classe dos compostos organofosforados e segundo a classificação toxicológica da Anvisa, é pertencente a classe I (extremamente tóxico). É utilizado contra uma ampla variedade de insetos, e tem uso permitido para alguns cultivos no Brasil, tais como: algodão, amendoim, batata, feijão, soja, tomate e trigo. Por ser altamente tóxico, quando em contato com o homem e animais, pode ser absorvido pelas vias dérmica, respiratória e oral, sendo rapidamente distribuído pelo organismo, onde sofre hidrólise e desmetilação; é excretado principalmente pela urina. Sua toxicidade é determinada principalmente pela inibição enzimática da acetilcolinesterase (AChE). Esta exposição gera vários problemas para o organismo humano, como intoxicações agudas, crônicas, síndromes (intermediária, polineuropatia retardada, doença de Parkinson e câncer), além de interferir no desenvolvimento e na reprodução. Nos trabalhadores e pessoas expostas ao metamidofós, recomenda-se um monitoramento periódico evitando-se assim problemas de saúde futuros. O tratamento das intoxicações pelo composto em questão baseia-se principalmente no uso de atropina e pralidoxima. Estes dois fármacos atuam em sinergismo. Embora os praguicidas sejam produtos extremamente necessários na cultura de vários produtos, apresentam muitos riscos à saúde das pessoas expostas, sendo necessário uma política de prevenção mais efetiva, com maior atenção voltada ao uso correto dos EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e EPCs (Equipamentos de Proteção Coletiva), programas de formação e informação a fim de garantir níveis de exposição cada vez mais baixos e seguros.

Palavras chave: Organofosforado. Metamidofós. Toxicidade.

ABSTRACT

The present study aims to conduct a literature review, a descriptive and cross over the organophosphate Methamidophos. The Methamidophos is an insecticide belonging to the class of organophosphorus compounds and according to toxicological classification Anvisa, is belonging to class I (highly toxic). It is used against a wide variety of insects, and has permitted use in Brazil for some crops, such as cotton, peanuts, potatoes, beans, soybean, tomato and wheat. Because it is highly toxic when in contact with humans and animals, can be absorbed through skin, respiratory and oral, are rapidly distributed throughout the body, where it undergoes hydrolysis and demethylation, is excreted primarily in the urine. Its toxicity is determined primarily by inhibiting the enzyme acetylcholinesterase (AChE). This exhibition creates several problems for the human body, such as acute poisoning, chronic syndromes (intermediate, delayed polyneuropathy, Parkinson's disease and cancer), and interfere with development and reproduction. On workers and people exposed to methamidophos, it is recommended periodic monitoring thus avoiding future health problems. Treatment of poisoning by the compound in question is based primarily on the use of atropine and pralidoxime. These two drugs act in synergy. While pesticide products are badly needed in the culture of various products have many health risks of people exposed, necessitating a policy to prevent more effectively, with greater attention paid to the correct use of EPP (Equipment Personal Protective) and ECP (Equipment Collective Protection), training programs and information to ensure exposure levels ever lower and insurance.

Keywords: Organophosphates Methamidophos. Toxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Estrutura química geral dos Organofosforados	16
Figura 02 – Estrutura química do Metamidofós	17
Figura 03 – Processo de intoxicação pelo inseticida	20
Figura 04 – Transmissão do Impulso Nervoso pela Acetilcolina (AchE)	24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 CONSIDERAÇÕES GERAIS	12
2.1 Histórico	12
2.2 Definição de praguicidas	13
2.3 Dose Letal Mediada (DL50)	13
2.4 Classificação Toxicológica	14
2.5 Características físico-químicas	16
2.5.1 Praguicidas Organofosforados	16
2.5.2 Organofosforados Metamidofós	17
2.6 Utilização e fontes de exposição	19
3 LEGISLAÇÃO	21
4 MECANISMO DE AÇÃO	22
4.1 Toxicocinética	22
4.1.1 Exposição e absorção	22
4.1.2 Distribuição	22
4.1.3 Biotransformação	23
4.1.4 Excreção	23
4.2 Toxicodinâmica	24
5 AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA	26
5.1 Toxicidade aguda	26
5.2 Toxicidade subcrônica	27
5.2.1 Síndrome intermediária	27
5.2.2 Polineuropatia retardada	27
5.2.3 Efeitos neurocomportamentais	28
5.3 Toxicidade crônica	28

5.3.1 Organofosforados e a Doença de Parkinson	29
5.4 Organofosforados e Neuropatias	30
6 TOXICIDADE SOBRE O SISTEMA ENDÓCRINO, REPRODUTIVO E DESENVOLVIMENTO	33
6.1 Toxicidade sobre o sistema endócrino	33
6.2 Toxicidade reprodutiva	34
6.3 Toxicidade sobre o desenvolvimento	34
7 MONITORAMENTO BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO A ORGANOFOSFORADOS	35
7.1 Indicadores de Exposição	35
7.2 Indicadores de dose interna	35
7.3 Indicadores de efeito	35
7.4 Indicadores de susceptibilidade	36
8 TÉCNICAS PARA ANÁLISE E ESTUDO DO METAMIDOFÓS	37
8.1 Cromatografia gasosa	37
8.2 Cromatografia em fase líquida de alta eficiência	37
9 TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES POR ORGANOFOSFORADOS	39
9.1 Medidas de ordem geral	39
9.2 Medidas específicas	39
9.3 Medidas de controle	40
10 CONCLUSÃO	41
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1 INTRODUÇÃO

Os praguicidas organofosforados são compostos amplamente utilizados no mundo todo, devido a sua eficácia no controle de insetos e pragas. Embora desempenhem um papel de fundamental importância na agricultura, tem sido alvo de grande preocupação por parte da população devido ao seu potencial tóxico e dos riscos que apresenta à saúde do trabalhador (CUNHA et al, 2003 apud RIBEIRO; MELLA, 2007).

A ausência de uma política efetiva, com fiscalização, controle do uso, acompanhamento e aconselhamento técnico adequado na utilização dos compostos organofosforados, contribuem para um crescente aumento dos casos de intoxicação pelos mesmos. O baixo índice de escolaridade do trabalhador rural brasileiro é outro fator agravante de suscetibilidade aos riscos de acidentes a que este se expõe, devido ao difícil entendimento das informações técnicas contidas no rótulo dos produtos.

A agricultura tem um grande peso na balança comercial brasileira, onde cresce a cada dia mais. O incentivo ao aumento da produção agrícola é contínuo, ao mesmo tempo em que a atenção dada aos problemas de intoxicação ocupacional pelos praguicidas é precária (MOREIRA et al, 2002 apud RIBEIRO; MELLA, 2007). O praguicida organofosforado metamidofós é considerado um produto altamente tóxico, apresentando risco crônico de exposição ao trabalhador. Em casos de exposição contínua pode causar problemas em muitos sistemas do organismo humano, como respiratório, cardiovascular, neurológico, gastrointestinal, dentre outros (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003 apud RIBEIRO; MELLA, 2007).

Além do trabalhador rural, há outros grupos passíveis desta exposição. Dependendo do modo de como estes defensivos agrícolas são aplicados no campo, na colheita e, ainda, considerando o meio como são produzidos, industrializados e comercializados, moradores do campo e consumidores finais estão sujeitos à intoxicação por estas substâncias (ANVISA, 2011 apud COLASSO; DIAZ, 2011).

É fundamental que o trabalhador exposto aos praguicidas, tenha conhecimento sobre o agente químico que utiliza no seu dia-a-dia, que saiba manipulá-lo de forma segura e adequada, que tenha a consciência da importância da adoção de medidas proteção individual e coletiva durante a sua utilização. É de grande importância a monitorização para prevenção de possíveis ocorrências de intoxicações aguda e crônica.

Devido ao fato das intoxicações afetarem principalmente populações de baixo nível socioeconômico e cultural, é de grande valia difundir este trabalho viabilizando o conhecimento a esse trabalhador, instruindo e orientando-o sobre o uso do organofosforados: metamidofós. Apresentar alternativas viáveis visando diminuição de substâncias tóxicas e que apresentem riscos mínimos à saúde.

O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica crítica sobre o organofosforado metamidofós, destacando seus aspectos toxicológicos, os riscos inerentes à população diante seu uso, a importância do uso de equipamentos de proteção coletiva e individual durante a manipulação do químico, exames de monitorização de trabalhadores expostos ao metamidofós e as formas de tratamento disponíveis.

2 CONSIDERAÇÕES GERAIS

2.1 Histórico

Na idade média, alquimistas prepararam os primeiros compostos organofosforados, sendo no século XIX, no ano de 1820, o marco do início do seu estudo sistemático por Lassaigne, que esterificou o ácido fosfórico. Mais tarde, Thinnard e colaboradores fizeram o preparo de vários derivados de fosfinas e a partir daí, acelerou-se o progresso de investigação dos compostos de fósforo (SANTOS, 2007 apud BRASIL, 2009).

Seu desenvolvimento foi dominado por pesquisadores britânicos e alemães, a partir da segunda metade do século XIX (TOY, 1976; STODDART, 1979 apud BRASIL, 2009). Em 1930, Schrader e colaboradores descobriram propriedades tóxicas e inseticidas de alguns compostos de fósforo, permitindo a criação nas indústrias de novos compostos organofosforados (STODDART, 1979 apud BRASIL, 2009).

