

PARECER TÉCNICO DE REAVALIAÇÃO Nº 08/GGTOX/Anvisa, de 13 de junho de 2016.

Analisa as contribuições à proposta de reavaliação do ingrediente ativo Paraquate subsidiada pelo Parecer Técnico de Reavaliação nº 01, de 2015/GGTOX/Anvisa, objeto da Consulta Pública nº 94, de 08 de outubro de 2015.

RESUMO

A reavaliação do ingrediente ativo Paraquate foi determinada pela Resolução - RDC Nº 10, de 22 de fevereiro de 2008, devido à existência de estudos demonstrando a alta toxicidade aguda e crônica desse ingrediente ativo. A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) foi contratada para a elaboração de nota técnica abordando todos os aspectos toxicológicos relevantes sobre o ingrediente ativo Paraquate. Em 2015, a Gerência Geral de Toxicologia (GGTOX) analisou a nota técnica de reavaliação do ingrediente ativo Paraquate elaborada pela Fiocruz para avaliar o conteúdo e o embasamento legal apresentados e concluir sobre quais efeitos toxicológicos do Paraquate ao ser humano eram relevantes do ponto de vista regulatório. Essa análise subsidiou a nota técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a proposição de regulamento técnico indicando a proibição deste ingrediente ativo no Brasil, que foram colocados em Consulta Pública (CP) no final de 2015. Em 2016, a GGTOX concluiu a consolidação das contribuições da CP e revisou os aspectos toxicológicos contestados, bem como analisou novos dados e documentos apresentados durante essa etapa regulatória.

A nota técnica elaborada pela Fiocruz concluiu que o Paraquate enquadrava-se em todos os critérios proibitivos de registro relacionados à saúde determinados pela Lei nº 7.802, de junho de 1989 e pelo Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002, pois considerou suficientes as evidências da literatura científica relacionadas à intoxicação aguda, mutagenicidade, desregulação endócrina, carcinogênese, toxicidade reprodutiva, teratogênese e Doença de Parkinson. Entretanto, as conclusões da Fiocruz não se basearam necessariamente em uma análise com avaliação da qualidade dos estudos, conforme critérios regulatórios, ou com a correta interpretação em relação à adequabilidade da indicação dos aspectos toxicológicos como sendo critérios proibitivos de registro. Por isso, após analisar a nota técnica da Fiocruz, a Anvisa concluiu que havia peso de evidência suficiente e respaldo legal para a proibição do Paraquate no Brasil apenas para os seguintes aspectos: gravidade dos casos de intoxicações ocupacionais e accidentais; pelo fato do uso de equipamentos de proteção (EPIs) não garantir proteção total contra a intoxicação por Paraquate,

com o nível de exposição real dos trabalhadores excedendo os níveis aceitáveis de exposição ocupacional (AOELs); pela existência de evidências de desencadeamento da Doença de Parkinson e pelas evidências do seu potencial mutagênico. A nota técnica com esse entendimento foi colocada em CP, bem como a proposta de regulamento técnico proibindo o Paraquate no Brasil.

A maior parte das contribuições recebidas na CP destacou os impactos da proibição ou restrição severa do Paraquate relacionados aos aspectos agronômicos (ausência de substitutos, problemas com resistência de ervas daninhas, dificuldade no controle de pragas, aumento do uso de outros herbicidas), econômicos (perda de produtividade, aumento de custos da produção, impactos negativos em países vizinhos) e ambientais (impossibilidade de plantio direto, aumento da degradação do solo, aumento da emissão de CO₂).

A análise dos estudos da literatura científica revelou que existem casos de intoxicação aguda grave para trabalhadores expostos, mas a maioria decorre do uso incorreto do Paraquate. Com relação ao cenário nacional de intoxicações por Paraquate, verificou-se que o óbito é predominante para os casos de intoxicação por suicídio e acidentais. Assim, considerando a possibilidade real de intoxicação pelo produto quando utilizado corretamente na agricultura, a intoxicação aguda grave não é comum e os casos de intoxicação aguda ocupacional tendem a ser moderados ou leves, havendo antídotos e tratamento eficaz capazes de reverter os danos à saúde decorrentes da exposição ocupacional aos produtos à base de Paraquate.

Portanto, concluiu-se que o Paraquate, com relação à intoxicação aguda, não se enquadra em nenhum critério proibitivo de registro de agrotóxicos no Brasil. Entretanto, cabe ressaltar que a exposição ocupacional ao Paraquate é relevante, principalmente devido às evidências de maior sensibilidade humana à exposição dérmica a esse agrotóxico, com possibilidade de absorção sistêmica por essa via de exposição. Além disso, os casos de intoxicação aguda grave por ingestão accidental de Paraquate ou tentativa de suicídio são preocupantes. Logo, considerando todos esses aspectos relacionados à intoxicação aguda por Paraquate, mesmo que não se concluisse que esse ingrediente ativo se enquadra em outros critérios considerados proibitivos de registro, medidas mitigadoras de risco bastante restritivas seriam imprescindíveis para sua manutenção no país.

Embora tenha se concluído pela não inclusão do Paraquate em critérios impeditivos de registro em decorrência das intoxicações agudas por esse agrotóxico, as conclusões sobre mutagenicidade e Doença de Parkinson foram mantidas, mesmo após o aprofundamento das análises, pois as conclusões inicialmente apresentadas pela Anvisa foram confirmadas na etapa de consolidação da CP.

As evidências científicas disponíveis atualmente sobre o potencial mutagênico do Paraquate revelam que há peso de evidência suficiente para comprovar seu potencial de induzir aberrações cromossômicas em células somáticas *in vitro* e *in vivo*, em diferentes espécies e por diferentes vias de exposição, inclusive dérmica. Considerou-se que o efeito observado em células somáticas é suficiente para caracterizar seu potencial mutagênico em células germinativas, pois não foi possível comprovar a inexistência de mutação em células germinativas e, nesses casos, é esse o entendimento científico e regulatório atualmente utilizado. Além disso, a exposição ao Paraquate alcança os testículos afetando os espermatozoides, levantando ainda mais preocupação com relação à mutagenicidade do Paraquate em células germinativas, e a exposição dérmica do ser humano é relevante e mais importante do que a exposição de animais, portanto trabalhadores rurais podem estar suscetíveis aos efeitos mutagênicos do Paraquate.

Com base nas evidências disponíveis atualmente, há um peso de evidência forte (estudos em animais e epidemiológicos) indicando que o Paraquate está associado ao desencadeamento da Doença de Parkinson em humanos. Considerando que as consequências da exposição ao Paraquate nos seres humanos são mais relevantes do que em animais, pois o Parkinson é uma doença grave, progressiva, cujo tratamento apenas retarda os sintomas, mas não é capaz de reverter o quadro, ou seja, não há cura e, diante da reconhecida gravidade desta doença para os seres humanos, é possível concluir que o Paraquate pode se revelar mais perigoso para os seres humanos do que os testes com animais de laboratório podem demonstrar e que não existe antídoto ou tratamento eficaz. Embora os estudos de monitoramento não revelem exposições acima do AOEL, sabe-se que o Paraquate pode ser absorvido por via dérmica e mesmo doses baixas preocupam devido às evidências associando esse ingrediente ativo ao parkinsonismo. Não é possível afirmar que o AOEL atualmente aceito é um limite seguro com relação aos efeitos do Paraquate sobre os neurônios dopaminérgicos decorrentes da exposição ao longo da vida dos trabalhadores rurais.

Considerando o conhecimento científico atual, concluiu-se que o Paraquate é mutagênico e que é um fator de risco para a Doença de Parkinson, com evidência de causalidade entre exposição e a doença, se enquadrando nos seguintes critérios proibitivos de registro: (a) Evidências científicas de mutagenicidade de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica (Alínea c, §6º, Art. 3º da Lei nº 7.802, de 1989); (b) Ausência de antídoto ou tratamento eficaz (Inciso II, do Art. 31, do Decreto nº 4.074, de 2002 e Alínea b, §6º, Art. 3º da Lei nº 7.802, de 1989); (c) Evidências de que o ingrediente ativo é mais perigoso para o homem do

que o demonstrado em testes de laboratório com animais (Inciso VII, do Art. 31 do Decreto nº 4.074, de 2002 e Alínea e, §6º, Art. 3º da Lei nº 7.802, de 1989).

Com base nos dados científicos disponíveis atualmente e diante do enquadramento dos aspectos toxicológicos do Paraquate nos critérios proibitivos de registro previstos na legislação brasileira, é sugerida a proibição da produção, da exportação, da importação, da comercialização e da utilização dos produtos à base desse ingrediente ativo de agrotóxico no país.

I – RELATÓRIO

O Parecer Técnico de Reavaliação nº 01, sobre a reavaliação toxicológica do ingrediente ativo Paraquate, considerou que este agrotóxico apresenta toxicidade aguda inaceitável, não possui antídoto ou tratamento eficaz, é mutagênico e potencialmente capaz de desencadear parkinsonismo em trabalhadores expostos, sugerindo o cancelamento dos registros dos produtos à base desse ingrediente ativo.

