

# Estudo dos aspectos toxicológicos à saúde humana em relação ao praguicida organofosforado metamidofós e sua situação regulatória no Brasil e no mundo

Camilla Gomes Colasso

Farmacêutica e bioquímica, formada pela Universidade Paulista, cursando mestrado em Toxicologia pela Universidade de São Paulo (USP/FCF). Cursos de Análises Toxicológicas de fármacos/drogas de abuso pela Universidade de São Paulo – (USP/FCF); Curso de Avaliação Qualitativa de Riscos Químicos - *International Chemical Control Toolkit*, FUNDACENTRO (Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho). Conhecimentos de técnicas analíticas como HPLV/UV; GC/NPD, GC/MS, em técnicas de preparo de amostras toxicológicas; monitorização biológica de exposição ocupacional aos BTX. E-mail: [c.colasso@intertox.com.br](mailto:c.colasso@intertox.com.br)

Michelle Broglia Diaz

Farmacêutica com Habilitação na área industrial pelo Centro Universitário São Camilo em 2003 (Campus Ipiranga em São Paulo/SP). Especializada em Homeopatia pela FACIS-IBEHE em 2009 (São Paulo/SP). Técnica em Química pelo Colégio Benjamin Constant em 1998. (São Paulo/SP). Experiência profissional através de estágios e trabalhos efetivos em hospitais, clínicas, drogarias, farmácias com manipulação, consultoria em toxicologia. Estágio em produção industrial e assistência farmacêutica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. E-mail: [m.diaz@intertox.com.br](mailto:m.diaz@intertox.com.br)

## Resumo

O metamidofós é um inseticida pertencente a classe dos compostos organofosforados, segunda 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.

As prováveis vias de exposição para os seres humanos são a inalatória, dérmica e menos frequentemente a via oral. O metamidofós tem sido amplamente estudado, devido aos efeitos especiais supostamente relacionados com a exposição ao este composto, como neurotoxicidade, imunotoxicidade, toxicidade à reprodução, toxicidade ao sistema imunológico, ao sistema endócrino, entre outros. Devido a estes efeitos, o metamidofós apresenta restrições para sua utilização tanto em âmbito nacional como também internacional.

**Palavras-chave:** Metamidofós. Organofosforados. Neurotoxicidade. Imunotoxicidade. Toxicidade à Reprodução. Toxicidade ao Sistema Endócrino. Restrições.

### **Abstract**

The insecticide methamidophos is one of a class of organophosphorus compounds and it is classified as class I (extremely toxic) according to the ANVISA toxicological classification. It is used against a wide variety of insects and its use is permitted in Brazil to protect some crops such as cotton, peanuts, potatoes, beans, soybeans, tomatoes and wheat.

The probable routes of exposure for humans are by inhalation, by dermal and less frequently by the oral route. The methamidophos has been widely studied, due to its special effects supposedly associated with exposure to this compound such as neurotoxicity, immunotoxicity, reproductive toxicity, toxicity to the endocrine system, besides others. Because of such effects, methamidophos has restrictions for use nationally and also internationally.

**Keywords:** Methamidophos. Organophosphorus. Neurotoxicity. Immunotoxicity. Reproductive Toxicity. Endocrine Toxicity. Restrictions.

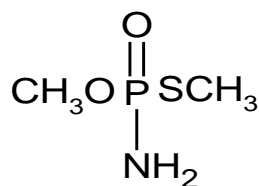
## **1. INTRODUÇÃO**

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

O metamidofós (O,S,-dimethyl phosphoramidothioate - C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>PS) (Figura 1) é um inseticida acaricida organofosforado sistêmico, com efeito residual de 10 a 12 dias, e é ainda um produto da biotransformação e degradação do ingrediente ativo acefato (ANTONIUS et al., 1994; HSDB, 2010; TREVISAN, 2002). Seu modo de ação em insetos e mamíferos é através da inibição da acetilcolinesterase (AChE), enzima importante no funcionamento do sistema nervoso, pois é essencial para a ocorrência da transmissão normal dos impulsos nervosos (ANVISA, 2011; HUSSAIN et al.,1985).

As formulações de metamidofós foram classificadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como extremamente tóxicas (Classe D), considerando-se as exposições oral, dérmica ou inalatória (IPCS, 1993). Tais formulações acham-se disponíveis comercialmente em concentrado solúvel ou solução aquosa pouco concentrada.



**Figura 1.** Estrutura química do metamidofós

O metamidofós tem peso molecular de 141,1, com ponto de fusão 44,5°C, pressão de vapor de 40 mPa, solubilidade em água 1,00E+05mg/L, solubilidade em solventes orgânicos, tais como: alcoóis, cetonas, hidrocarbonetos, éter, n-hexano, diclorometano e tolueno, coeficiente partição (octanol-água) – 0,8, em solução aquosa (pH 2) apresenta meia-vida 140h, na forma pura é sólido-cristalino com odor sulfuroso. (HSDB, 2010; IPCS, 1993)

## 2. Usos e fontes de exposição

O metamidofós tem ação acaricida-inseticida com propriedades sistêmicas. Tem-se mostrado efetivo contra uma ampla variedade de insetos, tais como: pulgão-das-inflorescências, tripés, lagarta-do-pescoço vermelho, pulgão verde, mosca-branca, percevejo-da-soja entre outros. (ANVISA, 2011).

É aplicado por meio de pulverizador, sob a forma de névoa, antes da colheita, em concentrações de 0,5 a 1,5 kg/ha (kg/hectare), e o controle de pragas é obtido num período de 7 a 21 dias. Tem uso agrícola autorizado para os seguintes cultivos: algodão, amendoim, batata, feijão, soja, tomate e trigo (ANVISA, 2011).

Portanto, considerando-se sua forma de produção e utilização, poderá haver a exposição potencial de trabalhadores, seja na fase industrial da síntese e da formulação do produto comercial, seja na fase de aplicação no campo agrícola e na colheita e, ainda, dependendo das condições da produção agrícola e sua industrialização e comercialização, a exposição dos consumidores. Para todas essas eventualidades devem estar ativamente presentes as normas de vigilância e fiscalização. (ANVISA, 2011).

### **3. Análise de risco – Avaliação da toxicidade**

#### **3.1. Toxicocinética**

As prováveis vias de exposição de seres humanos ao metamidofós são a inalação e/ou contato dérmico no local de trabalho, onde o produto é produzido ou utilizado; e através da via oral para a população em geral, pela ingestão acidental ou intencional, ou por meio do consumo de alimentos/água contaminados com resíduos do produto (LARINI, 1999).

Após ser absorvido, é facilmente distribuído por todo organismo, devido às suas características lipossolúveis, com maior afinidade pelo tecido adiposo, fígado, rins, pulmões, tireóide, pâncreas, paredes do intestino e do estômago, sistema nervoso central e musculatura (KARAMI-MOHAJERI, ABDOLLAHI, 2010; TIMCHALK, 2006).

A molécula de metamidofós apresenta sítios tanto hidrofílicos quanto hidrofóbicos, o que permite a difusão através da barreira hemato-encefálica e,

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

com facilidade, pela membrana plasmática e pela placenta (FERRER, 2003; PELKONEN et al., 2006).

A maioria dos praguicidas organofosforados é degradada rapidamente pelas reações de biotransformação. Ocorrem reações de desalquilação e dearilação oxidativa, envolvendo a coenzima NADPH, o sistema citocromo P-450 e o sistema de regeneração-NADPH como doadores de elétrons e oxigênio para gerar produtos de biotransformação polares (NIGG, KNAAK, 2000).

A hidrólise dos ésteres do ácido fosfórico e do fosfortiúico ocorre através de várias hidrolases teciduais (carboxiesterases não específicas, arilesterases, fosforilfosfatases, fosfotriesterases e carboxiamidas), amplamente encontradas em animais e vegetais, sendo a atividade altamente dependente do tipo de radical (NIGG, KNAAK, 2000).

A eliminação geralmente alcança o ápice dentro de dois dias. Uma pequena parte dos fosforados em suas formas ativas são eliminados sem modificação pela urina (ALONZO, CORRÊA, 2008; CROSSLEY, TUTASS, 1969; FAKHR et al., 1982; FAO/WHO, 2002; SAIEVA et al., 2004). A eliminação dos produtos de biotransformação ocorre principalmente pela urina (80 a 90% da dose absorvida) e, em menor quantidade, pelas fezes e pela expiração (LARINI, 1999).

### **3.1.1. Toxicodinâmica**

O metamidofós, como todos os compostos organofosforados, inibe a enzima AChE (EC 3.1.1.7) por um processo de fosforilação, resultando em acúmulo do neurotransmissor acetilcolina (ACh; substrato da AChE) nos terminais nervosos, o que produz um efeito tóxico sistêmico agudo no organismo (CARLOCK et al., 1999; LOTTI, 1995; TIMCHALK, 2001).