Durante a I Guerra Mundial, observou-se que a asfíxia causada por gás mostarda (bis (2-cloroetil sulfeto)), gerava danos aos linfócitos e a medula óssea. Mais adiante, durante a II Guerra Mundial, estudos realizados em animais expostos à mostarda nitrogenada, análoga ao composto bis (2-cloroetil) amino, conclui-se que a mecloretamina, causava destruição dos linfócitos (TEICHER; SOTOMAYOR, 1994 apud BRASIL, 2009). Nesta mesma época na Alemanha, durante um estudo dos gases: sarin, soman e tabun, extremamente tóxicos ao sistema nervoso, foram observadas pela primeira vez, as propriedades inseticidas dos organofosforados (ROSATI et al, 1995 apud BRASIL, 2009).

Na agricultura, a utilização dos agrotóxicos iniciou-se na década de 1920, quando ainda sua toxicidade era pouco conhecida. No Brasil, foram introduzidos mais intensamente a partir da década de 1960, sendo antes utilizados em programas de saúde pública, no controle de parasitas e combate a vetores (OPAS/OMS – Organização Pan Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde, 1996 apud RIBEIRO; MELLA, 2007).

Até a década de 1960, os agrotóxicos organoclorados foram os mais utilizados na agricultura, porém vários estudos determinaram os problemas destes compostos relativos à persistência e bioacumulação. Este fato levou a troca deste pesticida pelos organofosforados (PASSAGLI, 2009, p. 235), aumentando drasticamente o número de intoxicações por OP (Organofosforados) (ARAUJO et al, 2007 apud BRASIL, 2009).

2.2 Definição de praguicida

Segundo a lei federal nº 7802 de 18/07/89, chamada “Lei dos Agrotóxicos”, agrotóxicos são definidos como:

Os produtos e os componentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou implantadas e de outros ecossistemas e também em ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-la da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, estimuladores e inibidores do crescimento. (ALMEIDA, 2002, p. 25).

A Organização para Agricultura e Alimentação das Nações Unidas (FAO), define praguicidas (que substitui o termo agrotóxico) como:

São produtos químicos ou quaisquer substâncias ou mistura de substâncias destinadas à prevenção, à destruição ou ao controle de qualquer praga, incluindo os vetores de doenças humanas ou de animais, que causam prejuízo ou interferem de qualquer outra forma na produção, elaboração, armazenagem, transporte ou comercialização de alimentos, para os homens ou os animais, de produtos agrícolas, de madeira e produtos de madeira, ou que podem ser administrados aos animais para combates insetos, aracnídeos ou outras pragas dentro ou sobre seus corpos. (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008, p. 623).

Substâncias reguladoras do crescimento de plantas, dessecantes, desfolhantes, agentes que reduzem a densidade ou evitam a queda prematura dos frutos; substâncias usadas para proteger o produto durante o transporte ou o depósito, aplicadas nas culturas antes ou após a colheita, também são incluídas no termo praguicida. (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008, p. 623).

2.3 Dose Letal Mediana (DL 50)

Dentro da toxicologia, a gradação dos efeitos tóxicos de qualquer agente químico é muito importante, sendo estabelecida, muitas vezes, a partir de experimentos realizados com animais, onde os mais escolhidos para este tipo de pesquisa são os ratos e camundongos (ALMEIDA, 2002, p. 35).

A DL50 corresponde à dose necessária, em miligramas, da substância em estudo, por quilograma de peso corpóreo (mg/kg), para causar a morte em 50% da população dos animais submetidos ao estudo. Para este experimento, são selecionadas no mínimo 4 doses crescentes do agente químico, de modo que a menor dose não provoque mortes e a maior dose provoque a morte de 100% da população examinada. De modo geral, quanto maior a DL50 de um determinado praguicida, menor será o risco de intoxicação pelo mesmo.

As vias mais utilizadas para a determinação da DL50 são as vias dérmica, oral, subcutânea, intraperitoneal, intravenosa e intramuscular (SUCEN, 2000/2001, p. 21).

A dose letal 50% oral (DL50 oral) é a dose única que provoca a morte de 50 % dos animais testados em até 14 dias após sua administração por via oral. A dose letal 50 % dérmica (DL50 dérmica) é a dose única que, após o contato por 24 horas com a pele (tanto intacta quanto escoriada), provoca a mortalidade de 50% em até 14 dias após a administração. O animal eleito para este teste é o rato. (SUCEN, 2000/2001, p. 21).

2.4 Classificação toxicológica

O Decreto-lei 98.816/90, no seu parágrafo único do art. 2º, baseado na dose letal 50 (DL50), classifica os produtos químicos conforme a tabela número 1:

Tabela 01 – Classificação toxicológica dos produtos químicos

Classificação dos produtos químicos	Definição
Classe I	Produto extremamente tóxico; DL50 de 5 mg/kg de peso ou menos; rótulo de faixa vermelha. Apenas algumas gotas do produto ou dose equivalente a uma pequena quantidade pode ser fatal para uma pessoa adulta;
Classe II	Produto altamente tóxico, com DL50 entre 5 e 50 mg/kg de peso; rótulo de faixa amarela. Uma dose equivalente a uma colher de chá (5 mL) do produto ou apenas algumas gotas pode ser fatal para uma pessoa adulta;
Classe III	Produto medianamente tóxico, com DL50 entre 50 e 500 mg/kg de peso; rótulo de faixa azul. Uma dose equivalente a uma colher de chá (5mL) a duas colheres de sopa (30mL) pode ser fatal para uma pessoa adulta
Classe IV	Produto pouco tóxico, com DL50 de 500 a 5000 mg/kg de peso; rótulo de faixa verde. Uma única dose equivalente a uma colher de sopa (15mL) a um copo (250mL) do produto, pode ser fatal para uma pessoa adulta;
Classe V	Produto muito pouco tóxico, com DL50 de 5000 mg/kg de peso ou mais; rótulo de faixa verde. Uma dose equivalente a um copo (250mL) a um litro (1000mL) pode ser fatal para uma pessoa adulta.

Fonte: (Adaptado de ALMEIDA, 2002, p. 36).

2.5 Características físico-químicas

2.5.1 Praguicidas Organofosforados

“Os OP são ésteres fosfóricos compostos por um átomo de fósforo pentavalente, derivados do ácido fosfórico, do ácido tiofosfórico ou do ácido ditiofosfórico (BRASIL, 1997 apud BRASIL, 2009).”

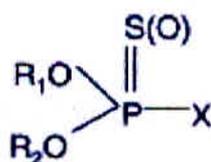


Figura 01- Estrutura química geral dos organofosforados
Fonte: (BRASIL, 2009, p. 4).

O átomo de fósforo presente na molécula do OP é polarizável. Nele, estão ligados de forma direta, os radicais R1 e R2, dos grupos alquil ou aril, formando fosfinatos, ou através de um átomo de enxofre ou oxigênio, que também estão ligados ao átomo de fósforo, formando fosfortioatos e fosfatos (HOLLINGWORTH, 1976; CHAMBERS, 1995; COCKER et al, 2002 apud BRASIL, 2009).

Cocker et al (2002) mostraram que as diferentes atividades tóxicas dos compostos organofosforados tem relação com as características estruturais dos mesmos, de acordo com o heteroátomo ou grupo funcional ligado ao átomo de fósforo e seu estado de oxidação. Deste modo, a parte ‘X’ presente na molécula dos OP torna possível a sua classificação em produtos específicos. Os praguicidas OP são muito utilizados na forma “tio” (P=S), que produz a forma (P=O) através do processo de dessulfuração metabólica oxidativa (COCKER et al, 2002 apud BRASIL, 2009).

Foi comprovado que a elevada toxicidade que os OP apresentam para o organismo humano tem relação com as ligações (P=O) presentes em seus metabólitos e na sua molécula. Esta ligação possibilita que a transferência de elétrons do fósforo para o oxigênio ocorra em maior escala, onde os dois elementos vão apresentar cargas mais

intensas, e conseqüentemente, estes vão interagir com o centro esterásico da enzima acetilcolinesterase com maior intensidade (COCKER et al, 2002 apud BRASIL, 2009).

Os compostos OP apresentam diversas formas: líquidos viscosos, oleosos, pouco densos, com cores e odores variados; pós cristalinos ou não, coloridos ou incolores, com odor ou inodoros, sendo empregados em concentrações variadas e em diferentes tipos de formulações (SCHVARTSMAN, 1979, p. 368). “Os OP são rapidamente hidrolisados, tanto no meio ambiente, como nos meios biológicos, são altamente lipossolúveis e possuem alto coeficiente de partição óleo/água.” (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008, p. 623).