Durante a consulta pública (CP) nº 94, de 2015, referente à proposta de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) sobre a reavaliação do ingrediente ativo Paraquate, foram recebidas 2.879 contribuições, sendo que 39 delas foram subsidiadas por arquivos anexados ao formulário de CP (Tabela 1). A Anvisa também recebeu novos documentos protocolados pela Força Tarefa referentes à CP que subsidiam a sua argumentação e um documento enviado como carta de entidade do exterior (Gremiagro), que foi devidamente incluído eletronicamente no FormSUS. Verificou-se que 106 dessas contribuições concordaram com a proposta de Resolução, 57 concordaram parcialmente com a com a proposta e as demais 2.716 contribuições discordaram integralmente da proposta ou discordaram da necessidade de regulamentação.

Outras contribuições foram recebidas fora do prazo ou mencionadas em consultas públicas que ocorreram paralelamente à CP nº 94, de 2015. Estas contribuições não foram contabilizadas nos resultados da CP do Paraquate, porém seus conteúdos foram abordados neste parecer, uma vez que elas possuem argumentação muito semelhante às demais contribuições recebidas.

Tabela 1. Lista de arquivos anexados às contribuições da Consulta Pública nº 94, de 08 de outubro de 2015.

Arquivo	Assunto
3655996_218117.pdf	Artigo sobre o aparecimento de plantas daninha resistente ao glifosato.

3666610_218117.docx	Importância agronômica e econômica - anexo com tópicos sobre os benefícios do Paraquate.
3682503_218117.pdf	Importância agronômica e econômica - anexo com os tópicos com os benefícios do Paraquate.
3685099_218117.pdf	Eficiência na antecipação da colheita do milho.
3688648_218117.pdf	Carta à Anvisa da Fundação MS para Pesquisa e difusão de Tecnologias Agropecuárias - Argumentos técnicos sobre a importância agrícola do Paraquate (plantas daninhas, manejo de resistência, plantio direto, planejamento de colheita, segurança ambiental).
3688691_218117.pdf	Carta à Anvisa da Fundação MS para Pesquisa e difusão de Tecnologias Agropecuárias - Argumentos técnicos sobre a importância agrícola do Paraquate (plantas daninhas, manejo de resistência, plantio direto, planejamento de colheita, segurança ambiental).
3693722_218117.ods	Cotação de produtos primários - Fora do escopo
3698496_218117.pdf	Importância agronômica e econômica - anexo com os tópicos com os benefícios do Paraquate
3700257_218117.pdf	Artigo sobre o impacto da proibição do Paraquate nas taxas de suicídio da Coreia do Sul.
3702195_218117.pdf	Importância agronômica e econômica - anexo com os tópicos com os benefícios do Paraquate.
3703887_218117.docx	Aspectos toxicológicos: Uso de substâncias odorizantes e eméticas, herbicida aplicado em direção ao solo, aplicação apenas uma ou duas vezes no ciclo da cultura, muitas vezes utilizado de forma mecanizada. Predominantemente os casos de morte resultam de suicídio e não estão relacionados apenas ao Paraquate. Importante a distribuição da Terra de Fuller e a formação de médicos. Aspectos Agronômicos: Plantio direto com redução da erosão do solo, plantas voluntárias, ausência de alternativas com características semelhantes.
3703923_218117.docx	Resistência e aumento uso de outros herbicidas.
3706548_218117.pdf	Importância agronômica e econômica - anexo com os tópicos com os benefícios do Paraquate.
3706762_218117.pdf	Importância agronômica e econômica - anexo com os tópicos com os benefícios do Paraquate.
3709443_218117.pdf	Importância agronômica.
3709559_218117.jpg	Foto de planta.
3711856_218117.docx	Importância do Paraquate na cultura de citros.
3718279_218117.pdf	Plantio direto, agricultura sustentável e uso de Paraquate - dissertação de mestrado.
3721336_218117.pdf	Bula.
3724859_218117.pdf	Importância agronômica - Apresentação Fernando Adegas.
3726078_218117.docx	Dados de atendimento de casos humanos expostos ao AGROTÓXICO PARAQUAT registrados no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC) no período de 2003 a 2014.
3726398_218117.pdf	Documento da Associação Brasileira de Ação a Resistência de Plantas aos herbicidas (HRAC-BR) esclarecendo a importância do Paraquate no controle de plantas daninhas, plantio direto e manejo de resistência.
3726922_218117.docx	Importância agronômica e econômica - anexo com os tópicos com os benefícios do Paraquate.
3727106_218117.docx	Importância agronômica e ambiental.
3730205_218117.pdf	Ata de reunião da CONAPRE (Argentina) sobre implicações da Convenção de Roterdã no uso de Paraquate na Argentina
3730600_218117.docx	Dados pessoais – Fora do escopo.
3730672_218117.pdf	Documento da Syngenta tratamento de intoxicações por Paraquate. Principais pontos abordados: ausência de antídoto específico, exposição ocupacional não resulta em intoxicação sistêmica, tratamento médico para intoxicações agudas é aceito pela comunidade médica e consta nas bulas dos produtos, publicações da USEPA reconhecem esse tratamento.
3730840_218117.jpg	Foto pessoal - Fora do escopo.
3731564_218117.pdf	Importância agronômica associação de Ias.
3731608_218117.pdf	Fora do escopo - Artigo: Efeito da associação do herbicida clomazone a nanoesferas de alginato/quitosana na sorção em solos.
3731622_218117.xlsx	Dados intoxicação Hospital Universitário Antonio Pedro da universidade Federal Fluminense.

3731739_218117.pdf

Documento em nome da Associação Brasileira dos Centros de Informação Toxicológica e Toxicologistas clínicos (Abracit) apresentando um resumo das principais evidências científicas para sustentar a retirada do herbicida Paraquate do mercado brasileiro. Dados de morbimortalidade: Entre os anos de 2007 e 2014, o SUS registrou 25.919 casos de intoxicação por agrotóxicos d uso agrícola, sendo que 1283 destes casos culminaram no óbito das vítimas de intoxicação. De acordo com os dados do Sistema Brasileiro de Registro de Intoxicação (Datatox), somente no ano de 2014 e 2015 foram 117 casos de intoxicação por Paraquate, dos quais 29 evoluíram para óbito. Nesse documento foi ressaltado como potencial dano crônico da exposição ocupacional, por levar à morte de neurônios por meio da indução do estresse oxidativo e reprodução das características patológicas da Doença de Parkinson em modelos animais. Tais danos não seriam um problema real para os agricultores se a absorção desses agentes em circunstâncias ocupacionais não fosse plausível. Entretanto, há referências indicando altos níveis de Paraquate em trabalhadores expostos. Ressalta-se também que uma revisão sistemática revelou que a mortalidade dos pacientes intoxicados por Paraquate foi de 85% e o uso de ciclofosfamida reduziu essa mortalidade para 60%. Ou seja, mesmo recebendo o melhor tratamento, mais da metade das pessoas morrem em decorrência da intoxicação por Paraquate. Foram citadas revisões com resultados positivos no tratamento das intoxicações, contudo a letalidade ainda permanece muito alta (maior do que 50%). Cabe ressaltar que a efetividade desse tratamento em cenários reais seria muito baixa, uma vez que a ciclofosfamida é um quimioterápico de alto custo, com necessidade de manipulação por farmacêutico em ambientes controlados de segurança química (capela de fluxo laminar, sala de manipulação estéril com exaustão adequada e contagem de partículas). Foi referenciado também um estudo indicando que o número de suicídios na Coreia do Sul reduziu após a retirada do Paraquate do mercado, essa informação foi considerada importante, pois desmitifica que a retirada do Paraquate do mercado não teria impacto na saúde. Foi ressaltado que é preciso avaliar o impacto econômico não só em relação ao aumento de custos e perda de produtividade na agricultura, mas também devem ser levados em consideração os gastos com a saúde e a perda de produtividade das pessoas intoxicadas, citando o Sri Lanka e Ca China como países em que o banimento do Paraquate não trouxe prejuízos econômicos significativos, mesmo sendo países com uso intensivo desse agrotóxico e os danos da permanência do Paraquate no seu mercado superavam o ônus do seu banimento.

3733582_218117.pdf Revisão dos fatores que colocam os polinizadores e a agricultura europeia em risco - Fora do escopo

3733957_218117.pdf Comentários sobre estudos epidemiológicos relacionando o Paraquate à doença de Parkinson.

3735272_218117.docx Parecer analítico sobre Regras Regulatórias (Secretaria de Acompanhamento Econômico do Ministério da Fazenda) indicando ausência de impacto concorrencial.

3735905_218117.pdf Parecer Embrapa soja sobre plantio direto e importância agronômica.

3736418_218117.pdf Aborda os impactos do uso de agrotóxicos à saúde, citando os dados de intoxicação por agrotóxicos registrados do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina entre os anos de 2003 e 2009 (discutidos no parecer).