A ACh é o mediador químico necessário para a transmissão do impulso nervoso em todas as fibras pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo, em todas as fibras simpáticas pós-ganglionares parassimpáticas e em algumas fibras simpáticas pós-ganglionares, que inervam as glândulas sudoríparas e os vasos sanguíneos musculares (KANDEL et al., 1995a). Além disso, a ACh é o transmissor neuro-humoral do nervo motor do músculo estriado (placa

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

mioneural) e de algumas sinapses interneuronais no sistema nervoso central (LOTTI, 1995; WILSON, 2001). A transmissão do impulso nervoso requer que a ACh seja liberada no espaço intersináptico ou entre a fibra nervosa e a célula efetora. Depois, a ACh se liga a um receptor colinérgico nicotínico ou muscarínico, gerando um potencial pós-sináptico e a propagação do impulso nervoso. A seguir, a ACh é imediatamente liberada e hidrolisada pela AChE (BOSGRA et al., 2009).

A ACh une-se aos sítios aniônico e esteárico da AChE através de forças como a de *van der Waals*, dando lugar ao complexo enzima-substrato; em seguida, é liberada a colina, e a enzima fica acetilada. A enzima acetilada reage com água para regenerar a enzima, liberando ácido acético (TIMCHALK, 2006).

As colinesterases pertencem ao grupo das enzimas  $\beta$ -esterases, que reagem com os compostos organofosforados e outros, ficando firmemente e, em alguns casos, irreversivelmente fosforiladas e, portanto, inibidas para seu papel fisiológico. Alguns fatores podem interferir na atividade das colinesterases, tais como doenças hepáticas, alterações fisiológicas (idade, gestação, entre outros), iatrogenia, inibição tóxica e variações genéticas (TIMCHALK, 2006; GOODALL; 2006).

As duas enzimas colinesterásicas importantes são a AChE (colinesterase verdadeira), encontrada no tecido nervoso, junção neuromuscular e glóbulos vermelhos; e BuChE (butirilcolinesterase – pseudocolinesterase), encontrada principalmente no plasma, fígado, pâncreas, mucosa intestinal e na substância branca do sistema nervoso central. (ALONZO, CORREA, 2008).

A AChE tem dois sítios ativos: um sítio aniônico e um sítio esterásico. Os organofosforados se unem somente no sítio esterásico, no qual o fósforo forma uma ligação covalente e estável, dando lugar ao ácido éster fosfórico (enzima fosforilada). Na presença de alguns inibidores, este ácido é hidrolisado lentamente, podendo durar dias ou semanas. Com outros compostos, a reação de esterificação é praticamente irreversível, podendo durar meses, sendo condicionada pelo tempo requerido para a síntese de novas moléculas de AChE. (ALONZO, CORREA, 2008)

- **Exposição aguda**

A Tabela 1 ilustra os estudos referentes à exposição aguda ao metamidofós.

Tabela 1. Toxicidade aguda para metamidofós

Toxicidade aguda				
Espécie estudada	Sexo	Vias de administração	CL <sub>50</sub> e DL <sub>50</sub>	Referência
CAMUNDONGO	Macho	Oral	23 mg/kg pc	MIHAIL, 1981
	Fêmea		16 mg/kg pc	CAVALLI, 1968
	Macho		12 mg/kg pc	GUO et al, 1986
	Fêmea		11 mg/kg pc	
RATO	Macho	Oral	16 mg/kg pc	FLUCKE, 1990
	Macho	Inalação (4hr)	63 mg/m <sup>3</sup> ar	SANGHA, 1984
	Fêmea		77 mg/m <sup>3</sup> ar	
COELHO	Macho	Dérmico	120 mg/kg pc	HIXSON, 1980
	Fêmea		69 mg/kg pc	
GALINHA	Fêmea	Oral	30 mg/kg pc	KRUCKENBERG et al, 1979

Adaptado: FAO, 2002

Os principais sinais e sintomas da intoxicação aguda por metamidofós são: sensação de fadiga, dores de cabeça, visão borrada, fraqueza, confusão mental, vômitos, dores abdominais, transpiração e salivação excessivas, constrição das pupilas. Pode ocorrer dificuldade para respirar, devido à congestão pulmonar e à fraqueza dos músculos diafragmáticos. Arritmias e falência cardíaca já foram reportadas. Na intoxicação severa podem ocorrer espasmos musculares, inconsciência e convulsões. A insuficiência respiratória poderá evoluir para parada respiratória, levando ao óbito (O'MALLEY, 1997; RUSYNIAK, NAÑAGAS, 2004).

- **Exposição subcrônica**

ZAYED et al. (1984) realizaram um estudo para avaliar a toxicidade subcrônica do metamidofós em camundongos, administrando o mesmo na dieta

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.



(oral) em doses de 0, 0,25; 50 e 100 ppm durante 2 semanas com 4 grupos de animais (20 de cada sexo), os resultados mostraram diminuição de peso em todos os animais, início de tremores na dose 100 ppm; inibição dose-dependente de colinesterase plasmática e eritrocitária; a atividade da colinesterase eritrocitária foi recuperada mais vagarosamente que no plasma e não foi completada em 2 semanas.

CALORE et al. (2007) realizaram um estudo em ratos machos (3 grupos de 6 machos) com administração enteral de 0; 2,5 e 5 mg/kg pc/semana, durante 12 semanas e observaram hipertrofia dos cardiomiócitos, confirmada pelo aumento de seu diâmetro (análise morfométrica); diminuição da atividade plasmática colinesterásica após 24h da primeira administração; sintomas de intoxicação, como, tremores e fasciculações após a primeira administração da dose de 5 mg/kg pc.

CHRISTENSON (1991), em um estudo com ratos machos e fêmeas através da administração pela dieta (oral) de metamidofós nas doses de 0; 0,5; 1; 2 e 4 ppm equivalente a 0; 0,03; 0,07; 0,13 e 0,24 mg/kg/pc/dia durante 56 dias, obtiveram resultados mostrando que não houve efeitos no peso corpóreo dos animais e nem referente ao consumo de alimento; mas ocorreu diminuição estatisticamente significativa da atividade da colinesterase (> 20%) em ambos os sexos; no NOAEL 2 ppm = 0,13 mg/kg por dia ocorreu inibição da atividade colinesterásica, tanto nervosa como eritrocitária.

Estudos realizados por HAYES (1984c) com cães da raça *beagle* (4 grupos de 6 machos e 6 fêmeas), através da administração de metamidofós pela dieta (oral) nas doses de 0; 2; 8 e 32 ppm, equivalentes a 0; 0,06; 0,24 e 0,96 mg/kg/pc/dia durante 1 ano, revelaram uma diminuição da atividade colinesterásica eritrocitária, plasmática e nervosa para machos ( $\geq 8$  ppm); para fêmeas ocorreu diminuição da atividade colinesterásica eritrocitária e nervosa ( $\geq 8$  ppm); nas doses de 32 ppm ocorreu inibição da atividade colinesterásica eritrocitária (84-87%) e nervosa (66-71%) em ambos os sexos; no NOAEL de 2ppm = 0,06 mg/kg pc/dia observou-se inibição da atividade colinesterásica nervosa e eritrocitária.



- **Exposição crônica**

HAYES (1984b) realizou um estudo para avaliar a toxicidade crônica do metamidofós, o em camundongos, 4 grupos com 50 machos e 4 grupos com 50 fêmeas, com administração na dieta (oral) de metamidofós nas seguintes concentrações: 0; 1; 5 e 25 ppm, equivalentes a 0; 0,14; 0,67 e 3,5 mg/kg pc/dia para machos e 0; 0,18; 0,78 e 4 mg/kg pc/dia para fêmeas, durante 106 semanas. Os resultados demonstraram uma diminuição no consumo de alimentos e diminuição no ganho de peso (machos e fêmeas a 25 ppm); aumento do peso relativo das glândula adrenais, coração, rins e pulmões (fêmeas a 25 ppm); aumento do peso relativo do cérebro (ambos os sexos a 25 ppm); neoplasmas (similares com relação ao tipo, localização, tempo de início, incidência nos controles e nos animais tratados).

Em ratos, o estudo também realizado por HAYES (1984a) com 5 grupos de 50 machos e 5 grupos de 50 fêmeas, através da administração de metamidofós na dieta (oral) nas seguintes concentrações: 0; 2; 6; 18 e 54 ppm, equivalentes a 0; 0,1; 0,29; 0,85 e 2,9 mg/kg pc/dia para machos e 0; 0,12; 0,35; 1,1 e 3,4 mg/kg pc/dia para fêmeas, durante 2 anos, indicou alterações na coloração da urina, fezes amolecidas e lesões na pele (na cauda) – machos e fêmeas na dose de 18 a 54 ppm; diminuição do ganho de peso corpóreo (machos a 18 e 54 ppm e fêmeas a 54 ppm); aumento do peso relativo cerebral (machos e fêmeas a 54 ppm); neoplasmas (similares no tipo, localização, tempo de início, incidência nos controles e animais tratados); atividade da colinesterase inibida por tratamento de forma dose-relacionada (ambos os sexos); fraca a moderada inibição da atividade colinesterásica 31-39% (cerebral), eritrocitária (32-36%) e plasmática (26-47%) com dose de 6 ppm; inibição moderada da atividade colinesterásica cerebral (64%), eritrocitária (65-68%) e plasmática (70%) na dose de 18 ppm; na dose mais elevada, 54 ppm, houve uma marcante inibição da atividade colinesterásica cerebral (75-79%), eritrocitária (75-81%) e plasmática (91%).