2.5.2 Organofosforados Metamidofós

O metamidofós apresenta a seguinte fórmula estrutural como podemos observar na figura abaixo:

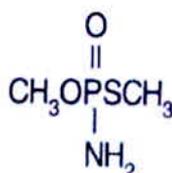


Figura 02 - Estrutura química do metamidofós
Fonte: (BRASIL, 2009, p. 6)

A tabela 02 demonstra as características físico-químicas do metamidofós:

Tabela 02 – Características físico – químicas do Metamidofós

Propriedades	
Nome Químico	O, S – dimetil fosforamidotoato
Nomes comerciais	Monitor [®] , Tam [®] , Nitofol [®] , Swipe [®] , Nuratron [®] Vetaron [®] , Filitox [®] , Patrole [®] , Tamanox [®] , SRA 5172 [®] ou Tamaron [®]
Classe	Inseticida, acaricida
Grupo químico	Organofosforado
Estado físico, aspecto e odor	Sólido cristalino de odor acre
Peso molecular	141, 12 u.m.a
Pressão de vapor	3 x 14 – 4 mmHg a 30 °C
Coefficiente de partição	- 1,74
Ponto de fusão	46, 1 °C
Efeito residual	De 10 a 12 dias
Classificação toxicológica	Classe I
Estabilidade	Entre pH 3 e 8
Solubilidades (em g/l a 20 °C)	Em água, > 200; em isopropanol, > 200;

Fonte: (Adaptado de HASSAL, A. K; BRASIL apud LIMA et al, 2001, p. 17-18).

O metamidofós é comercializado em formulações não aquosas concentradas, granulados, sprays e emulsificantes concentrados, variando a concentração do ingrediente ativo conforme o fabricante. (EPA – Environmental Protection Agency, 1989; BRASIL, 1990 apud LIMA et al, 2001). É um produto altamente tóxico que pode causar danos ao sistema nervoso, pois possui ação inibitória sobre as enzimas acetilcolinesterases. O Metamidofós age sobre essas enzimas, interferindo no seu mecanismo de ação e na transmissão do impulso nervoso. Isso causa acúmulo de

acetilcolina nas sinapses nervosas, gerando distúrbios dos centros nervosos. (TOMLIN, 1994; INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1982; MARTY, 1994 apud LIMA et al, 2001).

Este composto é extremamente tóxico aos insetos, aves e mamíferos. Gera desgaste dos equipamentos de proteção individual (EPI) como luvas de borracha, óculos de proteção, roupa protetora impermeável e respirador (FARM CHEMICAL HANDBOOK, 1994-1995; KIDD; JAMES, 1991 apud BRASIL, 2009).

2.6 Utilização e fontes de exposição

Entre os países que mais consomem praguicidas no mundo, o Brasil destaca-se, estimando-se de 2,5 a 3 milhões de toneladas por ano (MOREIRA et al, 2002 apud BRASIL, 2009). Este consome 84% da quantidade de praguicidas comercializada na América Latina, sendo considerado o maior consumidor dessa região (CPDA, 2008 apud BRASIL, 2009).

Os praguicidas são muito utilizados na agricultura, porém sua utilização também se dá em saúde pública, no controle e na eliminação de insetos transmissores de doenças como doença de chagas, dengue e malária (DOMINGUES et al, 2004 apud RIBEIRO; MELLA, 2007).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), do Ministério da Saúde, determinou que o organofosforado metamidofós, apenas poderia ser usado nos cultivos de algodão, amendoim, feijão, batata, soja, tomate e trigo, via pulverização, evitando-se assim maior contato dos aplicadores com o produto. Na cultura do tomate, seu uso é proibido para o tomate de mesa, sendo permitido somente em tomate rasteiro, com fins industriais (massa de tomate) (ANVISA, 2003 apud CARDONA, 2011).

É efetivo contra insetos como pulgão-das-inflorescências, tripés, lagarta-do-pescoço vermelho, pulgão verde, mosca-branca, percevejo-da-soja (ANVISA, 2011 apud COLASSO, DIAS, 2011), besouros, minhocas, carrapatos e ácaros (HASSAL, 1990; BRASIL; 1997 apud BRASIL, 2009).

Em culturas que fazem uso do metamidofós, trabalhadores estão expostos ao químico desde o processo de produção do alimento, até sua utilização, por meio da aplicação no campo, da colheita, expondo também os consumidores (ANVISA, 2011 apud COLASSO; DIAZ, 2011).

Existe um intervalo de segurança, também chamado de período de carência, que corresponde ao número de dias entre a última aplicação do praguicida e a colheita. Este

período deve ser respeitado para evitar que os alimentos colhidos fiquem com resíduos acima do permitido e venham causar prejuízos às pessoas e animais (ANDEF, 2010).

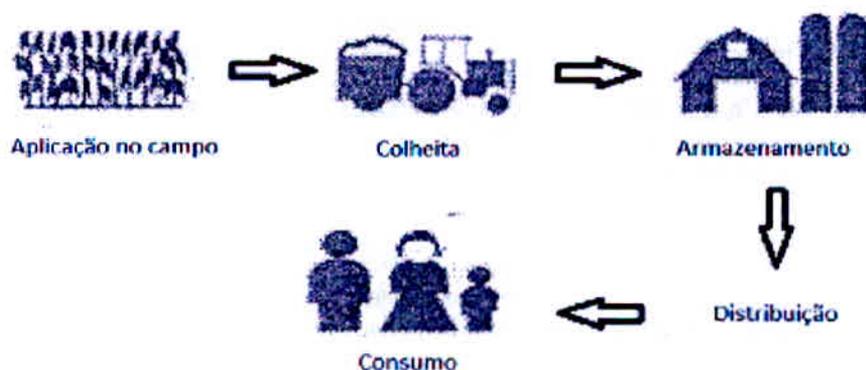


Figura 03 – Processo de intoxicação pelo inseticida.

Fonte: (Os Autores).

O PARA (Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos), criado pela ANVISA, avalia nos alimentos *in natura* a quantidade de resíduos de agrotóxicos, identificando aqueles que excedem os limites máximos autorizados pela legislação e também os que não são autorizados (ANVISA, 2009).

A utilização de praguicidas não autorizados como o metamidofós nas culturas de alface, arroz, cenoura, mamão, morango, pimentão, repolho e uva, ou com restrições estabelecidas pela ANVISA, como sua utilização no plantio de tomate de mesa, foram evidenciados em vários resultados do PARA (ANVISA, 2009). O metamidofós e outros praguicidas da classe dos organofosforados como o clorpirifós e o acefato, contribuíram com 125, 154 e 76 resultados de amostras insatisfatórias da análise de resíduos de agrotóxicos em diversas culturas (ANVISA, 2011).

Em 2008, o PARA confirmou que permanecem frequentes o uso de agrotóxicos não autorizados (NA) e a presença de resíduos acima do limite máximo permitido (LMR), propondo medidas mais eficientes a serem implementadas (ANVISA, 2009 apud BRASIL, 2009).

O LMR é estabelecido pela ANVISA, a qual determina que o LMR do metamidofós em algumas culturas onde tal praguicida é permitido, sendo 0,05 mg/kg em algodão; 0,1 mg/kg em amendoim, trigo e batata; 0,01 mg/kg em feijão e soja e 0,5 mg/kg em tomate (ANVISA, monografia apud GUEDES, 2011).

3 LEGISLAÇÃO

As legislações que tratam da questão dos agrotóxicos são as seguintes:

Legislação Federal de Agrotóxicos e Afins - Lei nº 6.894, de 16 de Dezembro de 1980 – Dispõe sobre a inspeção e fiscalização da produção de fertilizantes, corretivos, inoculantes, estimulantes ou biofertilizantes, destinados à agricultura, e dá outras providências.

Legislação Federal de Agrotóxicos e Afins - Lei nº 7.802, de 11 de Julho de 1989, regulamentada pelo Decreto nº 98.816, de 11 de Janeiro de 1990 – Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle a inspeção e a fiscalização dos agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.

Legislação Federal - Lei nº 9.605, de 12 de Fevereiro de 1998– Dispõe sobre Crimes Ambientais.

Legislação Estadual de Agrotóxicos - Lei nº 10.692, de 27 de Dezembro de 1991, regulamentada pelo Decreto nº 15.839, de 15 de Junho de 1992. – Dispõe sobre inspeção e fiscalização dos agrotóxicos, corretivos, fertilizantes, inoculantes, estimulantes e biofertilizantes.

Portaria Mtb nº 3.067, de 12 de Abril de 1988. Previstas no Artº 13, da Lei nº 5.889, de 05 de Junho de 1.973. Normas Regulamentadoras Rurais – Relativas à Segurança e Saúde dos Trabalhadores.

Portaria nº 168, de 15 de Maio de 1997 da Secretaria de Vigilância Sanitária que institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa de Vigilância Sanitária dos Ambientes e das populações expostas a Agrotóxicos, com o objetivo de estabelecer o controle do processo saúde-doenças relacionadas com a exposição aos agrotóxicos (LUNA et al., 2000)

4 MECANISMO DE AÇÃO

4.1 Toxicocinética

4.1.1 Exposição e absorção

O metamidofós é um composto altamente tóxico, absorvido pelas vias dérmica, respiratória e oral, com DL50 de 14 a 30 mg/kg de peso corporal em ratos por via oral (MAHAJNA; QUISTAD; CASIDA, 1997 apud CARDONA, 2011). Os praguicidas inibidores da acetilcolinesterase são de constituição lipoproteica, sendo facilmente absorvidos por todas as vias de exposição (RISHER; MINK; STARA, 1987; FERRER, 2003 apud BRASIL, 2009).