3737088_218117.pdf Revisão bibliográfica sobre intoxicação por Paraquate: eficácia de vários tratamentos com diferentes abordagens. Não se falou especificamente sobre o tratamento penta conjugado, mas abordou a redução da mortalidade em tratamentos que são incluídos em algum dos passos do protocolo de tratamento penta conjugado. Apontou melhores taxas de sobrevivência no uso de imunossupressores, antioxidantes, hemoperfusão, metilprednisolona, vitaminas B e C, propofol, vitamina E.

3737168_218117.pdf Lista de substitutos.

Dentre as contribuições recebidas que discordavam da proposta ou da necessidade de regulamentação, a maioria apresentou argumentos relacionados à importância agronômica, ambiental e econômica desse ingrediente ativo e aos prejuízos de sua retirada do mercado: ausência de substituto, resistência, impossibilidade de plantio direto, dificuldade no controle de pragas, prejuízo econômico para o país, perda de produtividade, aumento de custos da produção, aumento do uso de outros tipos de herbicidas, dificuldade na preservação dos solos, impactos negativos em

países vizinhos. Algumas dessas contribuições sugeriram conciliação entre a manutenção dos produtos à base de Paraquate no mercado e a mitigação dos riscos à saúde, propondo algumas ações que poderiam ser utilizadas para alcançar esse objetivo:

- a) Realização de avaliação de risco;
- b) Avaliação da possibilidade de cancelamento parcial do registro apenas em culturas com maior risco de contaminação do aplicador (por exemplo, culturas perenes e de aplicação manual);
- c) Intensificação da fiscalização da venda e do uso do produto;
- d) Manutenção do registro até a existência de substitutos;
- e) Incentivo ao registo de substitutos;
- f) Avaliação da eficiência dos possíveis substitutos;
- g) Melhora no monitoramento do uso e dos resíduos;
- h) Intensificação do treinamento aos manipuladores dos produtos;
- i) Credenciamento de aplicadores;
- j) Restrição de uso (embalagens, locais de permissão para aplicação aérea, pulverização costal, manutenção apenas da aplicação mecanizada);

Também foi mencionada na CP a importância de realização de uma análise de impacto regulatório mais aprofundada. Cabe ressaltar que poucas contribuições apresentaram argumentos relativos às análises dos efeitos do Paraquate à saúde.

Além da CP, as boas práticas regulatórias podem contemplar etapas adicionais como a instrução complementar, nas quais, dentre outras ações, podem ser realizados painéis com o intuito de permitir aprofundamento da análise com avaliação de informações adicionais que possam subsidiar a decisão final. Na reavaliação do ingrediente ativo Paraquate, diante da importância da proposta de RDC decorrente da reavaliação desse ingrediente ativo, observou-se a necessidade de ampliação do debate sobre as contribuições recebidas e, por isso, foi organizado um Painel Técnico com especialistas após a CP.

O Painel Técnico de Reavaliação do Ingrediente Ativo Paraquate foi planejado para aprofundar as discussões sobre a exposição ocupacional, a mutagenicidade e o parkinsonismo, aspectos toxicológicos proibitivos de registro considerados relevantes na reavaliação do Paraquate, objetivando-se principalmente detalhar os argumentos apresentados na CP para subsidiar a consolidação do entendimento da Anvisa e a elaboração de uma decisão final sobre a reavaliação do

Paraquate. Além disso, a análise das contribuições da CP evidenciou a necessidade de ampliação do debate sobre os impactos dos desdobramentos da reavaliação do Paraquate na agricultura, na economia e no meio ambiente.

Para a discussão de todos esses aspectos, foram convidados para o painel especialistas na área de toxicologia e de agronomia vinculados a instituições de referência nos assuntos abordados:

- a) Estefânia Moreira, pesquisadora da Universidade Estadual de Londrina;
- b) Ligia Fruchtengarten, médica do Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo;
- c) Fernando Adegas, pesquisador da Embrapa;
- d) Hamilton Ramos, pesquisador do Instituto Agronômico de Campinas.

Também foram convidados representantes da Força Tarefa do Paraquate e dos demais órgãos envolvidos na reavaliação de agrotóxicos – Ministério da Agricultura, da Pecuária e do Abastecimento (MAPA) e Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA).

Após as análises das contribuições e com as discussões promovidas no painel de especialistas para reavaliação do Paraquate, alguns aspectos do Parecer de Reavaliação nº01/GGTOX/Anvisa foram revistos e serão apresentados e discutidos a seguir.

1. Situação Internacional

Após a CP, a tabela com a situação internacional do Parecer Técnico de Reavaliação foi atualizada (quadro 1).

Quadro 1. Situação internacional do Paraquate.

País	Status regulatório
Estados Unidos	Uso restrito. A aplicação deve ser supervisionada por aplicador certificado. Proibida aplicação próxima a escolas e casas, em parques, campos de golfe e <i>playgrounds</i> . Intervalo de reentrada de 12 a 24 horas. Permitida aplicação aérea. Em 02 de março de 2016, a EPA iniciou consulta pública sobre proposta de medidas ainda mais restritivas após concluir que os dados de intoxicação eram preocupantes. As medidas propostas foram: embalagens em sistemas fechados que permitam transferência direta para o equipamento de aplicação e que não posam ser abertas sem destruição das embalagens; treinamento especial para aplicadores certificados, ressaltando que não pode ocorrer transferência de recipiente e armazenamento inapropriado; alterações no rótulo e distribuição de material suplementar com alertas para enfatizar a toxicidade e os riscos associados aos produtos à base de Paraquate; proibição da aplicação manual e costal; restrição do uso a aplicadores certificados, ou seja, trabalhadores individuais

	sob a supervisão de aplicadores será proibida.
Canadá	Uso restrito. Aplicação aérea permitida. Reavaliação concluída em dezembro de 2015. Restrições adotadas: classificação na classe restrita, aplicação apenas por aplicadores certificados ou licenciados, adição de EPIs para a aplicação costal e tratorizada, inclusão de especificações de EPIs e cabines de tratores, inclusão de advertências, cuidados médicos e precauções adicionais na bula, redução da concentração de Paraquat no produto de uso final , utilização do mesmo tanque de mistura apenas para outros agrotóxicos especificados em bula, modificação da embalagem para uma que facilita a medição volume sem a necessidade de transferir o líquido para outro recipiente, implementação de programa de manejo pela empresa.
Austrália	Uso restrito. Apenas aplicação terrestre. Em reavaliação.
Nova Zelândia	Uso restrito. Apenas aplicação terrestre.
União Europeia	Proibido desde 2009, mas a importação de produtos com resíduos deste herbicida é permitida.
Suécia	Proibido desde 1983.
Noruega	Proibido. Cancelamento voluntário dos produtos.
Japão	Restrição na concentração do produto.
Bósnia-Herzegovina	Proibido.
Indonésia	Uso para certas culturas apenas por profissionais com permissão especial.
Kuwait	Proibido desde 1985.
Camboja	Proibido desde 2003.
Laos	Proibido desde 2010.
Emirados Árabes	Proibido desde 2005.
Síria	Proibido desde 2005.
Coréia do Sul	Proibido desde 2012.
Filipinas	Uso restrito.
China	Proibido. Cancelamento dos registros e da produção em 2014. Produção permitida apenas para exportação. Uso permitido até 2016.
Sri Lanka	Proibido.
Colômbia	Proibida a aplicação aérea.
Uruguai	Uso restrito. Apenas são permitidos produtos com embalagens de 1 a 30 litros e com corante.
Belize	Uso restrito. Apenas aplicação terrestre.
Chile	Uso restrito. Proibida aplicação aérea.
Costa Rica	Uso restrito. Proibida aplicação aérea.
Jamaica	Venda restrita.
Costa do Marfim	Proibido desde 2004.
Cabo Verde	Proibido desde 2011.
Senegal	Proibido desde 2011.
Nigéria	Proibido desde 2011.
Mauritânia	Proibido desde 2011.
Mali	Proibido desde 2011.
República do Chade	Proibido desde 2011.
Burquina Faso	Proibido desde 2007.
Guiné-Bissau	Proibido desde 2011.
Gambôa	Proibido desde 2011.
Malásia	Após período de restrição do uso, atualmente há registro apenas de formulações com concentração de 100 g/L

Uso restrito: utilização é permitida, mas com restrições (limite da concentração do ingrediente ativo, aplicação exclusivamente terrestre, aplicação exclusivamente por pessoas credenciadas, dentre outras).

O Paraquat foi proibido em toda a União Europeia (UE) após determinação judicial que contestou a decisão da reavaliação pela Comissão Europeia em manter o uso deste ingrediente ativo (UE, 2007). Os motivos que levaram a Corte a retirar o Paraquat da lista de produtos autorizados foram:

- 1) Existência de estudos na literatura científica relacionando o Paraquate à doença de Parkinson que não foram considerados na reavaliação;
- 2) A reavaliação concluiu que não havia neurotoxicidade, mas não satisfez todos os requerimentos processuais necessários;
- 3) Não houve avaliação de um estudo francês sobre exposição ocupacional considerado relevante;
- 4) Em um estudo da Guatemala, a exposição de um dos operadores foi 118% acima do nível permitido, embora ele estivesse utilizando o produto nas condições adequadas.
- 5) O estudo francês utilizado como base para permitir o uso do Paraquate, em suas conclusões, adverte quanto ao uso de pulverizadores costais na aplicação dos produtos, reforçando as dúvidas acerca da conclusão de inocuidade do uso de produtos à base de Paraquate.