### **3.2. Efeitos Especiais**

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

### 3.2.1. Neurotoxicidade

Os organofosforados inibem a enzima AChE, o que impede a degradação do neurotransmissor ACh nas terminações nervosas. O acúmulo de ACh promove a síndrome aguda colinérgica, pois a neurotransmissão é contínua, o que gera sintomas nicotínicos e muscarínicos (HSIEH et al. 2001; KANDEL et al., 1995b; KEIFER, FIRESTONE, 2007).

A toxicidade para o sistema nervoso central (SNC) inclui ansiedade, inquietação, ataxia, convulsões, depressão respiratória e coma, podendo levar à morte (JOKANOVIC, 2009; PAJOUMAND et al., 2004; PETER et al., 2006; SUNGUR, GÜVEN, 2001). A minoria dos pacientes, após 1 a 4 dias da intoxicação, apresenta manifestações neurológicas atípicas, como paralisia dos músculos proximais dos membros, músculos flexores do pescoço, músculos respiratórios e vários nervos craniais motores, o que é chamado síndrome intermediária (AARON, 2008; KARALLIEDDE et al., 2006; SENANAYAKE, KARALLIDDE, 1987; YANG, DENG, 2007). Em torno de 2 a 3 semanas após a intoxicação, pode surgir neuropatia periférica tardia, que começa com formigamento e dor nos membros inferiores e pode progredir para paralisia (LOTTI, MORETTO, 2005; SENANAYAKE, JOHNSON, 1982).

Atualmente há diversos estudos referentes à neurotoxicidade induzida pelos compostos organofosforados e pelo metamidofós:

GUBERT et al. (2011) realizaram estudo *in vitro* com cortes cerebrais do hipocampo e *striatum* de ratos, adicionando concentrações de 0,05; 0,1; 0,5 e 1  $\mu$ M de metamidofós ao meio de cultura durante 5 a 15 min. Não houve inibição da AChE. Sinais foram observados nos neurotransmissores glutamato e GABA, que apresentaram alterações na captação sináptica. Outro estudo *in vitro* conduzido por KELLNER et al. (2000) com células cerebrais e de fígado de embriões de galinhas, adicionando metamidofós (técnico e analítico) ao meio de cultura em concentrações de 1 a 5 mM, mostrou que o metamidofós analítico (ambas as doses) produziu 59% de inibição total da NET e 5% de envelhecimento da enzima;

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

o metamidofós técnico provocou 60% de inibição total da NET e 11% de envelhecimento da enzima; estas avaliações foram realizadas após 30 a 60 min.

Nos estudos *in vivo*, KALKAN et al. (2009) realizaram ensaios com ratos através da administração de 20 mg/kg por via oral (dose única) e foram observados sintomas colinérgicos, como alterações na mastigação, salivação excessiva, convulsões e desconforto respiratório, alterações necróticas no músculo diafragmático e aumento da TBARS (substância reativa ao ácido tiobarbitúrico, utilizada para avaliação enzimática antioxidante cerebral). Ensaios realizados pela FAO/WHO (2002) em galinhas, com a administração de 400 mg/kg pc por via oral (dose única), apontaram o desenvolvimento de neuropatia tardia. QUISTAD et al (2001)

Estudos para avaliação da neurotoxicidade subcrônica para o metamidofós também estão bem descritos na literatura. KORBERS et al. (2010) realizaram um estudo com cobaias através da administração oral pela água de consumo, em concentrações de 0; 0,3 e 3,0  $\square$ g/mL/dia durante 7 dias, e os sinais clínicos apresentados foram: alterações morfológicas cocleares, com lesões nas três espiras analisadas (cóclea, sáculo e utrículo), bem como alterações ciliares de sáculo e utrículo, intensificadas de acordo com a dosagem recebida. Num estudo conduzido por LIMA et al. (2009), com camundongos, foi administrado metamidofós por 29 dias através da água de consumo em concentrações de 0; 1,31 e 5,25  $\square$ g/mL/dia, observou-se redução cerebral da AChE, e aparecimento de comportamento depressivo.

PELEGRINO et al. (2006) conduziram pesquisa com ratos pela administração enteral, por 2 meses, de metamidofós em concentrações de 0; 2,5 e 5,0 mg/kg pc/semana, e observaram atrofia da camada molecular do córtex parietal na dose de 5,0 mg/kg; porém, a atrofia não foi acompanhada por perda neuronal nas camadas corticais piramidais interna e externa, e no núcleo caudado; sintomas de intoxicação, como tremores e fasciculações, após a administração da dose de 5,0 mg/kg também foram constatados. ZHAO et al. (2005), em um estudo realizado com galinhas, com administração subcutânea de 30 mg/kg/dia de metamidofós durante 15 dias, observaram que os animais

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

desenvolveram neuropatia tardia e alterações nos neurofilamentos do nervo ciático.

### 3.2.2. Genotoxicidade

A genotoxicidade diz respeito aos efeitos deletérios de agentes químicos e físicos sobre o material genético (DNA) e sobre os processos genéticos das células vivas (BOLOGNESI, 2003). Esses efeitos podem ser avaliados diretamente por meio da interação dos agentes com o DNA ou, indiretamente, através da avaliação de reparo de DNA, produção de mutações genéticas ou alterações cromossômicas (ERGENE et al., 2007; PRESTON, HOFFMANN, 2008; REMOR et al., 2009).

Consoante o *Integrated Risk Information System* (IRIS), da USEPA - 2011 (*United States Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System*), o metamidofós ainda não foi submetido a uma avaliação completa referente ao possível potencial carcinogênico humano.

Quanto à IARC (*The International Agency for Research on Cancer*), que pertence à estrutura da Organização Mundial da Saúde, de acordo com as monografias apresentadas até 2011, o metamidofós não passou ainda por processo de avaliação do potencial carcinogênico.

Diversos estudos são descritos na literatura. HERBOLD, FAO/WHO (2002) conduziu um estudo *in vitro* para verificar a mutação reversa em *S. typhimurium*, com adição de várias concentrações de metamidofós na placa, mas não observou mutação no organismo. O mesmo foi revelado por estudo desenvolvido por MACHADO, FAO/WHO (2002).

Estudos *in vitro* realizados por BIGGER, SINGLER, WHO/FAO (2002) com células de ovário de hamster para verificar o ponto de mutação nas mesmas também não foi identificado. Outros estudos para a determinação de aberração cromossômica em células de ovário de hamster também foram considerados negativos (MUERLI, WHO/FAO 2002).

AMER, SAYED, WHO/FAO (2002) conduziram estudos *in vivo* com camundongos machos e fêmeas para verificar a formação de micronúcleos em

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

células da medula óssea, através da administração de metamidofós intraperitoneal em concentrações 0; 4,5 e 6 mg/kg pc/dia; por via oral em concentrações de 0; 50 e 100 ppm na dieta, equivalentes a: 0; 7,5 e 15 mg/kg pc; e por via dérmica em concentrações de 0; 12 e 24 mg/kg pc por duas semanas e verificaram que o metamidofós induziu a formação de micronúcleos nas células. Porém, outros dois estudos realizados por HERBOLD, WHO/FAO (2002), também com células de camundongos machos e fêmeas para verificação da formação de micronúcleos em células da medula óssea, indicaram resultados negativos.

### 3.2.3. Mutagenicidade

O termo mutagenicidade refere-se à propriedade que as substâncias químicas apresentam de provocar alterações ou modificações no material genético das células, de modo que estas sejam transmitidas para as novas células durante a divisão. Dependendo da célula afetada, as mutações podem acarretar desde a inviabilidade de desenvolvimento da célula-ovo, passando pela morte do embrião ou feto, até o desenvolvimento de anormalidades congênitas (BOLOGNESI et al., 2011; SANTELLI, 2003). A Tabela 2 traz uma série de estudos referente à mutagenicidade desse composto.