Quando a exposição ocorre durante processos de fabricação, formulação, aplicação agrícola, combate a vetores causadores de doenças em saúde pública, as vias respiratória e cutânea são as principais vias de exposição. Quando a pessoa já apresenta lesões de pele e a temperatura encontra-se elevada, a absorção cutânea é maior (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008, p. 624).

Quando há ingestão voluntária, como em casos suicídio, e involuntária, ocorrendo geralmente em acidentes envolvendo crianças, homicídios, ingestão de alimento ou água contaminada, o trato digestivo é o principal via de absorção. Em situações em que a higiene no local de trabalho é precária e quando os trabalhadores se alimentam em áreas contaminadas, pode ocorrer absorção pelo trato digestivo (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008, p. 624).

Durante a absorção dos organofosforados, fatores genéticos e comportamentais (ingestão de bebida alcoólica), podem interferir, modificando a absorção e distribuição desses praguicidas (CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION, 1999; ATHANASOPOULOS; KYRIAKIDIS; STAVROPOULOS, 2004 apud BRASIL, 2009).

4.1.2 Distribuição

Após ser absorvido, o metamidofós é rapidamente distribuído pelo organismo. Devido ao fato de ser um composto altamente lipossolúvel, apresenta maior afinidade pelo tecido adiposo, fígado, rins, pulmões, tireóide, pâncreas, sistema nervoso central, paredes do intestino e do estômago e musculatura (KARAMI-MOHAJERI, ABDOLLAHI, 2010; TIMCHALK, 2006 apud COLASSO; DIAZ, 2011).

O composto organofosforado metamidofós atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, membrana plasmática e placenta, devido à presença de sítios hidrofílicos e hidrofóbicos em suas moléculas (FERRER, 2003; PELKONEN et al., 2006 apud COLASSO; DIAZ, 2011).

4.1.3 Biotransformação

Em um experimento com ratos, concluiu-se que, durante a biotransformação, o organofosforado metamidofós sofre hidrólise e desmetilação (CROSSLEY; TUTASS, 1969 apud BRASIL, 2009).

A reação de hidrólise do metamidofós se forma a partir da quebra da ligação P-N, amônia e O,S-dimetil fosforotioato. Esse metabólito, por sua vez, sofre desmetilação, formando metil de dihidrogênio fosfato e ácido fosfórico (CROSSLEY; TUTASS, 1969). Após a exposição de ratos a uma única dose de metamidofós, foi encontrado na urina O,S-dimetil ácido fosforotióico, S-ácido fosforotióico, O-metil ácido fosfórico amido, S-metil ácido fosforamidotióico e ácido fosfórico. (FAKHR et al, 1982 apud BRASIL, 2009, p. 15).

A degradação do metabólito metil mercaptano foi avaliada em ratos e observou-se como produto da oxidação final sulfato e CO₂ no ar expirado e na urina (DERR; DRAVES, 1983 apud BRASIL, 2009). Nesse estudo os ratos foram tratados por via intraperitoneal com 1,1 µmol/l de metil mercaptano marcado com isótopo radioativo. (BRASIL, 2009, p. 15).

Durante a gravidez ocorre uma redução no metabolismo de enzimas e proteínas envolvidas na degradação dos organofosforados, aumentando a circulação e concentração desses compostos, provocando uma hiperestimulação colinérgica na mãe e no feto, devido à inibição da acetilcolinesterase (ABU-QARE et al, 2000 apud BRASIL, 2009).

4.1.4 Excreção

O metamidofós é eliminado rapidamente pelos mamíferos através da urina e do ar exalado como CO₂, sendo eliminado pelas fezes em menor proporção

(INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1993; HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK, 2003 apud BRASIL, 2009). É eliminado quase que completamente nas primeiras 24 horas (TOMASZEWSKA; HEBERT, 2003; CALIFORNIA ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2005 apud BRASIL, 2009).

4.2 Toxicodinâmica

A transmissão do impulso nervoso em todas as fibras pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo (SNA), em todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares e de algumas fibras simpáticas pós-ganglionares é mediada pela acetilcolina (ACh), sendo esta também o transmissor neuro-humoral do nervo motor do músculo estriado (placa mioneural) e de algumas sinapses interneuronais no Sistema Nervoso Central (SNC). Analisando a figura 4, pode se observar que é necessária a liberação da ACh no espaço intersináptico ou entre a fibra nervosa e a célula efetora para que ocorra a transmissão do impulso nervoso. Após esta liberação, a ACh se liga a um receptor colinérgico gerando um potencial pós-sináptico e a propagação do impulso nervoso, sendo imediatamente liberada e hidrolisada pela acetilcolinesterase (AChE) (VOMAMARO et al, 2010).

Microvesículas de ACh

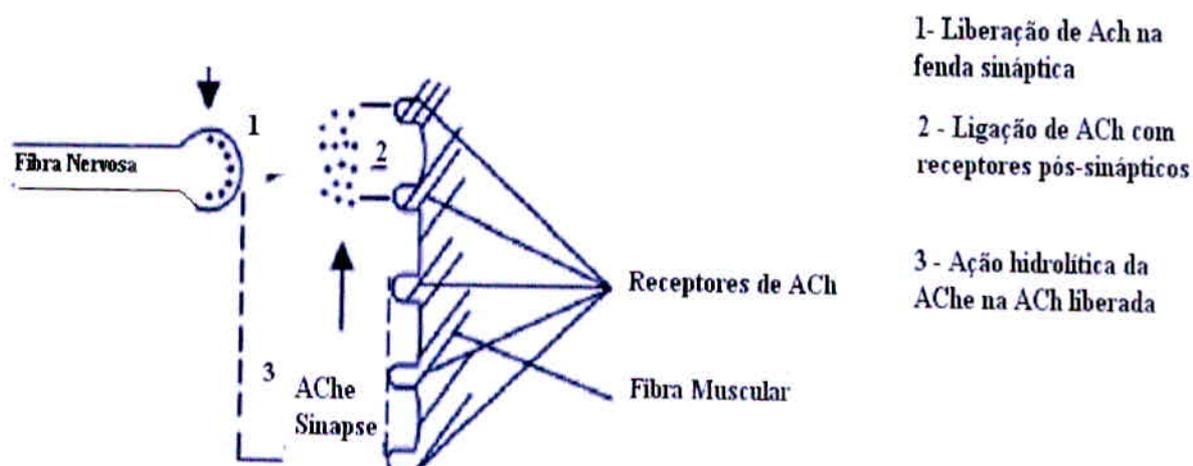


Figura 04. Transmissão do Impulso Nervoso pela Acetilcolina (AChE)

Fonte: (Larini apud.Caldas, 2000).

Os OF exercem sua ação principalmente através da inibição enzimática, o que determina a sua toxicidade. Dentre as enzimas, as esterases e, mais especificamente, a AChE, são o principal alvo da toxicidade. A inibição da AChE leva ao acúmulo de ACh nas terminações nervosas, já que é esta enzima a responsável pela hidrólise da ACh produzindo a colina e o acetato (OGA, 2003 apud VOMMARO et al, 2010). A ACh após ter estimulado o receptor pós-sináptico, deve ser removida, desligando-se do receptor, para permitir a sua recuperação para um estímulo futuro, evitando assim que haja respostas repetitivas e descontroladas após um único estímulo.

Em casos de intoxicação por OF, A AChE é inibida, acarretando o acúmulo da ACh na fenda devido a inibição dos centros esterásicos da AChE, impedindo-a de exercer sua ação, provocando uma hiperestimulação colinérgica e o aparecimentos dos sinais e sintomas (PINHEIRO, 2008 apud VOMMARO et al, 2010), desencadeados por interações com os receptores do SNC, nicotínicos e muscarínicos.

Inicialmente, a inibição da colinesterase pelos OF é feita por uma ligação covalente, o que leva de 24-48 horas para ocorrer, impedindo que a enzima se regenere (envelhecimento da enzima). Durante este intervalo de tempo em que o processo ocorre (intervalo crítico), é possível que a enzima se regenere através da administração de um antídoto. Porém, essa reativação pode não ocorrer se o processo de envelhecimento da enzima estiver completo, podendo levar semanas para a recuperação enzimática ocorrer (MELO, 2006 apud VOMMARO et al, 2010).

5 AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA

Os agrotóxicos podem causar três tipos de intoxicação: Aguda, Subaguda e Crônica (ALMEIDA, 2002 apud RIBEIRO; MELLA, 2007).

Segundo a FIOCRUZ, “a toxicidade aguda é aquela em que os efeitos tóxicos são produzidos por uma única ou por múltiplas exposições a uma substância, por qualquer via, por um curto período, inferior a um dia. Geralmente as manifestações ocorrem rapidamente. A toxicidade subcrônica é aquela em que os efeitos tóxicos em animais produzidos por exposições diárias repetidas a uma substância, por qualquer via, aparecem em um período de aproximadamente 10% do tempo de vida de exposição do animal ou alguns meses. E a toxicidade crônica é aquela em que os efeitos tóxicos ocorrem após repetidas exposições , por um período longo de tempo, geralmente durante toda a vida do animal ou aproximadamente 80% do tempo de vida” (FIOCRUZ. Toxicidade. Disponível em:

<http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/lab_virtual/toxicidade.html>. Acesso em: 20 novembro 2012).