Embora a utilização de Paraquate esteja proibida na UE, é permitida a exportação para a UE de produtos com os mesmos níveis máximos de resíduos considerados aceitáveis antes da decisão de não inclusão desse ingrediente ativo na lista de produtos autorizados.

De acordo com as contribuições da Syngenta, representante da Força Tarefa do Paraquate, produtos à base desse ingrediente ativo são registrados e comercializados em diversos países, desenvolvidos e em desenvolvimento, ao redor do mundo, inclusive nos maiores mercados agrícolas sob sistemas regulatórios exigentes como o dos EUA, Canadá, Austrália, Japão e Nova Zelândia.

Segundo a Syngenta, atualmente o Paraquate está registrado e em comercialização nos seguintes países: Angola, Honduras, Peru, Antígua e Barbuda, Índia, Filipinas, Argentina, Indonésia, Ruanda, Austrália, Irã, Samoa, Bahamas, Iraque, São Tomé e Príncipe, Bangladesh, Israel, Singapura, Barbados, Jamaica, Ilhas Salomão, Belize, Japão, África do Sul, Bolívia, Quênia, São Cristóvão e Nevis, Brasil, Kiribati, Santa Lucia, Camarões, Madagascar, São Vicente e Granadinas, Canadá, Malaui, Sudão, Chile, Malásia, Suriname, Ilhas Marshall, Taiti, Colômbia, Mauricio, Taiwan, Ilhas Cook, México, Tanzânia, Costa Rica, Marrocos, Tailândia, Cuba, Mianmar, Tonga, Dominica, Namíbia, Trinidad e Tobago, República Dominicana, Nauru, Turquia, Equador, Nova Zelândia, Tuvalu, El Salvador, Nicarágua, Uganda, Etiópia, Nigéria, Uruguai, Fiji-Niue, EUA, Granada, Paquistão, Vanuatu, Guatemala, Panamá, Venezuela, Guiana, Papua Nova Guiné, Vietnã, Haiti, Paraguai, Zâmbia.

2. Situação Nacional

De acordo com as contribuições feitas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), o Paraquate é registrado para controle de ervas daninhas nas culturas de abacaxi, algodão, arroz, banana, batata, café, cana de açúcar, citros, couve, feijão, maçã, milho, seringueira, soja e trigo e também é autorizado como dessecante de algodão, arroz, batata, cana de açúcar, milho e soja. Além dessas culturas, existe monografia para as culturas de abacate, aspargo, beterraba, cacau, coco, pastagem, pera, pêssego, sorgo (pós-emergência e dessecante). Estão registrados quinze produtos técnicos a base de Paraquate e doze produtos formulados, conforme pode ser observado nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Relação dos produtos técnicos à base de Paraquate registrados no Brasil.

Marca Comercial	Titular de Registro	Registro
Paraquat Técnico Alamos	ALAMOS DO BRASIL	8314
Paraquat Técnico CHN	ALLIERBRASIL AGRO LTDA.	11312
Paraquat Técnico Helm	HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA	3808
Paraquat Técnico Rainbow	RAINBOW DEFENSIVOS AGRÍCOLAS LTDA.	2513
Paraquat Técnico Sinon	SINON DO BRASIL LTDA.	07805
Paraquat Técnico Zeneca	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.	0678498
Paraquat Técnico 500	STOCKTON - AGRIMOR DO BRASIL LTDA.	2108
Paraquat Técnico ZY	ALLIERBRASIL AGRO LTDA.	11712
Paraquat Técnico China	ALLIERBRASIL AGRO LTDA.	11212
Paraquat Técnico Syngenta	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.	014507
Paraquat Técnico Yn	ALLIERBRASIL AGRO LTDA.	11112
DCP Técnico Ouro Fino	OUROFINO QUÍMICA LTDA	9814
Dicloreto de Paraquate Técnico Alta	ALTA-AMÉRICA LATINA TECNOLOGIA AGRÍCOLA LTDA.	12414
Paraquate Técnico Nufarm	NUFARM INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A.	8914
Paraquate Técnico Atanor	ATANOR DO BRASIL LTDA.	9214
Paraquate Técnico CCAB II	CCAB AGRO S.A.	6916
Paraquate Técnico CCAB	CCAB AGRO S.A.	13315

*Acesso ao Agrofit (http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit/principal_agrofit) em 08/06/2016.

Tabela 3. Relação dos produtos formulados à base de Paraquate registrados no Brasil.

Marca Comercial	Titular de Registro	Registro
Laredo	HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA	13309
Orbit	SINON DO BRASIL LTDA.	2010
Tocha	STOCKTON - AGRIMOR DO BRASIL LTDA.	13208
Gramocil	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.	1248498
Gramoxone 200	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.	1518498
Helmxone	HELM DO BRASIL MERCANTIL LTDA	14908
Paradox	SINON DO BRASIL LTDA.	5006
Pramato	AGROLI INDÚSTRIA QUÍMICA LTDA.	396
Gramoking	RAINBOW DEFENSIVOS AGRÍCOLAS LTDA	6115
Quatdown	RAINBOW DEFENSIVOS AGRÍCOLAS LTDA	5815
Sprayquat	RAINBOW DEFENSIVOS AGRÍCOLAS LTDA	5915
Nuquat	NUFARM INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A.	1216
Flak 200	CROPCHEM LTDA	11415

*Acesso ao Agrofit (http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit/principal_agrofit) em 08/06/2016.

As contribuições feitas pelo MAPA na CP nº 94, de 2015, são apresentadas a seguir e permitem um aprofundamento da discussão sobre a existência de substitutos e sobre a importância dos produtos à base de Paraquate no Brasil. Essas contribuições foram feitas com base em posicionamentos técnicos da Embrapa e de outros pesquisadores que consideram o aspecto da resistência de ervas daninhas e a manutenção do plantio direto como relevantes para justificar a manutenção do registro do Paraquate.

De acordo com o Pesquisador Fernando Adegas (Embrapa Soja), o Paraquate é importante para a estabilidade do sistema de produção agrícola, que poderá ser colocada em risco com o banimento. O uso de produtos à base de Paraquate ocorre principalmente no cultivo da soja, realizado em oito estados brasileiros por médios e grandes agricultores que utilizam sistemas de produção avançados e com alta tecnologia. Ainda não existem plantas resistentes ao Paraquate no Brasil e isso tem permitido o seu uso como alternativa no combate às plantas daninhas resistentes ao Glifosato. As plantas daninhas resistentes ao Glifosato estão presentes em mais de 15 milhões de hectares de áreas agrícolas e distribuídas nos principais estados brasileiros produtores agrícolas: já alcançaram estados do Sul (RS, SC, PR), do Sudeste (SP, MG), do Centro Oeste (MS, MT, GO, TO), do Nordeste (BA, PI) e do Norte (MA), o que é considerado muito preocupante pelo MAPA.

Foi encaminhado ao MAPA, por empresa registrante, um estudo do Eng. Agro. Prof. Dr. Alexandre Mendonça de Barros (consultor da MB Agro e professor da Escola de Economia da Fundação Getúlio Vargas), realizado em 2015, sobre o impacto nas perdas diretas e na cadeia de produção da soja. Esse mesmo estudo foi encaminhado à Anvisa durante a Consulta Pública pela Força Tarefa do Paraquate. Os principais prejuízos mencionados por esse estudo foram:

- a) Desaceleração dos ganhos de produtividade da cultura de soja no Brasil.
- b) Limitação à utilização de transgênicos tolerantes ao glifosato (todas as variedades de soja transgênicas atuais).
- c) Limitações à adoção do plantio direto.
- d) Aumento no uso de herbicidas e no custo operacional de sua aplicação.
- e) Redução do valor da produção e da rentabilidade do produtor.
- f) Efeitos negativos sobre as condições sócio econômicas da população.
- g) Redução na arrecadação de impostos.
- h) Redução nas exportações e menor incremento da balança comercial do país.
- i) Aumento no impacto ambiental da cultura da soja com a redução da área de plantio direto e com o aumento na utilização de herbicidas e maquinários.

- j) Menor proteção do solo (aumento da erosão) e incremento da emissão de carbono devido à redução da área de plantio direto.
- k) Menor velocidade de plantio, dificultando o aproveitamento da melhor época de semeadura na soja e atrasando o plantio da segunda safra de milho (associado a um maior risco climático).
- l) Redução da competitividade do produtor brasileiro de soja em relação aos produtores de outros países, com possibilidade de redução da participação do Brasil na produção mundial.
- m) Menor oferta de alimentos, com o aumento dos custos de produção de carnes e óleos.

Esse mesmo estudo revelou que os impactos potenciais sobre a economia são significativos, podendo chegar a uma redução de cerca de R\$ 27 bilhões no Valor Bruto da Produção (VBP), com perda de dois milhões de empregos e reduções de R\$ 25 bilhões na renda do trabalho e de R\$ 4,7 bilhões na arrecadação de impostos (Barros e Hausknecht, 2015).