Tabela 2. Mutagenicidade do metamidofós

Teste	Tipo de teste	Resultado	Referência
<i>Mutação de genes</i>			
<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 100, TA 98, TA 97a, TA 1535)	<i>In vitro</i>	Controverso	VARGAS; TOLEDO 1994
<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 97a, TA 98, TA 100 e TA 102)	<i>In vitro</i>	negativo	VARGAS; RODRIGUES, 1994
<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 97a, TA 98, TA100 e TA 102)	<i>In vitro</i>	negativo	VEIGA, 1994
<i>Salmonella</i> /microsomo. S9	<i>In vitro</i>	negativo	HERBOLD, 1994
Células CHO/HGPRT	<i>In vitro</i>	negativo	BIGGER; SIGLER, 1993
Células CHO/HGPRT	<i>In vitro</i>	negativo	HARBELL; JACOBSON-KRAM, 1990
<i>Salmonella</i> /microsomo. S9	<i>In vitro</i>	negativo	MACHADO <i>et al.</i> , 1982
<i>Ensaio citogenéticos</i>			
Micronúcleo e aberrações	<i>In vivo</i>	positivo	KARABAY; OGUS, 2005

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

cromossômicas em Ratos Wistar			
Micronúcleo de camundongos	<i>In vivo</i>	negativo	HERBOLD, 1996
Micronúcleo de camundongos	<i>In vivo</i>	negativo	VARGAS, 1994
Micronúcleo em camundongo	<i>In vivo</i>	negativo	VARGAS <i>et al.</i> , 1994
Micronúcleo em camundongo	<i>In vivo</i>	negativo	VEIGA, 1994
Células CHO/ aberrações cromossômicas. S9	<i>In vitro</i>	positivo	HEMALATHA, 1990
Metáfase e aberração cromossômica			
cultura de cél. de rato e medula óssea	<i>In vivo e in vitro</i>	positivo	AMER; SAYED, 1987
Mutações dominantes letais em camundongos	<i>In vivo</i>	negativo	EINSENLORD <i>et al.</i> , 1984
Medula óssea de camundongos	<i>In vivo</i>	negativo	ESBER, 1983 <sup>b</sup>
Micronúcleo de camundongos	<i>In vivo</i>	negativo	HERBOLD, 1981 <sup>c</sup>
Mutações dominantes letais em camundongos	<i>In vivo</i>	negativo	HERBOLD, 1980 <sup>b</sup>
<b>Danos ao DNA/Reparos</b>			
Hepatócitos de ratos, UDS –S9	<i>In vitro</i>	negativo	CURREN, 1988 <sup>c</sup>
E. coli, reparo de DNA .S9	<i>In vitro</i>	negativo	HERBOLD, 1983 <sup>b</sup>

Fonte: FAO/WHO, 2002

### 3.2.4. Oncogenicidade

Consoante o *Integrated Risk Information System* (IRIS) da USEPA - 2011 (*United States Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System*), o metamidofós ainda não foi submetido a uma avaliação completa referente ao possível potencial carcinogênico humano.

Quanto à IARC (*The International Agency for Research on Câncer*), , de acordo com as monografias apresentadas até 2011, o metamidofós não passou ainda por processo de avaliação do potencial carcinogênico.

### 3.2.5. Toxicidade à reprodução

A toxicidade à reprodução verifica os danos que podem ocorrer em organismos durante seu desenvolvimento, provenientes de alguma exposição a substâncias químicas antes da concepção (exposição de progenitores), entre a concepção e o nascimento, e ainda nos sistemas reprodutores masculinos e femininos (BARROS, DAVINO, 2003; PÉREZ-HERRERA *et al.*, 2008).

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

Há diversos estudos relatando toxicidade à reprodução provocada pelo metamidofós. Por exemplo, CASTRO; CHIORATO (2007) realizaram um estudo com ratos fêmeas para verificar como a exposição maternal afeta a amamentação. Neste estudo administraram-se, via intraperitoneal, de 1 a 4 mg/kg em animais na fase de amamentação, e observou-se que a exposição maternal ao metamidofós interfere na mesma. BURRUEL et al. (2000), conduziram um estudo com camundongos adultos com administração intraperitoneal de metamidofós nas seguintes concentrações: 0,5; 3,75; 5 e 7,5 mg/kg e observaram alterações na fertilidade e desenvolvimento embrionário. EIGENBERG et al. (1998) fizeram estudo com ratos machos e fêmeas, administrando metamidofós na dieta em concentrações diferentes para machos e fêmeas. Ocorreu cruzamento e os filhotes foram tratados com metamidofós. Observou-se que o praguicida provocou toxicidade em multigerações.

WANG, HUANG, FAO/WHO (2002) realizaram estudos com camundongos fêmeas, administrando metamidofós na dieta do 16º dia de gestação até o 21º dia de lactação e observou-se que o composto é tóxico para o desenvolvimento. Estudos conduzidos por HANAFY et al. (1986) com ratos fêmeas, HIXSON (1984b), com ratos fêmeas e MACHEMER (1979), com coelhas, também revelaram que o metamidofós provoca toxicidade no desenvolvimento.

### **3.2.6. Toxicidade ao sistema endócrino**

As glândulas endócrinas são grupos de células que sintetizam, armazenam e liberam suas secreções diretamente na corrente sanguínea. Elas sinalizam dispositivos localizados no fluido extracelular e são capazes de responder a mudanças no ambiente interno e externo para coordenar uma multiplicidade de atividades que mantêm a homeostase (CAPEN, 2007).

O aumento do número de agentes químicos ambientais, incluindo praguicidas, tem a propriedade de produzir disrupção endócrina através de vários mecanismos. Essas substâncias podem afetar a secreção de hormônios de glândulas endócrinas e a taxa de eliminação de hormônio no corpo (DOKKI, GISA, 2004).

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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*, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.



Estudos feitos por SATAR et al. (2008; 2005) com ratos machos adultos, com administração de 30 mg/kg por gavagem, demonstraram que o composto provoca alterações ultraestruturais da tireóide e diminuição de T3, T4 e TSH.

SPASSOVA et al. (2000) administraram 5 mg/kg de metamidofós em ratos por injeção intraperitoneal e observaram redução na circulação sanguínea e da concentração de aminoácidos. Após 60 minutos da injeção, os níveis séricos de corticosterona e aldosterona aumentaram e a concentração plasmática de hormônio adrenocorticotrófico elevou-se.

HEYES et al., WHO,FAO (2002) realizaram um estudo com cães da raça beagle através da administração de 2,8 a 32 ppm e observaram alterações macroscópicas, como cistos e aumento da tireóide e do útero, aumento do peso absoluto e relativo da tireóide e da pituitária.

### **3.2.7. Toxicidade ao sistema imunológico**

Os potenciais efeitos dos praguicidas no sistema imunológico não estão bem caracterizados. Apenas alguns organofosforados têm sido sistematicamente investigados quanto a seu potencial imunotóxico (BATTAGLIA et al., 2010; GALLOWAY, HANDY, 2003; HERMANOWICZ, KOSSMAN, 1984; KOVTYUKH, 1995; NEWCOMBE, 1992; REPETTO, BALIGA, 1996; RODGERS et al., 1985a; QING, 2007; VOCCIA et al., 1999)

O sistema imunológico é importante para a defesa do organismo contra uma variedade de compostos químicos e é necessário para garantir o bem-estar e até mesmo a sobrevivência de organismos hospedeiros. No entanto, o sistema imunológico é complexo, é regulado por várias etapas e pode ser influenciado por outros sistemas do corpo (SHARMA, 2006).

Para verificar o potencial efeito do metamidofós ao sistema imunológico TIEFENBACH et al. (1990) realizaram um estudo *in vitro* com células do timo e do baço de camundongos e com linfócitos do sangue periférico de doadores do sexo masculino. As células foram tratadas com concentrações de  $10^{-7}$  a  $10^{-3}$  mol/L de metamidofós, e observou-se que a viabilidade das células não sofreu alterações,

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

porém, ocorreu diminuição da proliferação de linfócitos T para a formação de anticorpos. O autor conduziu um outro estudo *in vivo*, em 1990, com camundongos machos, através da administração intraperitoneal de 0,6; 1,2 e 6 mg/kg pc de metamidofós, e com ratos através de adrenalectomia após a administração de uma dose única intraperitoneal de metamidofós na concentração de 1,2 mg/kg pc. Observou-se nos camundongos que as doses de 1,2 e 6 mg/kg pc inibiram de forma elevada a atividade da colinesterase tanto no plasma como no cérebro, assim induzindo uma série de efeitos imunológicos, tais como: diminuição no número de linfócitos e monócitos; aumento no número de granulócitos neutrófilos; diminuição do peso e número de linfócitos no baço e timo; aumento da proliferação celular no timo; aumento da proliferação de células da medula óssea e diminuição na formação de anticorpos; concentrações de cortisol, glicose e atividade da tirosina transaminase foram afetadas. Nos ratos que sofreram adrenalectomia não ocorreu nenhum efeito imunossupressor após a administração do metamidofós.

#### **4. Situação regulatória para produção, comercialização e utilização do metamidofós no Brasil e para outros países relacionados à Convenção de *Rotterdam***

O metamidofós é aprovado para uso como praguicida em muitos países. Os usos específicos, limitações e precauções estão apresentados em documentos regulatórios nacionais.

No Brasil, o praguicida só poderá ser utilizado até 30 de junho de 2012. É o que determina a Resolução RDC 01/2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2011).

De acordo com tal Resolução, a retirada do produto no mercado brasileiro será realizada de maneira programada, seguindo o seguinte cronograma: (i) as empresas só poderão produzir praguicidas com o ingrediente ativo metamidofós com base nos históricos quantitativos de comercialização de anos anteriores de cada empresa e com base nos estoques já existentes no país de matérias-primas,

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

produtos técnicos e formulados; (ii) a comercialização destes produtos só poderá ser feita até 31 de dezembro de 2011 e a utilização, até 30 de junho de 2012.