5.1 Toxicidade Aguda

Relaciona-se com a inibição da enzima acetilcolinesterase e seu acúmulo nas fendas sinápticas (ECOBICHON, 2001 apud BRASIL, 2009).

Os sinais e sintomas na intoxicação aguda surgem rapidamente, algumas horas após a exposição excessiva aos produtos tóxicos (INCA, 2010), eles variam de acordo ao tipo de ação e ao órgão alvo (BRASIL, 2009).

No Sistema Nervoso Autônomo, os efeitos muscarínicos ocorrem no aparelho digestivo, com perda de apetite, náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia e defecação involuntária; no aparelho respiratório: rinorréia, hiperemia de vias aéreas superiores, broncoespasmo e, aumento da secreção brônquica, E edema pulmonar; no sistema circulatório: bradicardia, bloqueio

auriculoventricular; no sistema ocular: lacrimejamento, dor ocular, congestão da conjuntiva, distúrbio de visão, espasmo ciliar, dor no supercílio e miose; no aparelho urinário: diurese frequente e involuntária; nas glândulas exócrinas: transpiração excessiva, salivação extrema. Outras alterações observadas são: micção involuntária, sudorese, ereção peniana, bradicardia e hipotensão (ECOBICHON, 2001 apud BRASIL, 2009, p. 19).

O quadro clínico na síndrome nicotínica constitui geralmente pela presença de fadiga e fraqueza generalizada, câibras, contrações involuntárias, fasciculações disseminadas e paralisia muscular, incluindo os músculos respiratórios, e hipertensão arterial transitória.

A ação no Sistema Nervoso Central (SNC) leva aos sintomas de distúrbios do sono, dificuldade de concentração, comprometimento da memória, ansiedade, agitação, tremores, disartria, confusão, ataxia, fala indistinta, perda dos reflexos, convulsões generalizadas, torpor, depressão respiratória, paralisia respiratória central com respiração de Cheyne-Stokes e coma. Observa-se também ação vasomotora em outros centros cardiovasculares e no bulbo que provocam hipotensão, podendo evoluir para coma e morte (KLAASSEN, 1991; BRASIL, 1997; ECOBICHON, 2001 apud BRASIL, 2009, p. 20).

5.2 Toxicidade Subcrônica

Após exposições agudas ou crônicas a organofosforados podem ser desencadeadas três tipos de sequelas neurológicas (FALK et al., 1999; RAY, 1998; RAY; RICHARDS, 2001 apud BRASIL, 2009).

5.2.1 Síndrome Intermediária

A Síndrome Intermediária é considerada uma complicação tardia de intoxicação aguda (JAYAWARDANE et al., 2008; FALK et al., 1999 apud BRASIL, 2009), essa síndrome pode ocorrer 24 a 96 horas após a crise aguda, tendo duração de aproximadamente 6 semanas (INCA, 2010), seu principal sintoma é uma paralisia de músculos flexores do pescoço, músculos próximas dos membros inferiores ou superiores e músculos respiratórios (JAYAWARDANE et al., 2008; FALK et al., 1999 apud BRASIL, 2009).

5.2.2 Polineuropatia Retardada

O surgimento da Polineuropatia Retardada é de 2 a 5 semanas após a exposição aguda (INCA, 2010). Ela decorre tanto do comprometimento do Sistema Nervoso Central, quanto dos axônios distais dos neurônios, o que leva a uma fraqueza

progressiva e ataxia das pernas, e pode evoluir a uma paralisia flácida. (RAY, 1998; KAMANYIRE; KARALLIEDDE, 2004 apud BRASIL, 2009). Sua recuperação pode ser demorada, podendo até não haver reversão total do quadro (INCA, 2010).

5.2.3 Efeitos Neurocomportamentais

Os efeitos neurocomportamentais é resultado de intoxicação aguda, ou de exposições contínuas a baixos níveis de pesticidas organofosforados, que sofrem acumulação, são considerados efeitos subagudos (FALK et al., 1999 apud BRASIL, 2009, p. 24).

Os principais sintomas são: dificuldade de raciocínio, perda de concentração e especialmente falha da memória, sendo comuns também, quadros de depressão (FALK et al., 1999 apud BRASIL, 2009).

5.3 Toxicidade Crônica

Estão envolvidos na fisiopatologia dos efeitos crônicos, a toxicidade de cada produto, fatores como a intensidade da exposição aos pesticidas, à duração e a interação com outros produtos (BRASIL, 2009).

O surgimento dos sintomas na intoxicação crônica é tardio, podendo levar meses ou anos, e caracterizam-se por pequenas ou moderadas exposições a um produto ou a múltiplos produtos, acarretando por vezes danos irreversíveis (FUNASA, 1998; ECOBICHON, 2001 apud INCA 2010), assim como muitas complicações severas o câncer também está envolvido com a exposição crônica. (CALDAS; SOUZA, 2000 apud BRASIL, 2009).

A mutação no DNA é a alteração genuína do processo de carcinogenicidade (RIBEIRO; SALVADORI; MARQUES, 2003 apud BRASIL, 2009). Essa mutação pode ser causada por agentes químicos, como os agrotóxicos, que podem induzir o câncer por mecanismos variados como genotoxicidade e promoção de tumores (RODVALL; DICH; WIKLUND, 2003 apud BRASIL, 2009).

Grande parte dos carcinógenos apresenta uma propriedade trivial: são eletrofílicos bastante reativos que interagem com locais nucleofílicos na célula; onde o DNA alvo de preferência (SANTOS et al., 2008 apud BRASIL, 2009).

Nessa ligação, os adutos de DNA são formados por ligações covalentes. Essa formação pode mutar protooncogenes ou genes supressores de tumor e iniciar o processo de carcinogênese (KINZLER; VOGELSTEIN, 1996, apud LOUREIRO; MASCIIO; MEDEIROS, 2002 apud BRASIL, 2009).

Logo após a mutação, sucedem alterações na etapa de divisão celular que decorre da perda de características funcionais e na formação de tumores (CUNNINGHAM; MATTHEWS, 1995 apud BRASIL, 2009).

A analogia entre câncer e agrotóxico é caracterizada na maioria das vezes pelos cânceres de pulmão, de mama, dos testículos, da tireóide, da próstata, do ovário, e do sistema hematopoiético (linfomas não-Hodgkin, leucemias e mieloma múltiplo) (PIMENTEL, 1996 apud BRASIL, 2009).

5.3.1 Organofosforados e doença de Parkinson

A doença de Parkinson apresenta uma importância especial, em relação às patologias que afetam o SNC, pois se inclui entre as mais frequentes enfermidades neurológicas, com prevalência na população ao redor de 100 a 150 casos a cada 100.000 habitantes. (HORSTINK; MORRISH, 1999 apud BARTH; BRAZON, 2010).

É uma patologia crônica e progressiva que acomete principalmente o sistema motor, porém, também podem ocorrer manifestações não motoras, como distúrbios no Sistema Nervoso Autônomo (SNA), alterações do sono, de memória e depressão. (HORSTINK; MORRISH, 1999 apud BARTH; BRAZON, 2010). Aproximadamente aos 60 anos de idade, as manifestações clínicas iniciam, acometendo igualmente ambos os sexos de diferentes grupos étnicos (FEARNLEY; LEES, 1991 apud BARTH; BRAZON, 2010). São denominados como parkinsonismo de início precoce, os casos da doença que têm início antes dos 40 anos (PAULSON; STERN, 2004 apud BARTH; BRAZON, 2010).

A doença de Parkinson apresenta um processo degenerativo e é caracterizada pela degeneração irreversível de neurônios da parte compacta da substância negra, que é situada no mesencéfalo. Essa degeneração dos neurônios resulta em uma diminuição da

produção de dopamina, esse neurotransmissor controla os movimentos (HORSTINK; MORRISH, 1999 ; FEARNLEY; LEES, 1991 apud BARTH; BIAZON, 2010), o que provoca o aparecimento dos principais sinais e sintomas da doença de Parkinson (ZUBER; ALPEROVITICH, 1991 apud BARTH; BIAZON, 2010).

A etiologia da doença ainda é obscura e controversa, contudo supõe-se a participação de vários mecanismos etiopatogênicos como fatores genéticos, neurotoxinas ambientais, estresse oxidativo, anormalidades mitocondriais e excitotoxicidade (PAULSON; STERN, 2004 apud BARTH; BIAZON, 2010).

No desenvolvimento da doença de Parkinson, os pesticidas OF destacam-se dentre as neurotoxinas ambientais (BARTH; BIAZON, 2010).

Karen et al (2001) mostraram que a administração dos pesticidas OF diclorvos em ratos reduziu o conteúdo de catecolaminas e a atividade motora nos animais. Bhatt et al. (1991, p. 1467-1471) descreveram cinco casos de pacientes que desenvolveram parkinsonismo agudo e reversível após exposição aos compostos OF e relataram que esta complicação rara ocorre eventualmente em indivíduos geneticamente susceptíveis a tal patologia. Todos os pacientes envolvidos no estudo exibiram os sinais cardinais do parkinsonismo (bradicinesia, instabilidade postural e tremor de repouso) em intensidades variáveis, sugerindo que um efeito dose-dependente possa existir. (BHATT, 1991). Estes resultados corroboram com os encontrados por Muller-Vahl et al (1999, p. 253) que atribuíram o parkinsonismo de um paciente exposto a um agente OF a um efeito farmacológico transitório.