A técnica de plantio direto é considerada pelo MAPA e pela Força Tarefa primordial para a agricultura do país e excelente substituta do sistema tradicional de cultivo, pois baseia-se em princípios de sustentabilidade com dimensões sociais, econômicas e ambientais, integrando aumento de produtividade, redução do uso de combustíveis fósseis, aumento do sequestro de carbono da atmosfera e redução da erosão do solo (Freitas e Landers, 2014). Outras vantagens para os agricultores e para o meio ambiente foram mencionadas na CP e incluídas na tabela 5.

Tabela 5. Vantagens no uso de Paraquate para o meio ambiente e agricultores apresentadas pelo MAPA na CP, de acordo com o estudo de Barros e Hausknecht (2015).

Vantagens para os agricultores	Vantagens para o meio ambiente
Controle eficaz das plantas daninhas.	Reduz a erosão do solo.
Ação rápida.	Aumenta a matéria orgânica do solo.
Seguro para o uso nas culturas registradas.	Reduz a emissão de gás carbônico.
Permite mais de um cultivo por safra.	Aumenta a biodiversidade do solo.
Protege a fertilidade do solo.	Ajuda a conservar a qualidade da água.
Aumento de produtividade.	Evita que seja usada gradagem e aragem.
Evita que o trabalhador faça a capina manual.	
Maior qualidade de vida para o trabalhador.	

O MAPA e a Força Tarefa citaram ainda o Programa para Redução da Emissão de Gases de Efeito Estufa na Agricultura (Programa ABC) como a principal estratégia para a mitigação e a adaptação às mudanças do clima para o desenvolvimento sustentável na agricultura, cujo

trabalho foi coordenado pela Casa Civil da Presidência da República, pelo próprio MAPA e pelo Ministério do Desenvolvimento Agrário (MDA), com participação ativa e representatividade da sociedade civil. Os objetivos são reduzir as emissões de gases de efeito estufa oriundas das atividades agropecuárias com as seguintes ações: sistema de plantio direto; redução do desmatamento; aumento da produção agropecuária em bases sustentáveis, integração lavoura-pecuária-floresta, tratamento de dejetos animais; adequação das propriedades rurais à legislação ambiental; ampliação da área de florestas cultivadas; e estímulo à recuperação de áreas degradadas.

O Programa ABC está financiando a adoção do plantio direto em 8 milhões de hectares até 2020. Setenta por cento da área de produção de grãos (83 milhões de hectares em 2030) deverá adotar o sistema plantio direto e priorizar o uso de variedades e cultivares que realizam a fixação biológica de nitrogênio.

A Força Tarefa também relatou em suas contribuições algumas vantagens da utilização do Paraquate no plantio direto:

- a) Aumento da matéria orgânica no solo, com consequente redução de carbono na atmosfera;
- b) Redução de gás carbônico na atmosfera (sequestro de 0,15 a 1,7 toneladas de carbono/ha/ano);
- c) Aumento da produtividade;
- d) Diminuição do uso de óleo diesel e consequentemente da liberação de gases de efeito estufa;
- e) Diminuição da erosão com consequente redução da contaminação dos corpos d'água e de assoreamento;
- f) Redução da perda de água no solo;
- g) Maior aproveitamento dos nutrientes pelas plantas.

O MAPA ressaltou que ele, a Anvisa e o Ibama, como órgãos federais competentes na avaliação dos agrotóxicos e afins, têm o importante papel na sociedade de alcançar uma decisão equilibrada, que disponibilize ao agricultor ferramentas para poder produzir buscando a segurança alimentar e a proteção da saúde humana e do meio ambiente, à luz da melhor ciência disponível internacionalmente e usando a avaliação de risco considerando a realidade brasileira, sempre promovendo as boas práticas agrícolas, assim como o uso responsável e seguro desses insumos. O MAPA entende que o Paraquate é um produto muito importante para a agricultura brasileira, não só

no controle de plantas infestantes, mas por ser uma ferramenta com características únicas e fundamentais para o plantio direto, visando à preservação ambiental com o controle da erosão do solo e evitando a perda do solo fértil e o assoreamento dos lagos e rios.

O MAPA também esclareceu que a relevância do Paraquate para o plantio direto subsidiou os compromissos estabelecidos pela Presidência da República junto à Convenção-Quadro das Nações Unidas sobre Mudança do Clima (COP-21) com o compromisso de redução de gases de efeito estufa. Entre as ações propostas está a ampliação do uso do Sistema de Plantio Direto, ratificado no artigo nº 12 da Lei 12.187, de outubro de 2009, que institui a Política Nacional sobre Mudança do Clima.

Diante da importância do Paraquate para a agricultura no Brasil, a sugestão feita pelo MAPA na CP foi de proceder à avaliação de risco ocupacional para identificar os cenários com riscos não aceitáveis e aplicar as medidas mitigatórias baseadas nesses resultados. Esse aspecto será discutido nos tópicos seguintes, pois a pertinência dessa avaliação deve ser feita especificamente para cada aspecto toxicológico.

Assim como o MAPA, a Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil (CNA) reconhece a importância do Paraquate para o agronegócio brasileiro, por ele ser utilizado em culturas de grande relevância para a economia brasileira e por ser o responsável pelo sucesso do Sistema de Plantio Direto, prática que reduz a emissão de carbono na agricultura. Como um herbicida de ação total, é uma das principais opções para a operação de manejo em pré-semeadura das lavouras conduzidas em plantio direto, sendo um importante produto para a manutenção e expansão deste sistema de cultivo no Brasil. O plantio direto é uma prática que revolucionou a agricultura brasileira ao propor um cultivo mais conservacionista, que reduz drasticamente a erosão do solo quando comparado à agricultura convencional.

Na 15ª Conferência das Partes, da Convenção Quadro das Nações Unidas sobre Mudanças do Clima (CQMC), o governo brasileiro divulgou o compromisso voluntário de redução das emissões de gases de efeito estufa até 2020. Entre as ações propostas está a ampliação do uso do plantio direto na palha. O Paraquate tem grande espectro de ação e por isso age rápido e em condições climáticas diferenciadas como o caso do Brasil. Nas contribuições, foi ressaltada a importância desse agrotóxico nos locais com chuva abundante. Ressaltou-se também a necessidade de não basear a proibição desse ingrediente ativo em decisões tomadas por outros países, uma vez que o Brasil possui particularidades edafoclimáticas, de solo e de plantas daninhas, não existindo alternativas tão eficientes quanto o Paraquate para evitar perdas. O Brasil é um país com diferentes

condições climáticas e há a necessidade de uma maior diversidade de alternativas para o combate às pragas.

Segundo o relatório citado pelo MAPA e pela Força Tarefa em suas contribuições sobre os aspectos biológicos e econômicos do uso de Paraquate no Brasil (Adegas e Osipe, 2015), a proibição desse ingrediente ativo nas modalidades de uso permitidas causaria um aumento médio anual de custo aos produtores de R\$ 407.672.429,53, representando um gasto 129,25% maior do que o custo atual com uso de Paraquate pela necessidade de utilização de herbicidas alternativos na dessecção, em culturas perenes e no plantio direto (Carfentrazone, Chlorimuron, Diquat, 2,4-D, Flumioxazin, Glifosato, Glufosinato de Amônio, Saflufenacil, Ametrina, Bromacil+Diuron, Flazasulfuron, dentre outros). Sobre os números apresentados no relatório, cabe ressaltar que há alguns equívocos nos cálculos efetuados, sendo que o aumento dos gastos seria de cerca de 100% do custo atual.

Embora os cálculos tenham superestimado a porcentagem de aumento do custo médio da produção com a utilização de outros herbicidas, o valor de 100% continua a ser elevado e representa quase o dobro de gastos caso haja o cancelamento dos registros dos produtos à base de Paraquate. Esses valores foram obtidos a partir do valor médio de diferentes herbicidas substitutos, portanto, a escolha dos produtos mais baratos não representaria aumento tão expressivo nos custos. Além disso, esse estudo levou em consideração culturas que possuem permissão na monografia, mas para as quais a Força Tarefa já se manifestou favoravelmente ao cancelamento no intuito de reduzir os casos de intoxicação aguda. A Força Tarefa, representada pela Syngenta, ressalta em sua contribuição que, ao longo dos anos, foram sendo retiradas várias culturas para reduzir as intoxicações dos pequenos produtores. Além disso, a Força Tarefa propôs a descontinuação de várias culturas para minimizar o acesso ao Paraquate e propôs manter o uso do herbicida apenas nas culturas de algodão, arroz, banana, batata, café, cana-de-açúcar, citros, feijão, milho, soja, trigo e como dessecante de cana-de-açúcar, soja e batata. Entretanto, várias culturas retiradas pela Syngenta ainda possuem previsão de uso na monografia, sendo necessário rever a sua pertinência, uma vez que a própria Força Tarefa alertou para a necessidade de sua descontinuação.