De imediato, não serão autorizados novos registros de praguicidas à base de metamidofós, bem como não serão autorizadas novas importações do praguicida pelo Brasil. As deliberações finais e recomendações para retirada do metamidofós foram discutidas na Comissão de Reavaliação da qual também fizeram parte a FIOCRUZ, o Ministério da Agricultura e o Instituto Brasileiro de Meio Ambiente (IBAMA, 2009).

Após o cancelamento da comercialização e utilização, as empresas fabricantes do praguicida deverão recolher os estoques remanescentes em distribuidores e em poder dos agricultores, no prazo máximo de 30 dias, a partir do vencimento dos respectivos prazos. Além disso, essas empresas deverão controlar a quantidade do produto em todos os estabelecimentos comerciais e de produtores que adquirirem metamidofós, apresentando semestralmente este controle à ANVISA.

A Convenção de Rotterdam sobre Consentimento Prévio Informado (PIC) é um tratado global que entrou em vigor em fevereiro de 2004. É projetado para proteger a saúde pública e o meio ambiente, promovendo a tomada de decisão informada por países importadores em relação aos produtos que foram proibidos ou severamente restringido por pelo menos dois outros membros (países) da Convenção. Não é um mecanismo para proibir o comércio mundial ou o uso de produtos químicos específicos, mas, para controlar seu comércio. Não é um substituto para os regimes de regulação em nível nacional nos países em desenvolvimento, ou onde a eficácia da regulamentação para controle é rudimentar. O PIC deve permanecer centrado na problemática de produtos químicos comercializados internacionalmente e não deve ser usado para criar controles desnecessários, principalmente com relação a praguicidas.

Para a inclusão de determinada substância na lista do PIC é necessária formulações que excederem 600g i.a./L, pois, apresentam classificação de periculosidade aguda e grande risco de impacto sobre a saúde humana. A Convenção requer que os membros-exportadores honrem com as decisões dos

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

membros-importadores. Ela formaliza os princípios voluntários estabelecidos no Código Internacional de Conduta.(PIC, 2010)

Cada Parte designará uma ou mais autoridades nacionais que serão autorizadas a agir em seu nome no desempenho das funções administrativas exigidas pela Convenção.

Cada parte deverá, no máximo até a data de entrada em vigor da Convenção, notificar o nome e endereço da(s) referida(s) autoridade(s) ao Secretariado. Cada Parte deverá notificar ao Secretariado, imediatamente, qualquer alteração no nome e endereço dessa (s) autoridade(s).

No Brasil as autoridades nacionais designadas a prover informações ao Secretariado da Convenção são:

- Ministério das Relações Exteriores – Divisão de Política Ambiental e Desenvolvimento Sustentável.
- Ministério das Relações Exteriores (MRE) – Divisão de Política Ambiental e Desenvolvimento Sustentável (DPAD).
- Ministério do Meio Ambiente - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA).
- Ministério do Meio Ambiente - Departamento de Qualidade Ambiental Industrial Secretaria de Mudanças Climáticas e Qualidade Ambiental

Na XXXIII Circular PIC, de junho de 2011, as informações referentes ao metamidofós no Brasil dizem que a decisão final sobre sua importação está publicada desde 12/2004. As condições permitidas para a importação são somente para uso em praguicidas, como produtos técnicos (ingrediente ativo, registrados após a avaliação de eficácia), bem como formulações à base de ingrediente ativo, registrados após a avaliação de eficácia agrônômica e efeitos toxicológicos e ecotoxicológicos pelos órgãos representativos das áreas de saúde, agricultura e meio ambiente. Não existem formulações contendo produtos registrados com mais de 600g/L de ingrediente ativo. Medidas legislativas ou administrativas pertinentes são apresentadas na Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, e Decreto nº4.074, de 04 de janeiro de 2002, que dizem que praguicidas e seus compostos

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

precisam ser registrados pela Autoridade Federal antes de ser produzidos, exportados, comercializados, importados ou utilizados.

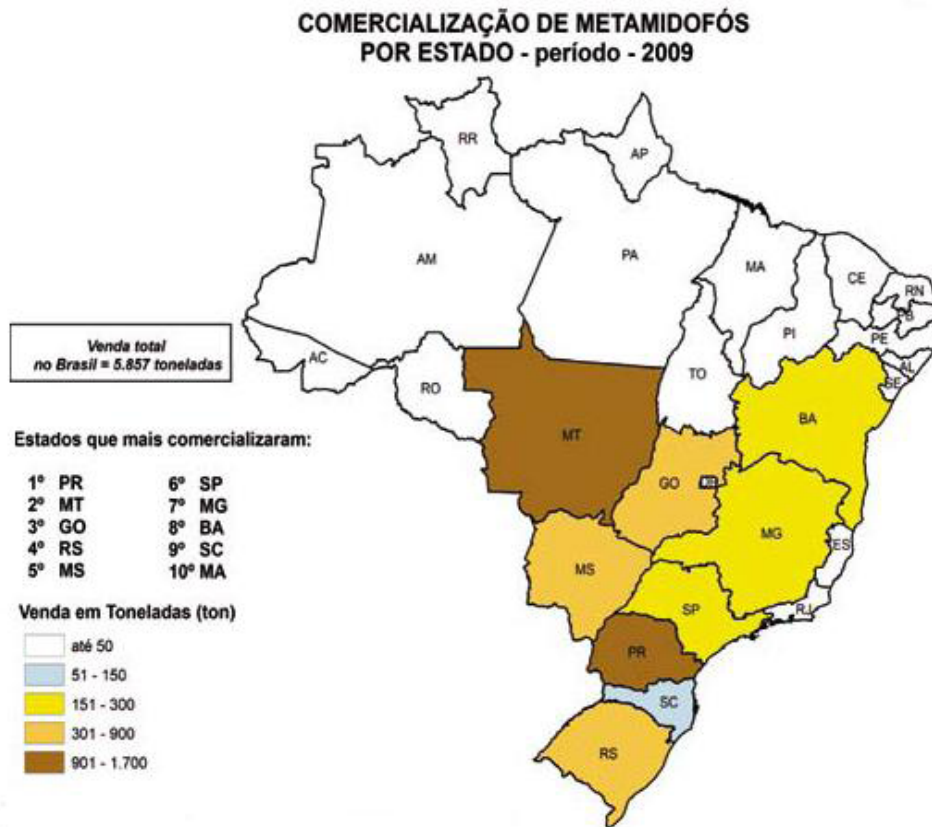


Figura 2. Comercialização de metamidofós por estados brasileiros (Fonte: IBAMA, 2009)