Ainda é incerto o mecanismo exato pela qual os OF levam a doença de Parkinson (BARTH; BIAZON, 2010). Mas segundo Muller-Vahl et al. (1999, p. 253), “uma redução na atividade da AChE do estriado cerebral, parte dos núcleos da base do cérebro, resultando em uma inibição na via indireta do circuito córtico estriado pálido tálamo-cortical, o que clinicamente reflete em uma deficiência de dopamina”.

Alterações de personalidade até desordens psiquiátricas são os efeitos dos compostos OF no sistema nervoso (BARTH; BIAZON, 2010). O eletroencefalograma apresenta várias alterações como diminuição dos reflexos, concentração diminuída, déficit cognitivo mental, além de perda de memória, depressão, dificuldades de fala, ansiedade, irritabilidade e polineuropatia periférica (ANDRADE, 2001 apud BARTH; BIAZON, 2010).

5.4 Organofosforados e Neuropatia

Alguns inseticidas OF podem inativar outras enzimas esterases, além das colinesterases, como por exemplo, a neurotoxicoesterase. Devido a uma fosforilação no resíduo de serina no sítio ativo da enzima, a inibição permanente na enzima pode ser observada, o que pode ocasionar um quadro de neuropatia periférica por ação neurotóxica tardia, prevalentemente 15 dias após a intoxicação aguda inicial. (VASCONCELLOS; LEITE; NASCIMENTO, 2002 apud BARTH; BIAZON, 2010). Esta inibição irreversível pode não ser a causa direta da neuropatia, mas o resultado de uma nova função na enzima modificada, que parece ser tóxica (LI; CASIDA, 1998 apud BARTH; BIAZON, 2010).

Apesar de a enzima neurotoxicoesterase ser encontrada no cérebro, coluna espinhal e nervos periféricos, assim como em outros tecidos como baço, músculos e linfócitos, sua função ainda é desconhecida (MULLER-VAHL; DENGLER, 1999 apud BARTH; BIAZON, 2010).

De acordo com Muller-Vahl et al. (1999, p. 253) “os OF associados com neuropatia são: tri-o-cresilfosfato, leptofos, mipafox, clorfos, triclorfos, malation, paration, metrifonato e metamidofós”.

A NTOF (Neuropatia Tardia dos Organofosforados) é uma condição clínica rara que acontece depois de uma intoxicação aguda por organofosforados, seguindo-se a fase de hiperestimulação colinérgica. A característica principal deste quadro clínico é o déficit motor distal nos membros inferiores somado a sintomas sensitivos (KAREN et al., 2001 apud BARTH; BIAZON, 2010).

A sintomatologia é sugestiva nos casos de neuropatia tardia, com sinais de polineuropatia periférica simétrica, tipo sensorio-motora, ascendente, atingindo na maioria das vezes, os membros inferiores e sendo acompanhada de sintomas de queimação, fraqueza e, em menor grau, por ataxia e acometimento dos membros superiores (BHATT; ELIAS; MANKODI, 1991 apud BARTH; BIAZON, 2010).

Pode ser dividido em três etapas sequenciais o quadro clínico da neuropatia causada por OF (KAREN et al., 2001 apud BARTH; BIAZON, 2010):

Etapa I: A estimulação excessiva dos receptores muscarínicos é responsável por efeitos colinérgicos intensos, os quais aparecem dentro de um dia de exposição, muitas vezes em poucas horas. Os sintomas incluem taquicardia ou bradicardia, diarreia, vômito e aumento da sudorese, salivação e micção. A exposição excessiva ao OF provoca irritabilidade emocional, nervosismo, cansaço, diminuição do estado de alerta, coma e convulsões. No tratamento de todos os casos, o uso de atropina é essencial, e em doses variáveis,

dependendo do quadro clínico (ROLDAN-TAPIA et al., 2006 apud BARTH; BIAZON, 2010).

Etapa II (síndrome intermediária): Ocorre após a crise colinérgica citada anteriormente e aparece em até 50% dos casos, dependendo da gravidade da intoxicação, duração da exposição, bem como o tipo de OF ao qual se fez a exposição. Os sintomas mais frequentes incluem fraqueza muscular preferencialmente nos músculos proximais dos braços e flexores do pescoço (ROLDAN-TAPIA et al., 2006 apud BARTH; BIAZON, 2010). Os sintomas ocorrem usualmente entre 24 a 96 horas após a intoxicação por agentes OF e tem duração de 5 a 18 dias (BARTH; BIAZON, 2010).

Etapa III (Neuropatia Tardia dos Organofosforados - NTOF): Muitos ésteres organofosforados podem causar uma axonopatia distal caracterizada por dores musculares nas pernas, parestesias e comprometimento motor, que se inicia de 10 dias a 3 meses após a exposição inicial. Ainda inclui fraqueza dos músculos intrínsecos e dos músculos flexores do joelho e quadril. O curso é subagudo e geralmente ocorre dentro de duas semanas após os primeiros sintomas (ROLDAN-TAPIA et al., 2006 apud BARTH; BIAZON, 2010).

Geralmente pacientes com déficits severos não se recuperam completamente. Pode ocorrer deformidade residual, atrofia persistente, bem como a espasticidade e ataxia. Devem ser feitos nestes pacientes um acompanhamento durante, pelo menos, quatro semanas após a intoxicação aguda (VASCONCELLOS; LEITE; NASCIMENTO, 2002 apud BARTH; BIAZON, 2010).

Os casos clínicos diagnosticados como neuropatia retardada são raros e maiores investigações são necessárias para avaliação do risco, bem como a segurança no trabalho com OF. É imprescindível que o médico do trabalho, ao examinar um trabalhador rural, preste atenção às suas queixas, pois uma simples dormência, ou alteração de sensibilidade devem ser consideradas, uma vez que estes sintomas podem levar a conclusões para o diagnóstico preciso de uma neuropatia tóxica (KAREN et al., 2001 apud BARTH; BIAZON, 2010)

A ingestão de pesticidas OF seja acidentalmente ou em tentativa de suicídio deve ser considerada nos casos de neuropatia (MULLER-VAHL; DENGLER, 1999 apud BARTH; BIAZON, 2010).

6 TOXICIDADE SOBRE O SISTEMA ENDÓCRINO, REPRODUTIVO E DESENVOLVIMENTO

6.1 Toxicidade sobre o sistema endócrino

A desregulação endócrina ou toxicidade endócrina é um efeito contrário que influencia uma ou mais das várias funções desempenhadas pelo sistema endócrino. Esse sistema desempenha função primordial nos processos metabólicos do organismo como os processos nutricionais, comportamentais, reprodutivos, funções cardiovasculares, renais e intestinais (BRASIL, 2009).

Em seres humanos foi observado o aumento da incidência de câncer em órgãos reprodutivos masculinos e feminino. Alguns desses cânceres podem ser explicados pela capacidade de certas substâncias químicas mimetizarem a ação de hormônios tais como estrógenos e andrógenos. Na Europa observou-se um aumento da incidência de cânceres de testículo, próstata e útero (BRAY et al, 2006, WOODRUFF et al, 2008 apud BRASIL, 2009).

Em estudos com animais de laboratório expostos a organofosforados foram observadas diversas alterações de níveis hormonais: hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), corticosterona, hormônio do crescimento e prolactina (KOKKA; CLEMONS; LOMAX, 1987; SPASSOVA; WHITE; SINGH, 2000; CLEMENT, 1985 apud BRASIL, 2009); triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e hormônio tireo-estimulante (TSH) (CLEMENT, 1985; CAMACHO; DWARKANATHAN, 1999 apud BRASIL, 2009); progesterona (HONG et al, 2007 apud BRASIL, 2009) e testosterona (CLEMENT, 1985 apud BRASIL, 2009).

Já foram observadas alterações morfológicas em células tireoideanas (SATAR et al, 2005; SATAR et al, 2008, apud BRASIL, 2009) e diversas alterações em nível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (BRASIL, 2009).

A exposição à organofosforados pode ainda modificar a atividade da aromatase, enzima responsável pela conversão de andrógenos e estrógenos (LAVILLE et al., 2006

apud BRASIL, 2009). Os níveis de hormônios sexuais (andrógenos e estrógenos) são modificados devido à inibição ou indução da expressão ou atividade dessa enzima. As alterações destes hormônios podem influenciar de maneira importante no desempenho reprodutivo masculino e feminino.

6.2 Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva pode ser explicada como a ocorrência de efeitos adversos no sistema reprodutivo depois da exposição a uma substância química e pode ser direcionada aos órgãos reprodutivos e ao sistema endócrino. A manifestação desta toxicidade pode ser reconhecida como alterações no comportamento sexual, fertilidade, desfechos da gravidez ou modificações em outras funções que dependem da integridade do sistema reprodutivo de maneira geral (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2001 apud BRASIL, 2009).

No estudo realizado na China por Padungtod et al (1999) apud Recio et al (2001) foi observado que os organofosforados metamidofós, parationa metilica e parationa etilica provocam alterações do sêmen em relação à sua qualidade, à diminuição do seu número, e à sua motilidade e aneuploidia dos espermatozoides, havendo perda de libido e impotência (BRASIL, 2009).