Divergindo da proposta da Força Tarefa na CP de retirar o uso para algumas culturas, o MAPA ressaltou a importância do Paraquate para pequenos agricultores, afirmando não haver alternativa com a mesma eficiência e mesmo custo.

A Força Tarefa também apresentou um estudo sobre o impacto econômico do cancelamento dos registros dos produtos à base de Paraquate na Austrália, levando em

considerações diferentes cenários. Esse estudo australiano é mais completo do que o relatório brasileiro apresentado, entretanto ambos os estudos possuem resultados convergentes e preveem aumento de custo da produção, aumento de resistência a Glifosato, perda de produtividade, redução do rendimento da produção, desemprego, redução da exportação, aumento dos gastos com herbicidas e com mão de obra e perda da estrutura do solo.

As apresentações da Força Tarefa, do MAPA e do pesquisador da Embrapa Dr. Fernando Adegas no painel de especialistas foram ao encontro de todos esses argumentos utilizados nas contribuições na CP nº 94, de 2015, reafirmando a importância agronômica e econômica do Paraquate para o Brasil e discutindo algumas medidas de mitigação da exposição. No painel, a Força Tarefa, além das medidas anteriormente apresentadas, adicionou apenas proposta de intensificar os projetos de treinamento de profissionais da saúde, indústria e do aplicador.

O MAPA também indicou que a retirada do Paraquate do mercado prejudicará a competitividade da agricultura brasileira. Dentre os principais benefícios agrícolas do uso do Paraquate, foram citados pelo MAPA:

- a) Conservação da umidade do solo, redução da erosão e consequente melhoria na sua nutrição e estrutura;
- b) Antecipação da colheita, com melhor uso da terra e maior renda para o agricultor;
- c) Aproveitamento da janela de plantio ideal para as culturas subsequentes, resultando em maior produtividade;
- d) Manejo sustentável de plantas daninhas tolerantes e resistentes;
- e) Preservação do sistema de plantio direto e agricultura de baixo carbono, redução dos riscos e ampliação da receita para o agricultor;
- f) Competitividade da produção agropecuária brasileira no mercado internacional.

O Dr. Fernando Adegas ressaltou especialmente a importância do Paraquate devido à necessidade de diversificação de herbicidas no manejo químico, concluindo que:

- a) O Paraquate é uma importante alternativa para o manejo de plantas daninhas resistentes a outros herbicidas, principalmente a Glifosato;
- b) Como um herbicida de ação total, o Paraquate é uma das principais opções para o manejo em pré-semeadura do plantio direto, sendo importante para a manutenção e expansão deste sistema de cultivo no Brasil;

- c) Não há um substituto específico para o Paraquate, por isso o manejo de plantas daninhas ficaria prejudicado pelo não uso do produto, com provável aumento da quantidade de herbicidas nos sistemas onde ele é utilizado atualmente;
- d) Os problemas com plantas voluntárias devem aumentar com a expansão das culturas resistentes a herbicidas. Mesmo o Paraquate não sendo registrado para esta finalidade, é um dos produtos mais promissores para o controle destas infestantes.

Pode-se perceber que a discussão acerca da proibição do Paraquate é muito complexa e merece atenção, pois foram muitas as contribuições apontando os problemas que serão enfrentados com o cancelamento do registro dos produtos à base de Paraquate relacionados ao impacto agronômico (ausência de substitutos, problemas com resistência de ervas daninhas, dificuldade no controle de pragas, aumento do uso de outros herbicidas), econômico (perda de produtividade, aumento de custos da produção, impactos negativos em países vizinhos) e ambiental (impossibilidade de plantio direto, aumento da degradação do solo, aumento da emissão de CO₂). Além disso, foi constantemente destacada a necessidade de conciliação entre a manutenção no mercado dos produtos à base de Paraquate e a mitigação dos riscos à saúde. As principais medidas propostas para que fosse possível essa conciliação foram:

- a) Avaliação de risco;
- b) Intensificação da fiscalização da venda e uso;
- c) Monitoramento do uso;
- d) Intensificação do monitoramento dos resíduos;
- e) Manutenção do registro até a existência de substitutos;
- f) Incentivo ao registro de substitutos;
- g) Venda com controle eletrônico de receituário agronômico, vinculado a laudos de avaliação pré e pós-aplicação;
- h) Avaliação da eficiência dos possíveis substitutos;
- i) Programas de treinamento, capacitação e orientação do uso;
- j) Credenciamento de aplicadores;
- k) Prevenção do desenvolvimento de resistência com implementação de manejo alternativo;

- l) Restrição de uso (culturas perenes, embalagens de 1L, aplicação aérea, pulverização costal, manutenção apenas da aplicação mecanizada, manutenção apenas para pré-plantio em culturas anuais, limitação da quantidade de uso do produto para uma ou duas por safra);
- m) Revisão da bula, com inclusão de informações relevantes;
- n) Capacitação dos profissionais de saúde;
- o) Restrição da venda a produtores rurais;
- p) Monitoramento das intoxicações agudas;
- q) Acompanhamento de pós venda pela empresa para acompanhar o manuseio;
- r) Análise de impacto regulatório aprofundada.

II – ANÁLISE

1. Toxicidade aguda

Em várias contribuições da CP nº 94, de 2015, foi solicitada uma revisão dos casos de intoxicação aguda pelo Paraquate, indicando a necessidade de análise da relevância de casos acidentais incomuns nos quais o Paraquate foi utilizado para um fim não permitido, como para matar piolhos, ou em casos de intoxicação que ocorreram em situações imprevisíveis, como a queda de avião e presença de fogo durante a aplicação do produto. Assim como os casos de intoxicação decorrentes da ingestão voluntária, esses casos acidentais incomuns decorrem de uso incorreto do produto ou de acidentes imprevisíveis e, por isso, não podem ser determinantes para o banimento do ingrediente ativo, mas devem ser alvo de ações preventivas.

Além de agrotóxicos, muitos outros produtos podem ser utilizados incorretamente e provocar consequências irreversíveis à saúde, mas isso não é motivo suficiente para que eles sejam proibidos. De forma geral, muitos produtos químicos, quando utilizados de maneira incorreta, possibilitam o aparecimento de manifestações clínicas graves divergentes dos efeitos clínicos esperados pelo uso ocupacional adequado. Portanto, a preocupação deve ser voltada à necessidade de se prevenir os casos acidentais, de ingestão voluntária e de uso incorreto.

Quando se analisa as intoxicações ocupacionais, percebe-se que há sim casos de intoxicação aguda grave para trabalhadores expostos, mas elas são, na sua maioria, decorrentes do uso incorreto: não utilização de equipamentos de proteção individual, sucção do agrotóxico com a

boca, utilização prolongada de roupas com Paraquate derramado, não lavagem do corpo após contato dérmico com o agrotóxico, utilização do produto mesmo após ocorrência de lesão dérmica.

A questão que se deve levantar é se existem maneiras eficientes de prevenção das intoxicações agudas decorrentes desse mau uso, uma vez que conhecemos a realidade brasileira e sabemos que a adesão ao uso de EPI é extremamente baixa e que os aplicadores, em geral, possuem baixa instrução e conhecimento. Diante das graves complicações que o uso do Paraquate pode representar tanto pela exposição ocupacional quanto pelos acidentes e ingestões voluntárias, seria essencial, caso ele seja mantido, a elaboração de um plano para prevenção da intoxicação aguda com mecanismos de monitoramento que permitam comprovar que este plano está tendo sucesso.

As contribuições recebidas na Consulta Pública nº 94, de 2015, permitiram avaliar o cenário nacional com relação às intoxicações por Paraquate em alguns locais no Brasil. De acordo com os dados do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC), enviados como contribuição na CP e referenciados em trabalhos da Universidade de Santa Catarina (Santello, 2009), observa-se que a intoxicação por agrotóxicos de 2003 a 2014 correspondeu a cerca de 6% dos casos de intoxicação no CIT/SC, sendo que apenas 3,9% deles ocorreram em decorrência da exposição ao Paraquate. O número de casos de intoxicação por Paraquate é relativamente pequeno; entretanto, do total de óbitos por agrotóxicos, 29% ocorreram pela intoxicação por Paraquate. A letalidade do Paraquate é alta, pois 23% casos de intoxicação evoluíram para o óbito.

Esse quadro é mais preocupante quando se considera apenas os casos de tentativa de suicídio. Observa-se que, entre 2003 e 2014, 111 casos de tentativa de suicídio por Paraquate foram atendidos no CIT/SC, sendo que 48% deles evoluíram para o óbito, ou seja, a letalidade do Paraquate aumenta bastante quando se utiliza apenas os dados de suicídio. Do total de 58 casos de óbitos por intoxicação por Paraquate, 53 casos ocorreram devido a tentativas de suicídio, um por tentativa de aborto, dois casos foram accidentais e um caso possui causa ignorada. Ou seja, nesse período, não houve registro de nenhum caso claramente ocupacional com desfecho de óbito e, conforme explicitado por Santello (2009), todos os casos ocupacionais evoluíram para a cura.