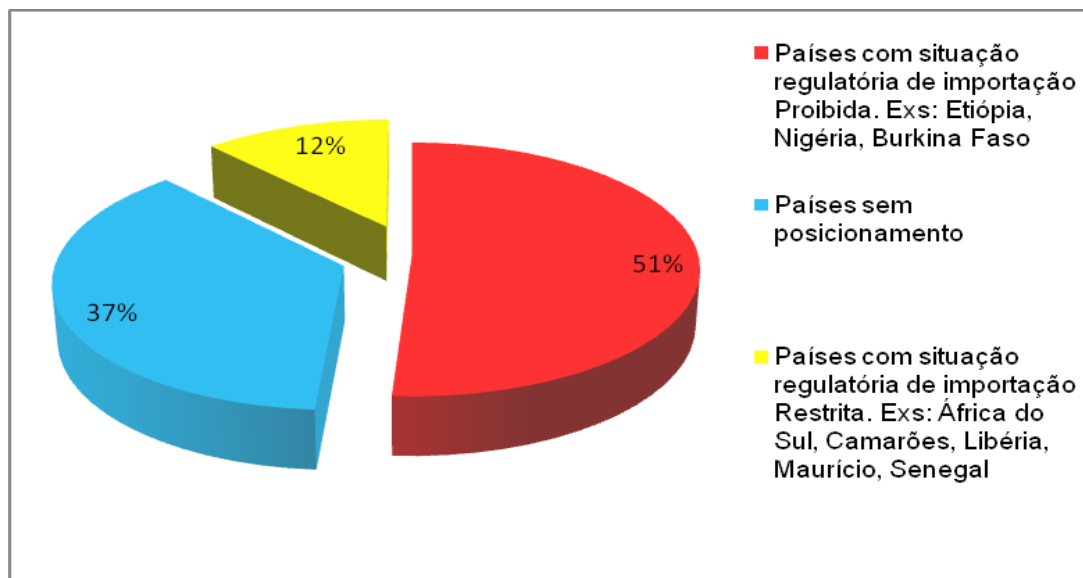
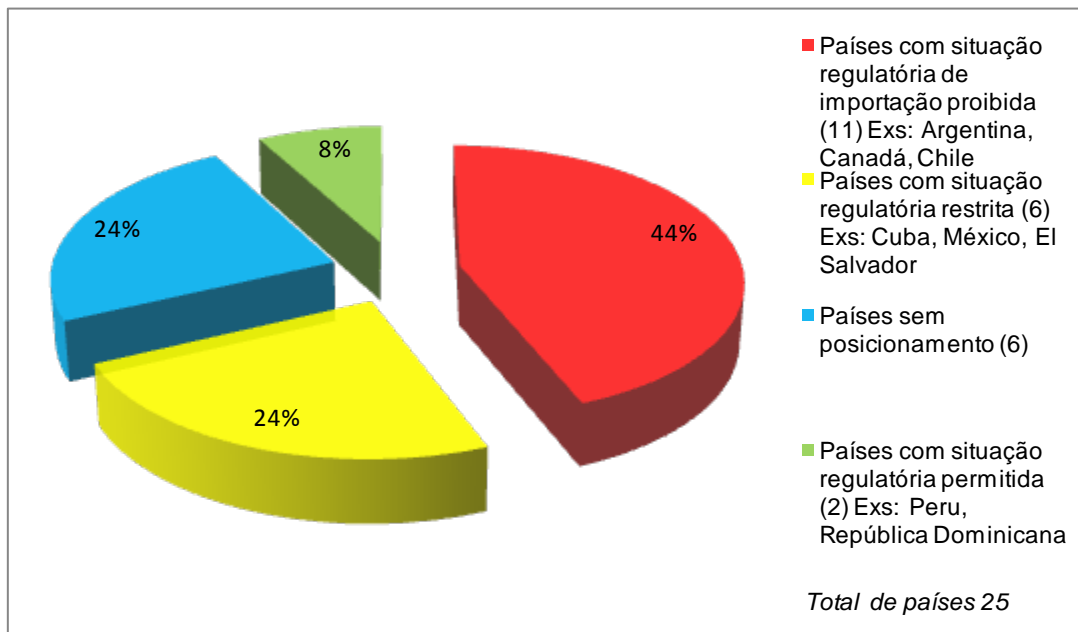
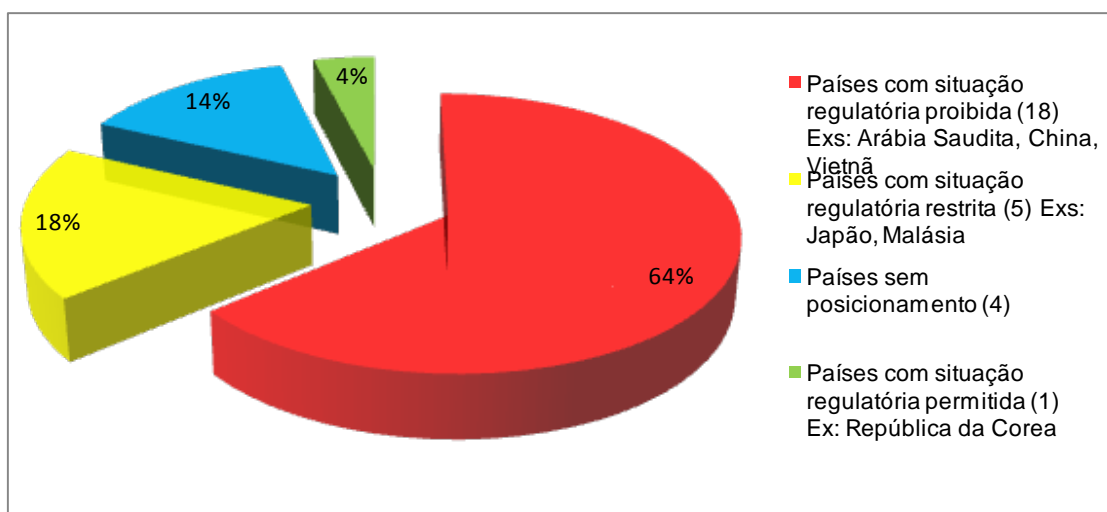


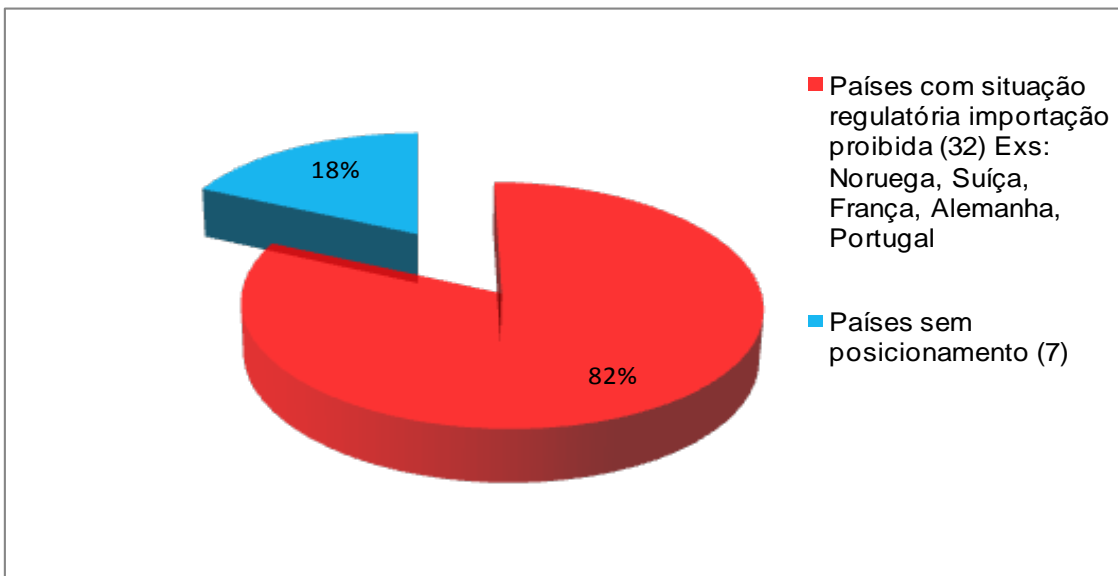
Figura 3. Situação regulatória para importação do metamidofós no continente africano segundo o PIC Circular XXXII - Dezembro 2010



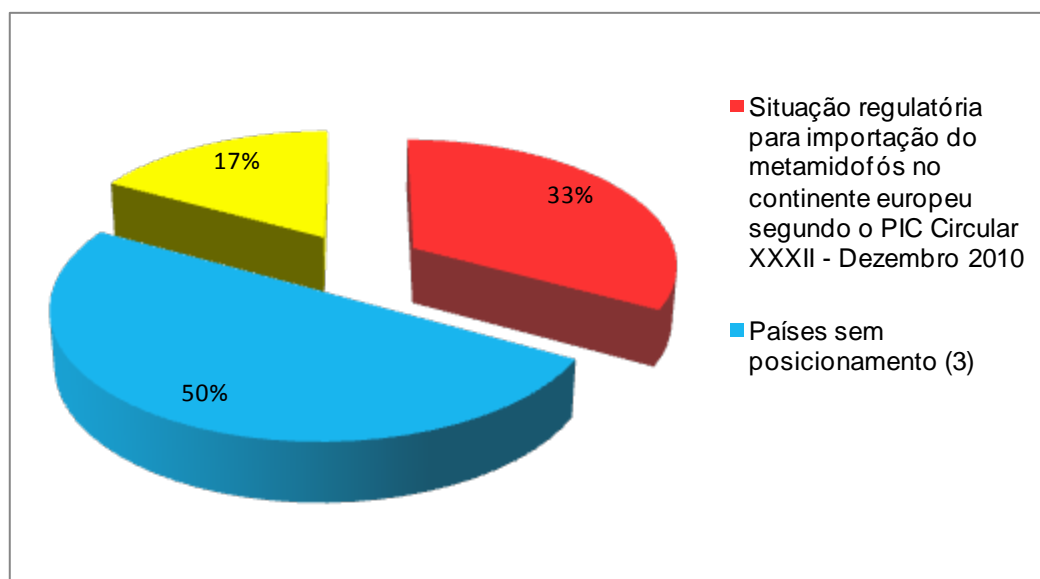
**Figura 4.** Situação regulatória para importação do metamidofós no continente americano segundo o PIC Circular XXXII - Dezembro 2010



**Figura 5.** Situação regulatória para importação do metamidofós no continente asiático segundo o PIC Circular XXXII - Dezembro 2010



**Figura 6.** Situação regulatória para importação do metamidofós no continente europeu segundo o PIC Circular XXXII - Dezembro 2010



**Figura 7.** Situação regulatória para importação do metamidofós na Oceania segundo o PIC Circular XXXII - Dezembro 2010

Tabela 3. Países sem posicionamento em relação ao PIC

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.



Continentes	Países/data de notificação
África	Benin (06/2004); Botswana (06/2008); República Democrática do Congo (12/2005); Congo (12/2006); Djibouti (06/2005); Guiné Equatorial (06/2004); Gabão (06/2004); Georgia (06/2007); Lesoto (12/2008); Madagascar (06/2005); Moçambique (12/2010); Namíbia (12/2005); Somália (12/2010); Togo (12/2004); Uganda (12/2008).
América	Antigua e Barbuda (12/2010); Bolívia (06/2004); Colômbia (06/2009); Dominica (06/2006); Guatemala (12/2010); Paraguai (06/2004).
Ásia	Antigua e Barbuda (12/2010); Bolívia (06/2004); Colômbia (06/2009); Dominica (06/2006); Guatemala (12/2010); Paraguai (06/2004).
Europa	Albânia (12/2010); Bósnia e Herzegovina (12/2007); Croácia (06/2008); Macedônia (12/2010); Moldova (06/2005); Sérvia (12/2009); Ucrânia (06/2004).
Oceania	Ilhas Cook (12/2004); Ilhas Marshall (06/2004); Tonga (12/2010).