Em 1984, Bell, Hertz-Picciotto e Beaumont (2001) estudaram o surgimento de mortes fetais por anomalias congênitas, entre as terceira e oitava semanas da gravidez devido a malformações congênitas nas gestantes da Califórnia que residiam próximo a lavouras que utilizavam agrotóxicos, entre eles o metamidofós (BRASIL, 2009).

6.3 Toxicidade sobre o desenvolvimento

No organismo em formação a toxicidade do desenvolvimento ocorre após a exposição a substâncias químicas antes da concepção, durante o desenvolvimento pré-natal, pós-natal até a maturação sexual. Os efeitos adversos podem ser identificados em qualquer momento da vida de um indivíduo (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2001 apud BRASIL, 2009).

7 MONITORAMENTO BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO A ORGANOFOSFORADOS

7.1 Indicadores de exposição

O uso de indicadores biológicos tem sido úteis ferramentas no sentido de possibilitar avaliações mais específicas, como, por exemplo, a dose de uma substância no órgão onde se dá sua ação tóxica, assim como também indicar diferenças individuais relacionadas aos mecanismos toxicocinéticos dos xenobióticos (LOWRY, 1995; BERNARD, 1995 apud SILVA, 2000).

Podem ser usados nesse monitoramento basicamente três tipos de indicadores biológicos, os indicadores de: dose interna, efeito e susceptibilidade (LOWRY, 1995; BERNARD, 1995 apud SILVA, 2000).

7.2 Indicadores de dose interna

Estes indicadores permitem avaliar a concentração do agente químico nos órgãos e tecidos a partir dos quais é lentamente liberada. Além disso, podem refletir a concentração real da substância no local onde ela exerce sua ação tóxica, ou estimar o grau de exposição sempre que o nível da substância no material biológico esteja correlacionado com a concentração ambiental (SILVA, 2000).

No caso de pesticidas organofosforados, poderíamos citar a detecção de metabólitos destes pesticidas como p-Nitrofenol (no caso do Paration), metabólitos alquilfosfato (dietil organofosforados), como poderíamos citar também a determinação direta destes compostos, apesar da sua menor aplicação devido a sua meia-vida relativamente curta e sua não acumulação nos tecidos (He, 1993 apud SILVA, 2000).

A cromatografia, tanto a gasosa, como a líquida de alta eficiência é a técnica mais utilizada para este tipo de monitoramento (SHERMA, 1995 apud SILVA, 2000).

7.3 Indicadores de efeito

Identificam alterações precoces e reversíveis no organismo, resultantes da ação do xenobiótico, oriundos da ação deste em qualquer tecido, órgão ou sistema (LOWRY, 1995 apud SILVA, 2000)

Um indicador de efeito bastante utilizado é a determinação das atividades das colinesterases sanguíneas no monitoramento a pesticidas organofosforados (SILVA, 2000).

No tecido sanguíneo, existem duas colinesterases, a acetilcolinesterase eritrocitária (EC 3.1.1.7) e a butirilcolinesterase plasmática (EC 3.1.1.8), que devido aos diferentes órgãos de origem, afinidades por determinados substratos, localização tecidual e funções fisiológicas, possuem diferenciados usos como indicadores de efeito. A acetilcolinesterase da hemácia é sintetizada durante a hematopoese, quando estas células ainda são nucleadas, logo todo o processo de síntese ocorre na medula óssea fazendo com que esta enzima apresente uma meia - vida próxima a das hemácias (aproximadamente 3 meses), fazendo com que esta enzima possa ser utilizada como indicador de exposição subcrônica a organofosforados. A butirilcolinesterase plasmática é produzida no fígado e exportada para a corrente sanguínea, sendo constantemente produzida e degradada, mantém sua com atividade por apenas alguns dias (uma semana aproximadamente) fazendo com que esta possa vir a ser utilizada como indicador de exposição aguda a estes compostos (NUTLEY e COCKER, 1993; JEYARATNAM e MARONI, 1994 apud SILVA 2000).

7.4 Indicadores de Suscetibilidade

Indicam a possibilidade de determinar os indivíduos com maior ou menor sensibilidade à ação tóxica de um xenobiótico específico, fazendo-nos compreender, pelo menos em parte, as variadas repostas individuais em vista da exposição a substâncias tóxicas. Facilitariam, inclusive, a determinação de áreas de maior ou menor risco, de acordo com o perfil das populações dos locais analisados (SILVA, 2000).

Um candidato a indicador de suscetibilidade no caso de pesticidas organofosforados poderia ser a enzima paraoxonase (EC 3.1.1.8) (COSTA e MANZO, 1995 apud SILVA, 2000), esta enzima é indicada como fator de proteção frente a compostos organofosforados, devido à capacidade desta hidrolisar estes compostos (GELDMAR et al., 1988 apud SILVA, 2000).

Existem ainda evidências indiretas, como a alta suscetibilidade de pássaros, que possuem nenhuma ou baixa atividade paraoxonásica, à intoxicação por organofosforados, em comparação com mamíferos, que possuem níveis bem

mais altos de atividade desta enzima (Brealey et al, 1980). Poderíamos citar também testes diretos a respeito da proteção da paraoxonase contra a intoxicação por organofosforados, onde após se injetar paraoxonase parcialmente purificada em animais, a resistência destes foi bastante aumentada (Costa et al., 1990; Li et al.; 1993; Li et al., 1995 apud SILVA, 2000).

8 TÉCNICAS PARA ANÁLISE E ESTUDO DO METAMIDOFÓS

As técnicas de cromatografia em fase gasosa ou líquida são os métodos mais utilizados para monitoramento de pesticidas organofosforados de forma geral. São técnicas precisas e reprodutivas, com baixas marcas de detecção, necessitando assim de processos como extração e purificação da amostra, gastando maior tempo de análise e várias etapas de bancada (NI, J.N.; LIU, S.M., 1994 apud LIMA et al., 2001).

8.1 Cromatografia gasosa

Entre os métodos utilizados nas análises de resíduos de Metamidofós, a Cromatografia em fase gasosa (CG) tem sido o mais utilizado, proporcionando resultados satisfatórios em análises deste pesticida, em matrizes diversificadas. OBANA et al. quantificaram vários pesticidas organofosforados em alimentos utilizando a CG (VAN DER HOFF, G. VAN ZONEN, P., 1999 apud LIMA et al., 2001).

Ingredientes ativos como Metamidofós, Acefato e Dimetoato foram eluídos em coluna de 0,25 μm DB – 210 (5 m X 0,25 d.i.) com detector fotométrico e temperatura do forno de 300 °C. Os pesticidas Metamidofós e Acefato apresentaram recuperações variando entre 37 e 60% com coeficientes de variação entre 6,1 e 41,5% (n = 3) (OBANA, H. et al., 1997 apud LIMA et al., 2001).

Em análise feita por WALISZEWSKI e WALISZEWSKI, utilizando amostras fortificadas em níveis de 1,0 ppm para o Acefato, 0,6ppm para o Metamidofós e 0,3ppm para o Terbufós, estes analisados no tabaco, as médias das recuperações encontradas foram de 96,4; 107,4 e 82,7%, havendo uma variação entre 3,9 e 5,5% dos coeficientes de variação, e os limites de detecção para os três compostos foram de 0,08; 0,01 e 0,01,

respectivamente (WALISZEWSKI, S. M.; WALISZEWSKI, K. N., 1986 apud LIMA et al., 2001).

8.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

É uma técnica que tem auxiliado as investigações de Metamidofós. HANKS, ao trabalhar com cromatografia líquida de alta eficiência, utilizou de detector ultravioleta a 210 nm na determinação de Metamidofós, afim de obtenção e purificação dos extratos, utilizando cartuchos de fase reversa (HANKS, A. R., 1992 apud LIMA et al., 2001).

DRESCHER e FIEDLER usaram detector termiônico seletivo em néctar de frutas para a determinação de quatro pesticidas por CLAE, dentre eles o Metamidofós, que obteve recuperação de 82% e limite de detecção de 10 ppb (DRESCHER, W.; FIEDLER, L., 1983 apud LIMA et al., 2001).

9 TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES POR ORGANOFOSFORADOS

9.1 Medidas de ordem geral

Em casos graves, a primeira medida a ser tomada é manter a função respiratória e cardiovascular, preservando uma boa oxigenação, evitando-se assim convulsões e atingindo a atropinização (HURTADO, 2005 apud REBELO, 2006)

A lavagem gástrica é indicada em casos de ingestão em até 24 horas. Devido à toxicidade dos compostos e a presença de solventes orgânicos da composição dos químicos, não é recomendado a provocação do vômito. Após a lavagem, deve ser administrado o carvão ativado e, uma hora após, infundir catártico salino (TOXICON, 2006 apud REBELO, 2006).

Em casos de intoxicação leve a moderada por organofosforados ou carbamatos, a administração de diazepam (10mg subcutânea ou intravenosa) pode ser incluída no tratamento. A droga irá agir inibindo a ação dos químicos, mais especificamente no Sistema Nervoso Central (SNC), aliviando a ansiedade associada à exposição (ECOBICHON, 1996 apud REBELO, 2006).