No Painel Técnico de Reavaliação do Paraquate, a Dr. Lígia Fruchtengarten apresentou dados importantes do Centro de Controle de Intoxicação de São Paulo (CCI/SP) de 2015, revelando que dos 7.273 casos de intoxicação registrados, apenas 1,04% estavam relacionados a uso de agrotóxicos de uso agrícola. De 2006 a 2015, as intoxicações por Paraquate corresponderam a cerca de 5% dos casos totais de intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola (65 casos). Dentre as intoxicações por Paraquate, 43 casos foram tentativas de suicídio (65%), 11 casos

por exposição ocupacional (16%) e 8 casos accidentais (14%). Os outros três casos têm causa desconhecida. Desses 65 casos de intoxicação por Paraquate, doze progrediram para óbito e três pacientes se recuperaram completamente. Os outros 50 casos possuem prognóstico desconhecido. Os dados do CCI/SP mostram que há um padrão muito semelhante nos casos de intoxicação por Paraquate em todos os CITs, sendo que a falta de dados e subnotificação é um problema generalizado que muito prejudica essa avaliação.

A Dra. Lígia Fruchtengarten também apresentou alguns dados do DATATOX e pôde-se observar a ocorrência de 50 casos de intoxicação por Paraquate em 2014 e de 83 casos em 2015. Dos casos de 2015, onze foram accidentais (13%), 23 ocupacionais (28%) e 49 decorrentes de tentativa de suicídio (59%). Desses 83 casos, 16 evoluíram para óbito, todos por tentativa de suicídio. Houve apenas um caso de intoxicação grave após exposição ocupacional. Os demais casos accidentais e ocupacionais resultaram em intoxicação leve a moderada.

A contribuição recebida pela coordenadora do Centro de Controle de Intoxicação do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense também revelou que a intoxicação grave por Paraquate é mais comum em casos de suicídio. Entre janeiro de 2009 e novembro de 2015, foram notificados dez casos de intoxicação por Paraquate, de um total de 7065 casos (6,8%). Seis casos foram de tentativas de suicídio, dois casos de acidentes envolvendo crianças e dois acidentes de trabalho. Três desses casos tiveram o óbito como desfecho, todos eles foram decorrentes de suicídio, mas um deles talvez esteja associado à overdose de cocaína (paciente apresentou assistolia súbita em menos de 24 horas após a exposição). Nessa contribuição foi ressaltado que o querosene, vendido sem qualquer restrição, também causou a morte por ingestão accidental de duas crianças; que a Bupropiona foi responsável por três óbitos decorrentes de suicídio e que o número de óbitos por outros agrotóxicos foi de cinco, todos decorrentes de suicídio, inclusive alguns de baixa toxicidade. Além disso, o chumbinho foi responsável por oito óbitos (um caso accidental, um homicídio e seis suicídios), ou seja, apesar do cancelamento dos registros dos produtos à base de Aldicarbe, outras substâncias foram incorporadas ao chumbinho, que continua sendo meio de realização de suicídio.

Como pode ser observado nos dados apresentados e conforme discutido pela Dra. Lígia Fruchtengarten na sua contribuição à CP nº 94, de 2015, e na sua apresentação no Painel Técnico de Reavaliação do Paraquate, os casos graves de intoxicação por Paraquate notificados e acompanhados nos centros de intoxicação geralmente resultam da ingestão de produtos à base de Paraquate por tentativa de suicídio, para os quais realmente não há antídoto específico.

Diante do elevado número de óbitos decorrentes de suicídio por ingestão de Paraquate, várias contribuições recebidas durante a CP n° 94, de 2015, julgaram como prioritário o estabelecimento de estratégias adequadas para evitar esse tipo de morte. A principal estratégia mencionada como eficaz seria a redução do acesso a esse agrotóxico, uma vez que alterações de concentração ou adição de eméticos não têm se mostrado eficientes na redução dos óbitos após ingestão. Contudo, os dados de intoxicação apresentados pelos Centros de Intoxicação na CP n° 94, de 2015, revelam como seria incoerente proibir a comercialização de Paraquate exclusivamente pelo fato dele estar associado a tentativas de suicídio, pois é evidente que outros agrotóxicos ou até mesmo outros tipos de produtos são tão importantes quanto ele no número de casos de óbito e, nem por isso, são tomadas medidas para proibição da comercialização.

Conforme explicado pela Dra. Lígia Fruchtengarten em sua contribuição à CP n° 94, de 2015, e no Painel Técnico de Reavaliação do Paraquate, a discussão sobre suicídio deve ser abordada de forma mais ampla pelo sistema de saúde e envolve outras muitas facetas, incluindo os problemas sociais. Ainda, é preciso levar em consideração que o banimento pode não promover melhora nos índices de óbitos por suicídio, apenas forçar que outro meio seja utilizado. Ou seja, antes de tomar uma medida extremamente restritiva, é preciso criar estratégicas efetivas na prevenção dos casos de intoxicação por Paraquate com base em metodologias respaldadas por entidades respeitadas internacionalmente, como a Organização Mundial da Saúde (OMS). A OMS possui um guia de prevenção de suicídios que indica quais alternativas devem ser adotadas para a redução dos casos de óbitos. Estas alternativas serão discutidas mais adiante nesse parecer.

Os participantes da CP n° 94, de 2015, também mostraram preocupação com a ausência de eficácia dos tratamentos para as intoxicações por Paraquate e com a ausência de base científica sobre o protocolo proposto pela Força Tarefa. Quanto ao protocolo proposto, cabe ressaltar que existe sim base científica, contudo não há consenso em relação à sua eficácia, diante dos escassos dados disponíveis. Por outro lado, várias contribuições mencionaram a necessidade de padronização do protocolo de tratamento, de forma a ganhar maior eficiência com a utilização de medidas mais novas e com maior potencial de tratamento do que algumas intervenções feitas atualmente e também porque uma diretriz única permitiria medir os resultados de maneira mais uniforme. A necessidade de uniformização e de mensuração da eficácia desse protocolo foi abordada tanto na CP quanto no painel de especialistas.

Com as contribuições da CP e com a discussão promovida no Painel Técnico de Reavaliação do Paraquate, percebe-se que já foram feitas várias propostas isoladas no decorrer das

últimas décadas para o tratamento da intoxicação por Paraquate, que visaram diminuir a absorção e o impacto da lesão tecidual, principalmente a fibrose pulmonar progressiva. A medida de eliminação com remoção extracorpórea por hemodiálise também se mostrou eficiente, mas somente se realizada muito precocemente, nas primeiras horas após a ingestão, o que é incompatível com a realidade do nosso sistema de saúde. De uma maneira geral, há um consenso sobre o grande desafio do tratamento das intoxicações graves por Paraquate e da necessidade de se tentar melhorar o prognóstico dos pacientes. Indo ao encontro dessa necessidade, as revisões da literatura mais atuais indicam uma possibilidade de tratamento com resultados positivos no uso associado de corticoides, imunossupressores e N-acetilcisteína, entretanto ainda é necessária a análise de mais resultados para concluir sobre a sua eficiência. Protocolo baseado nessas evidências foi proposto pela Força Tarefa do Paraquate para ser implementado como padrão nos atendimentos das intoxicações, pois poderia contribuir muito mais com a tentativa de recuperação dos pacientes do que as práticas adotadas sem nenhuma sistematização.

No Painel Técnico de Reavaliação do Paraquate também foi ressaltado pela Dra. Lígia e pelo Dr. Sérgio Graff que existem poucos antídotos específicos no tratamento da maioria das intoxicações graves, como é o caso do Paraquate. Mesmo quando disponíveis, o acesso no Brasil é difícil. Na maioria dos casos a alternativa é um tratamento de suporte adequado e a descontaminação do paciente. Portanto a padronização do protocolo de atendimento pentaconjugado proposto pela Força Tarefa poderia trazer resultados positivos, melhores que os atuais, no tratamento dos intoxicados. Além disso, foi discutido que a intervenção local para o treinamento dos trabalhadores e de profissionais de saúde que tratam desses pacientes é de extrema importância para diminuir o risco de exposição e melhorar a qualidade do tratamento.

Com relação aos problemas enfrentados no tratamento de intoxicações graves por Paraquate, a Dra. Lígia Fruchtengarten ressaltou que existe grande desconhecimento por parte dos profissionais da saúde da gravidade da intoxicação e da necessidade de tratamento precoce nas intoxicações por Paraquate, sendo necessária capacitação dos profissionais da saúde; também há dificuldade na transferência dos pacientes para hospitais de maior complexidade e Unidades Especializadas de Diálise. Ainda, há baixa disponibilidade local do teste qualitativo para confirmação do diagnóstico e do nível sérico para controle quantitativo dos casos de intoxicação, bem como ausência de carvão ativado e dos medicamentos sugeridos no tratamento conjugado nas unidades de saúde (imunossupressores, antioxidantes e N-acetilcisteína). Outros desafios para avaliação do sucesso desse protocolo são a necessidade de acompanhar o tratamento até a evolução

final dos casos de intoxicação e o fato de ainda não existir casos suficientes para avaliar os resultados do tratamento proposto.