\* Fonte: ROTTERDAM CONVENTION: PIC CIRCULAR XXXII – Dezembro 2010

## REFERÊNCIAS

AARON, C. K. Organophosphate poisoning-induced intermediate syndrome: can electrophysiological changes help predict outcome? **PLoS Medicine**, v. 5, n. 7, p. 154, 2008.

ALONZO, H.G.A.; CORREA, C.L. Praguicidas. In: OGA, S. **Fundamentos da toxicologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2008. cap. 5.3.

ANTONIOUS, G. F.; SNYDER, J. C. Residues and half-lives of acephate, methamidophos, and pirimiphos-methyl in leaves and fruit of greenhouse-grown tomatoes. **Bulletin of Environmental Contaminants and Toxicology**, v. 52, p.141-148, 1994.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Gerência geral de toxicologia**. Nota técnica reavaliação toxicológica do ingrediente ativo metamidofós. Disponível em:  
<[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/06985c004573c98b8dccc7a281c7538/nota\\_tecnica.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/06985c004573c98b8dccc7a281c7538/nota_tecnica.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: mar. 2011.

BARROS, C.B.M.; DAVINO, C.S. Avaliação da toxicidade. In: OGA, S. **Fundamentos da toxicologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2003. cap. 1.5

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

BATTAGLIA C. L. et al. Malathion, lindane, and piperonyl butoxide, individually or in combined mixtures, induce immunotoxicity via apoptosis in murine splenocytes in vitro. **International Journal of Toxicology**, v. 29, n. 2, p. 209-220, 2010.

BOLOGNESI, C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. **Mutation Research**, v. 543, p. 251-272, 2003.

BOLOGNESI, C. et al. Micronuclei and pesticide exposure. **Mutagenesis**, v. 26, n. 1, p. 19-26, 2011.

BOSGRA S. et al. Toxicodynamic analysis of the inhibition of isolated human acetylcholinesterase by combinations of methamidophos and methomyl in vitro. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 236, n. 1, p.1-8, 2009.

BURRUEL, V. R. et al. Paternal effects from methamidophos administration in mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 165, p. 148-157, 2000.

CALORE E.E.; PEREZ N.M.; HERMAN M.M. Morphometric studies of cardiac miocytes of rats chronically treated with an organophosphate. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 66, p. 447-450, 2007.

CAPEN, C. C. Toxic Responses of the endocrine system. In: CASARETT, L. J. **Casarett a Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 7 ed. New York: McGraw-Hill, 2007. cap. 21, p. 1309.

CARLOCK, L.L. et al. Regulating and assessing risks cholinesterase-inhibiting pesticides: divergent approaches and interpretation. **Journal of Toxicology and Environmental Health b**, v. 2, p. 105-106, 1999.

CASTRO, V. L. S.; CHIORATO, S. H. Effects of separate and combined exposure to the pesticides methamidophos and chlorothalomid on the development of suckling rats. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 210, p. 169-176, 2007.

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

CHRISTENSON, W. R. Technical grade methamidophos (Monitor), an eight-week subchronic cholinesterase study in Fischer 344 rats. Mobay Chemical Corp, 1991. Submitted to WHO by Bayer/Tomen.

CROSSLEY, J.; TUTASS, H.O. **Metabolism of Monitor insecticide by rats.** Chevron Chemical Co, 1969. Submitted to WHO by Bayer/Tomen.

DOKKI, G. **Pesticides provoke endocrine disruption** - a review. Radioisotope Department. Anatomic Energy Authority, 2004.

EIGENBERG, D.A.; FRESHWATER, K.J.; LAKE, S.G. two-generation dietary reproduction study in rats using technical methamidophos. Study No. 95-672. Sillwell: Bayer Corporation, 1998. (DPR Vol.# 315-157).

ERGENE, S. et al. Genotoxic biomonitoring study of population residing in pesticide contaminated regions in Göksu Delta: Micronucleus, chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges. **Environment International**, v. 33, p. 877-885, 2007.

FAKHR, I.M.I. et al. In vivo metabolism of  $^{32}\text{P}$ -‘Tameron’ in the rat. **Isotope and Radiation**, v. 14, p. 49–55, 1982.

FAO/WHO. Meeting on Pesticide Residues Pesticide residues in food - 2002 – Joint. Methamidophos. Disponível:  
<<http://inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr10.htm>>. Acesso em: 16 maio 2011.

FERRER, A. Intoxicación por plaguicidas. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, v. 26, supl. 1, p. 155-171, 2003.

GALLOWAY, T.; HANDY, R. Immunotoxicity of organophosphorous pesticides. **Ecotoxicology**, v. 12, n. 1-4, p. 345-363, 2003.

GOODALL, R. Cholinesterase Pharmacogenetics. In: GUPTA, R. C. **Toxicology of Organophosphate and carbamate compounds.** California: Elsevier Academic Press, 2006. cap. 13.

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

GUBERT, P. et al. Low concentrations of methamidophos do not alter AChE activity but modulate neurotransmitters uptake in hippocampus and striatum in vitro. **Life Sciences**. v. 88, n. 1-2, p. 89-95, 2011.

HANAFY, M. N.; ATTA, A. H.; HASHIM, M. M. Studies on the teratogenic effects of Taron (na organophosphate pesticide). Apud: LARSEN, J. J. Methamidophos. In: JOINT MEETING ON PESTICIDE RESIDUES. Pesticide Residues in Foods, 2002. Soborg, Dinamarca: WHO - World Health Organization, FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2002. **Part II: Toxicology**. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr10.htm>>. Acesso em: mai. 2011

HAYES, R.H. Chronic feeding/oncogenicity study of **technical methamidophos (Monitor) to rats**. **Mobay Chemical Corporation, 1984a. Environmental Health Research** n. 81-271-01. Submitted to WHO by Bayer F. R. G.

HAYES, R.H. Oncogenicity study of methamidophos technical (Monitor) in mice. Mobay Chemical Corporation, 1984b. **Environmental Health Research**, n. 80-332-01. Submitted to WHO by Bayer F. R. G.

HAYES, R.H. One-year feeding study of methamidophos (Monitor) in dogs. Mobay Chemical Corporation, 1984c. **Environmental Health Research** n. 81-174-01. Submitted to WHO by Bayer F. R. G.

HERMANOWICZ, A; KOSSMAN, S. Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v. 33, n. 1, p.13–22, 1984.

HIXSON, E. J. 1984b. **Embryotoxic and teratogenic effects of methamidophos (Monitor) in rats**. Apud: LARSEN, J. J.

HSDB - HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK 2010. Disponível em: <<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+1593>>. Acesso em: maio 2011.

HUSSAIN, M. A.; MOHAMAD, R. B.; OLOFFS, P.C. Studies on the toxicity, metabolism, and anticholinesterase properties of acephate and methamidophos. **Journal of Environmental Science and Health b**, v. 20, n. 1, p. 129-47, 1985.

HSIEH, B. H. et al. Acetylcholinesterase inhibition and the extrapyramidal syndrome: a review of the neurotoxicity of organophosphate. **NeuroToxicology**, v. 22, p. 423-427, 2001.

IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Disponível em: <<http://www.iarc.fr/>>. Acesso em: maio 2011.

IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. **Produtos agrotóxicos e afins comercializados em 2009 no Brasil**. Disponível em: <[http://www.ibama.gov.br/qualidade-ambiental/wp-content/files/Produtos\\_Agrotoxicos\\_Comercializados\\_Brasil\\_2009.pdf](http://www.ibama.gov.br/qualidade-ambiental/wp-content/files/Produtos_Agrotoxicos_Comercializados_Brasil_2009.pdf)>. Acesso em: 05 mar. 2011.

IPCS - INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. Methamidophos - **Health And Safety Guide**, n. 79, 1993. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg079.htm>>. Acesso em: maio 2011.

IRIS - INTEGRATED RISK INFORMATION SYSTEM. Disponível em: <<http://www.epa.gov/IRIS/>>. Acesso em: maio 2011

JOKANOVIĆ, M.; PROSTRAN, M. Pyridinium oximes as cholinesterase reactivators. Structureactivity relationship and efficacy in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds. **Current Medicinal Chemistry**. v. 16, n. 17, p. 2177-88, 2009.

KALKAN, S. et al. Protective Effect of an Adenosine A1 Receptor Agonist Against Metamidophos-Induced Toxicity and Brain Oxidative Stress. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 19, p. 148–153, 2009.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M. Transmission at the nerve-muscle synapse. In: CALABRESE, R. et al. **Essentials of neural science and behavior**. Connecticut: Appleton & Lange, 1995a. cap. 12.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M. Neurotransmitters. In: CALABRESE, R. et al. **Essentials of neural science and behavior**. Connecticut: Appleton & Lange, 1995b. cap. 16.