9.2 Medidas específicas

Baseia-se principalmente na administração de atropina e pralidoxima. A atropina tem ação anticolinérgica, de efeito muscarínico, atuando como um antídoto sintomático. Deve ser administrada somente quando os sintomas muscarínicos forem evidentes, devido ao fato de não reverter os efeitos nicotínicos. É fundamental no controle

imediatamente de pacientes intoxicados, principalmente ao que necessita de suporte respiratório (HURTADO, 2005 apud REBELO, 2006).

A pralidoxima é um fármaco que libera a acetilcolinesterase para sua função normal. Sendo incapaz de reativar a acetilcolinesterase envelhecida, deve ser usada precocemente e reservada para casos de intoxicações moderadas e severas. Estudos *in vitro* sugerem que deve ser usada logo após a intoxicação, num período entre 24 à 48 horas (SUNGUR, 2001 apud REBELO, 2006).

Ambas as drogas devem ser utilizadas ao mesmo tempo no tratamento por intoxicações por organofosforados, já que atuam sinergicamente. Sendo assim, uma não substitui a outra (ECOBICHON, 1996 apud REBELO, 2006).

A alta hospitalar é indicada quando os sintomas desaparecem por no mínimo 24 horas após a última dose de atropina e os níveis das colinesterases estão em elevação (HURTADO, 2005 apud REBELO, 2006).

9.3 Medidas de controle

Considerando os riscos que os pesticidas apresentam, o ideal seria não utilizá-los. Proteções individuais e barreiras não impedem que estes produtos se espalhem pelo ambiente. Sendo assim, as medidas de controle são paliativas, sendo necessária a implantação de uma política mais efetiva com incentivo de cultivos livres de agrotóxicos (INCA, 2010).

Algumas medidas paliativas que não devem ser desprezadas:

Não comer, beber ou fumar durante o manuseio e aplicação do(s) produto(s); não desentupir bicos, orifícios e válvulas dos equipamentos com a boca. Quando aplicar os agrotóxicos, observar a direção dos ventos (aplicar contra o vento). Não aplicar os produtos na presença de ventos fortes; não aplicar os produtos nas horas mais quentes do dia; utilizar equipamentos de proteção individual (EPI), conforme indicação do produto a ser utilizado; indispensável o uso de luvas impermeáveis e botas de borracha. trocar e lavar as roupas de proteção separadamente de outras roupas não contaminadas; tomar banho imediatamente após o contato com os agrotóxicos; manter os equipamentos individuais e as embalagens de agrotóxicos adequadamente fechadas, em local trancado, fora da casa e longe do alcance de crianças e animais; não reutilizar as embalagens vazias; não queimar, enterrar ou jogar nos rios as embalagens vazias de agrotóxicos; informe-se sobre como devolvê-las em sua comunidade ou município (INCA, 2010).

10 CONCLUSÃO

O Brasil é um dos grandes produtores agrícolas no cenário mundial e para o controle de pragas, atualmente tem se utilizado grandes quantidades de produtos químicos. A utilização dos praguicidas é necessária para que se garantam produtos com maior potencial de comercialização e competitividade no mercado externo. Entretanto esta utilização deve ser racional, ou seja, deve estar dentro das normas estabelecidas pelos órgãos reguladores para que não ofereçam risco à saúde, desde o início da cadeia produtiva (trabalhadores rurais) até os consumidores finais que podem estar ingerindo estes resíduos. A classe dos OF é aquela que mais propicia casos de intoxicações, particularmente o metamidofós, isso se deve ao fato de sua alta toxicidade e facilidade de aquisição de produtos registrados para uso agrícola, veterinário ou doméstico contendo estas substâncias.

No desenvolver do trabalho podemos concluir que as fiscalizações são insuficientes e falhas apesar das leis vigentes, deixando visível a problemática do uso irregular e muitas vezes desnecessário e abusivo. Sugere-se a implantação de intervenções de atenção à saúde as pessoas expostas aos praguicidas em geral não somente ao metamidofós, através da orientação e conscientização sobre o uso adequado do EPIs, e EPCs , realização de exames periódicos de monitorização dos níveis de exposição além de desenvolvimento de políticas e campanhas educativas relacionadas ao risco de intoxicações.

11 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, P. J. de. **Intoxicação por Agrotóxicos**. São Paulo: Andrei, 2002. p. 24-26; 35-37.
- ANDEF. Associação Nacional de Defesa Vegetal. **Boas Práticas Agrícolas no Campo**. São Paulo, 2010.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Relatório de atividades de 2010**. Brasília, 2011.
- BARTH, V; BIAZON, A. Complicações decorrentes da intoxicação por organofosforados. **Revista Saúde e Biol.** Campo Mourão, v.5, p.27-33, jul./dez. 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota técnica de reavaliação toxicológica do ingrediente ativo metamidofós**. [S.l.]: FIOCRUZ, 2009.
- CALDAS, L. Q. A. **Intoxicações exógenas agudas por carbamatos e organofosforados, compostos bipirilídicos e piretróides**. Niterói, 2000, p. 43.
- CARDONA, D. M. C. **À procura de bactérias degradadoras do metamidofós**. Dissertação (Pós-graduação em Interunidades em Biotecnologia) – UPS/ Instituto Butantan/IPT: São Paulo, 2011, p. 20.
- COLASSO, C. G; DIAZ, M. B. Estudo dos aspectos toxicológicos à saúde humana em relação ao praguicida organofosforado metamidofós e sua situação regulatória no Brasil e no mundo. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, São Paulo, v. 4, n. 3, p.173-204, out./2011.
- ECOBICHON, D.J. **Toxicology - The basic science of poisons**. Ed. Mary Amdur. 5. ed., Mc Graw-Hill, 1996, 1111 p.

FIOCRUZ. **Toxicidade**. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/lab_virtual/toxicidade.html>. Acesso em: 20 novembro 2012.

GUEDES, C. D. **Avaliação da presença do inseticida metamidofós em águas superficiais da região de Sorocaba, São Paulo: uma proposta de metodologia analítica**. Dissertação (Pós-graduação em Saúde Pública). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

INCA. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). **Vigilância do Câncer relacionado com o trabalho e ao meio ambiente**. 2ª ed. rev. Atual. Rio de Janeiro, 2010.

LARINI, Lourival. **Toxicologia dos Inseticidas**. 1ª ed. São Paulo: Sarvier, 1979. Cap. 3, p. 66.

LIMA, F. J. C. et al. Inseticida organofosforado metamidofós: aspectos toxicológicos e analíticos. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, Curitiba, v. 11, p. 17-34, jan./dez. 2001.

LUNA, A; SALES, L; SILVA, R. **AGROTÓXICOS: Responsabilidade de todos (Uma abordagem da questão dentro do paradigma do desenvolvimento sustentável)**. Pernambuco: [Ca. 2000], p. 9-10.

MELO, M. C. N. **Análise das condições ocupacional-ambientais e de saúde de oleicultores expostos a pesticidas, distrito de Patrocínio de Caratinga – MG, 2006**. Dissertação (Pós graduação em Meio Ambiente e Sustentabilidade) – Centro Universitário de Caratinga, Minas Gerais, 2006.

OGA, S; CAMARGO, M. M. A; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 2ª. ed.. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 474.

OGA, S; CAMARGO, M. M. A; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 3ª. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. Cap. 5.3, p. 623-625.

PASSAGLI, Marcos. **Toxicologia Forense**. 2ª. ed. Campinas-SP: Millemium, 2009, p.235.

PINHEIRO, N. L. **Avaliação de intoxicação por organofosforados em trabalhadores rurais do cultivo do tomateiro (*Lycopersicum esculentum* Mill.), na região de Caratinga, MG, 2008**. Dissertação ((Pós graduação em Meio Ambiente e Sustentabilidade) – Centro Universitário de Caratinga, Minas Gerais, 2008.

REBELO, F. M. **Intoxicações por agrotóxicos e raticidas no Distrito Federal em 2004 e 2005**. Dissertação (Pós-graduação em Ciências da Saúde). Faculdade de Ciências da Saúde. Brasília, 2006, p. 14-17.

RIBAS, P. P; MATSUMURA, A. T. S. A química dos agrotóxicos: impacto sobre a saúde e ensino. **Revista Liberato**, Novo Hamburgo, v. 10, n. 14, p. 149-158, jul./dez. 2009.

RIBEIRO, A. C. C.; MELLA, E. A. C. Intoxicação ocupacional por organofosforados – A importância da dosagem de colinesterase. **Iniciação Científica CESUMAR**, [S.l.], v. 09, n. 02, p. 125-134, jul./dez. 2007.

SCHVARTSMAN, S. **Intoxicações agudas**. Monografias Médicas (Série “Pediatría”). Volume III. São Paulo: Sarvier, 1979, p. 368.

SILVA, A. **Levantamento Fenotípico da atividade da enzima Paraxonase em populações expostas e não expostas a pesticidas Organofosforados**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ. Rio de Janeiro: 2000, p. 16-18.

SUCEN. Superintendência de Controle de Endemias. **Segurança em controle químico de vetores**. São Paulo, 2000 – 2001. Cap. 1, parte 5, pag. 20 – 21.

VOMMARO, A. et al. **Praguicidas Organofosforados e sua toxicidade**. Monografia (Bacharel em Farmácia Generalista). Universidade Vale do Rio Doce. Governador Valadares, 2010, p. 24-25.