KARABAY, N. U.; OGUZ, M. G. Cytogenetic and genotoxic effects of the insecticides, imidacloprid and methamidophos. **Genetic and Molecular Research**, v. 4, n. 4, p. 653-662, 2005.

KARALLIEDDE, L.; BAKER, D.; MARRS T. C. Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. **Toxicol Reviews**, v. 25, n. 1, p. 1-14, 2006.

KARAMI-MOHAJERI, S.; ABDOLLAHI, M. Toxic effects of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: A comprehensive review. **Human & Experimental Toxicology**, 11 nov. 2010.

KEIFER, M. C.; FIRESTONE, J. Neurotoxicity of pesticides. **Journal of Agromedicine**, v. 12, n. 1, p. 17-25, 2007.

KELLNER, T.; SANBORN, J.; WILSON, B. In vitro and in vivo assessment of the effect of impurities and chirality on methamidophos-induced neuropathy target esterase aging. **Toxicological Sciences**, v. 54, p. 408-415, 2000.

KÖRBES, D. et al. Organophosphate-related ototoxicity: Description of the vestibulocochlear system ultrastructural aspects of guinea pigs. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 2, p. 238-44, 2010.

KOVTYUKH, L.P. **The Influence of pesticides on the health status of population in the former USSR**. REPORT prepared for the World Resources Institute, Program in Economics and Population. Kishinev: Moldovan Branch of Ecological and Genetic Monitoring, 1995c.

LARINI, L. **Toxicologia dos praguicidas**. Editora Manole, São Paulo, 1999.

LIMA, C. S. et al. Exposure to methamidophos at adulthood elicits depressive-like behavior in mice. **NeuroToxicology**, v. 30, p. 471-478, 2009.

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

LOTTI, M. et al. Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. **Clinical Chemistry**, v. 41, n. 12, p. 1814-1818, 1995.

LOTTI, M.; MORETTO, A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. **Toxicology Reviews**, v. 24, n.1, p. 37-49, 2005.

MACHEMER, L. SRA 5172 (methamidophos). Studies of embryotoxic and teratogenic effects on rabbits following oral administration. Institut für toxicologie, 1979. Report no. 8410. Submitted to the World Health Organization by Bayer F.R.G

NEWCOMBE, D. Immune surveillance, organophosphorus exposure, and lymphomagenesis. **The Lancet**, v. 339, p. 539-541, 1992.

NIGG, H.N.; KNAAK, J.B. Blood cholinesterases as human biomarkers of organophosphorus pesticide exposure. **Reviews of Environmental Contamination & Toxicology**, v. 163, p. 29-111, 2000.

O'MALLEY, M. Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. **The Lancet**, v. 349, n. 9059, p. 1161-1166, 1997.

PAJOURMAND, A. et al. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. **Human & Experimental Toxicology**, v. 23, n. 12, p. 565-569, 2004.

PELEGRINO, J.R. et al. Morphometric studies of specific brain regions of rats chronically intoxicated with the organophosphate methamidophos. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 64, p. 251-255, 2006.

PELKONEN O.; VAHAKANGAS, K; GUPTA, R.C. Placental toxicity of organophosphate and carbamate pesticides. In: GUPTA, R.C. **Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds**. California: Academic Press, 2006.

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.



PÉREZ-HERRERA N, et al. PON1Q192R genetic polymorphism modifies organophosphorous pesticide effects on semen quality and DNA integrity in agricultural workers from southern Mexico. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 230, n. 2, p. 261-268, 2008.

PETER, J. V.; PRABHAKAR A. T.; PICHAMUTHU, K. In-laws, insecticide - and a mimimic of brain death. **Lancet**, v. 371, n. 9612, p. 622, 2006.

PRESTON, R. J.; HOFFMAN, G. R. Genetic Toxicology. In: CASARETT, L.J. et al. **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 7 ed. New York: McGraw-Hill, 2008, cap. 9, p 381-413.

QING, L. New Mechanism of Organophosphorus Pesticide-induced Immunotoxicity. **Journal of Nippon Medical School**, v. 74, n. 2, p.92-105, 2007.

QUISTAD, G.B.; SPARKS, S.E.; CASIDA, J.E. Fatty acid hydrolase inhibition by neurotoxic organophosphorus pesticides. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 173, p. 48-55, 2001.

REMOR, A. P. et al. Occupational exposure of farm workers to pesticides: biochemical parameters and evaluation of genotoxicity. **Environment International**, v. 35, n. 2, p. 273-278, 2009.

REPETTO, R.; BALIGA, S. S. Los plaguicidas y el sistema inmunitario: riesgos para la salud pública. Pesticides and the Immune System: **The Public Health Risks**. Washtington: World Resources Institute, 1996.

RODGERS, K. E.; IMAMURA, T.; DEVENS, B. H. Effects of subchronic treatment with O,O,S-trimethyl phosphorothioate on cellular and humoral immune response systems. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 81, n. 2, p. 310-318, 1985.

ROTTERDAM CONVENTION - Pic circular Xxxii Dec. 2010. Disponível em: <<http://www.pic.int/en/Circular/Circ32-EN.pdf>>. Acesso em: mar. 2011.

RUSYNIAK, D. E., NAÑAGAS K. A. Organophosphate poisoning. **Seminars in Neurology**, v. 24, n. 2, p. 197-204, 2004.

SAIEVA, C. et al. Twenty-four-hour urinary excretion of ten pesticide metabolites in healthy adults in two different areas of Italy (Florence and Ragusa). **Science of the Total Environment**, v. 332, n. 1-3, p. 71-80, 2004.

SANTELLI, G.M.M. Mutagênese e carcinogênese. In OGA, S. **Fundamentos da toxicologia**. 2ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2003. cap.1.7.

SATAR, S. et al. Effects of Acute Organophosphate Poisoning on Thyroid Hormones in Rats. **American Journal of Therapeutics**, v.12, p. 238–242, 2005.

SATAR, D. et al. Ultrastructural Changes in Rat Thyroid Tissue After Acute Organophosphate Poisoning and Effects of Antidotal Therapy with Atropine and Pralidoxime: **A Single-Blind, Ex Vivo Study**, v. 69, n. 4, aug. 2008.

SENANAYAKE, N; JOHNSON, M. K. Acute polyneuropathy after poisoning by a new organophosphate insecticide. **New England Journal of Medicine**, v. 306, p.155-157, 1982.

SENANAYAKE, N; KARALLIDDE, L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: na intermediate syndrome. **Journal of Medicinal Chemistry**, England, v. 316, p. 761-763, 1987.

SHARMA, R. P. Organophosphates, carbamates, and the immune system. In: Gupta, C. R. **Toxicology of organophosphate & carbamate compounds**. California: Elsevier Academic Press, 2006. p. 763.

SPASSOVA, D.; WHITE, T.; SINGH, A. K. Acute effects of acephate and methamidophos on acetylcholinesterase activity, endocrine system and amino acid concentrations in rats. **Comparative Biochemistry and Physiology part c. Pharmacology, Toxicology and Endocrinology**, v. 126, n. 1, p. 79-89, 2000.

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.

SUNGUR M, GÜVEN M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. **Critical Care**, v. 5, n.4, p. 211-5, 2001.

TIEFENBACH, B.; WICHNER, S. 1985. Dosage and mechanism of action of methamidophos in the mouse immune system. Apud: LARSEN, J. J. Methamidophos. In: JOINT MEETING ON PESTICIDE RESIDUES. Pesticide Residues in Foods – 2002. Soborg, Denmark: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2002. **Part II: Toxicology**. Disponível em:  
<<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr10.htm>>. Acesso em: maio 2011.

TIMCHALK, C. Organophosphate pharmacokinetics. In: KRIEGER, R. I. **Handbook of Pesticides Toxicology Agents**. 2 ed. California: Academic Press, 2006. cap. 46, p. 929-951.

TREVISAN, L. R. P. **Análise de resíduos de pesticidas em matrizes agronômicas por métodos cromatográficos**. 2002. (Tese de Doutorado) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiróz. Piracicaba, USP, 2002.

VOCCIA, I. et al. Immunotoxicity of pesticides: a review. **Toxicology and Industrial Health**, v. 15, n. 1-2, p. 119-32, 1999.

WILSON, B.W. Cholinesterases. In: KRIEGER, R. I. **Handbook of Pesticides Toxicology Agents**. 2 ed. California: Academic Press, 2001. cap. 48, p. 967-985.

YANG, C. C.; DENG J. F. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 70, n. 11, p. 467-472, 2007.

ZAYED, S. M.; FAKHR, I. M.; EL-MAGRABY; S. Some toxicological aspects of methamidophos exposure in mice. **Journal of Environmental Science and Health part b**, v. 19, n. 4-5, p. 467-478, 1984.

ZHAO, X.L. et al. Alterations of neurofilament proteins in sciatic nerve of hens induced the delayed neurotoxicity by methamidophos. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**, v. 39, n. 3, p. 171-174, 2005.

---

COLASSO, Camilla; DIAZ, Michelle Broglia. 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**, v. 4, n. 3, p.173-204, out. 2011.