Não se considera que exista antídoto ou tratamento eficaz para intoxicações agudas com Paraquate. O protocolo clínico apresentado pela Força Tarefa não pode ser considerado eficaz, pois não é capaz de reverter o quadro de intoxicação de um paciente a uma condição de saúde aceitável, sendo que não há dados confiáveis sobre a redução da mortalidade de pacientes intoxicados. Segundo o próprio relatório protocolado pela Força Tarefa em 29 de junho de 2015, admite-se a elevada mortalidade decorrente das intoxicações por Paraquate, associada ao fato de não haver um antídoto ou tratamento específico, mostrando a necessidade de se buscar um tratamento mais eficiente, que seria esse protocolo proposto. O tratamento abordado no relatório não representa nenhuma inovação em relação ao que já se tinha de conhecimento na literatura científica, apenas propõe uma nova abordagem, procurando tratar ou prevenir de forma concomitante os sintomas das várias ações do Paraquate no organismo. Entretanto, esse protocolo ainda não gerou um tratamento em que se possa garantir que o paciente intoxicado terá reais e grandes chances de recuperação e, por enquanto, ele não pode ser considerado como um tratamento eficaz para reversão do quadro clínico de intoxicação grave. Se os antídotos de ação ampla fossem suficientes para reverter as intoxicações graves por Paraquate, aí sim seria possível considerar que existiria antídoto ou tratamento eficaz.

Nas contribuições, muito se argumentou sobre o conceito de antídoto, contudo não seria plausível que o órgão responsável pela saúde da população aceitasse um conceito tão amplo de antídoto para intoxicações por agrotóxicos, pois a vida das pessoas deve ser preservada e um antídoto ou tratamento só pode ser considerado eficaz quando capaz de reverter o prognóstico de morte para, pelo menos, a maioria dos casos de intoxicação. Tratamento eficaz é aquele que influí favoravelmente na recuperação do paciente, produzindo os efeitos desejados e, no caso de uma intoxicação grave como a decorrente da ingestão de Paraquate e que leva à morte, o efeito desejado é que, no mínimo, a maioria dos casos seja revertida e que os pacientes não morram ou tenham sequelas graves e incapacitantes, diminuindo a qualidade de vida.

Apesar da escassez de antídotos específicos, de forma geral, o prognóstico de intoxicações por Paraquate melhorou consideravelmente com os avanços nas demais etapas do tratamento. Contudo, a intoxicação grave por Paraquate possui alta letalidade, mesmo utilizando-se esses tratamentos. Nas contribuições da Força Tarefa está clara essa preocupação, quando se diz que “os sintomas sistêmicos, envolvendo insuficiência hepática e renal, são autolimitados e reversíveis,

sendo que a fase de fibrose pulmonar, quando instalada, é considerada irreversível e responsável pela letalidade dos casos de intoxicação pela via oral". Portanto, apesar dos esforços de padronização de um protocolo de atendimento aos intoxicados por Paraquate, ainda não existe antídoto ou tratamento eficaz para a intoxicação aguda grave por Paraquate, geralmente decorrente de suicídio.

O protocolo de tratamento proposto para intoxicações graves não pode ser considerado eficaz, entretanto os casos nos quais os pacientes apresentam sintomatologia grave ou aqueles que evoluíram para óbito são, em sua maioria, relacionados à ingestão intencional do produto por tentativa de suicídio. As vias dérmicas, ocular e inalatória normalmente não são capazes de produzir quadros sistêmicos graves como os observados pela ingestão intencional e a exposição pode ser evitada com a utilização de EPI. Caso ocorra intoxicação por essas vias, ela tende a ser recuperável e evolui para a cura. Assim, considerando a possibilidade real de intoxicação pelo produto quando utilizado para o uso agrícola, conforme a correta utilização preconizada, a intoxicação aguda grave não é comum e os casos de intoxicação aguda ocupacional tendem a ser moderados ou leves, havendo antídotos e tratamento eficaz capazes de reverter esses tipos de danos à saúde decorrentes da exposição ocupacional aos produtos à base de Paraquate.

Nas contribuições, também foi apontada como essencial a inclusão nos rótulos e bulas das advertências alertando sobre o perigo, de alertas contra a transferência do produto para outras embalagens e a inclusão de um corante indicativo de substância imprópria para ser utilizada como alimento e odor desagradável para alertar o usuário, além da inclusão de um agente emético.

1.1. Prevenção dos casos de suicídio por Paraquate

Algumas contribuições recebidas na Consulta Pública nº 94, de 2015, ressaltaram a importância da proibição do produto com base nos casos de suicídio. Os casos de suicídio devem sim ser uma preocupação constante do sistema de saúde. Conforme pode ser observado no Sistema de Informação sobre Mortalidade do DATASUS, o Brasil possui uma taxa de suicídio de cerca de 5 casos/100 mil habitantes, menor do que a taxa global (11,4/100 mil habitantes) e do que a taxa da Coreia do Sul (24,8/100 mil habitantes) ou do Japão (19 casos/100 mil habitantes); mesmo assim, continua sendo uma taxa alta. Os dados no Brasil são bem preocupantes, especialmente quando analise-se as taxas dos Estados individualmente, pois observa-

se que elas são muito altas para alguns Estados, como Santa Catarina (13,2/100 mil habitantes) e Rio Grande do Sul (19,5/100 mil).

Segundo a OMS, os países devem estabelecer planos estratégicos de prevenção das tentativas de suicídio, envolvendo uma série de medidas coordenadas para que seja possível a redução dos casos. Limitar o acesso aos meios utilizados para cometer a tentativa de suicídio é apenas uma das várias ações que devem ser tomadas (OMS, 2012).

A OMS discute que a restrição ao acesso é um elemento-chave na prevenção, mas ressalta que a política de restrição, como a limitação ao acesso de agrotóxicos, requer um claro entendimento sobre as preferências de métodos entre os vários grupos suscetíveis e da cooperação e colaboração entre os vários setores da sociedade, público e privado, em uma ação integrada e sinérgica (OMS, 2012). Ela também reforça que para tomar qualquer medida com o intuito de redução da taxa de suicídios, é preciso conhecer profundamente a prevalência, as características e os métodos utilizados, pois os comportamentos suicidas são bem distintos entre as comunidades. Além disso, o método prevalente de suicídio em uma comunidade pode alterar rapidamente e se disseminar.

A restrição de acesso é um elemento chave na prevenção, pois fornece uma oportunidade dos indivíduos refletirem a respeito de suas ações. Entretanto, a restrição requer entendimento detalhado dos métodos de suicídio usados pela comunidade. Dentre as ações que a OMS cita como eficaz, podem ser citadas a limitação do acesso aos agrotóxicos. Cabe ressaltar que a OMS não recomenda o banimento dos agrotóxicos, mas sim a limitação ao seu acesso para que seja mais difícil conseguir os agrotóxicos no momento de desespero (OMS, 2012).

No mundo, os agrotóxicos representam 30% das mortes por suicídio e a OMS defende que medidas de restrições seriam bastante eficazes para esses casos, sendo mais fácil prevenir esse tipo de suicídio com medidas restritivas do que, por exemplo, os casos de enforcamento.

Para a prevenção de suicídio, segundo a OMS, são necessárias muitas medidas coordenadas:

- a) Política de saúde mental;
- b) Política de redução do uso excessivo de álcool;
- c) Acesso adequado às unidades de saúde para tratamento de desordens mentais e decorrentes de drogas de abuso;

- d) Restrição ao acesso dos métodos utilizados pela comunidade para a tentativa de suicídio, edição de leis e regulação nacional e local.
- e) Reportagens responsáveis na mídia;
- f) Aumento de campanhas de conscientização sobre desordens de saúde, drogas de abuso e suicídio.

Na reavaliação de um agrotóxico, é papel da Anvisa observar em quais dessas medidas cabe intervir para contribuir na redução da taxa no Brasil. A restrição dos meios utilizados para cometer suicídio inclui a redução da disponibilidade, da acessibilidade e da atratividade. Com relação ao acesso às medidas de restrição ao acesso a agrotóxicos, a OMS cita como relevantes as seguintes medidas:

- a) Ratificação, implementação e aplicação das convenções internacionais sobre produtos químicos e resíduos perigosos;
- b) Legislação para remover agrotóxicos localmente problemáticos;
- c) Cumprimento dos regulamentos sobre a venda de agrotóxicos, reduzindo o acesso por meio de armazenamento mais seguro e correta eliminação, redução da toxicidade, melhoramento do atendimento médico.

Portanto, tomar medidas para limitar o acesso a agrotóxicos pode ajudar a evitar mais mortes por suicídio. Entretanto, essa ação deve vir acompanhada de outras medidas importantes.

Uma publicação citada na consulta pública como relevante por mostrar redução do número de suicídios na Coreia do Sul merece ser mais detalhadamente discutida, levando em consideração as recomendações da OMS a respeito de como se deve conduzir a prevenção do suicídio (OMS, 2012; Myung et al., 2015)

Segundo Myung e colaboradores, na Coreia do Sul, o suicídio é um problema gravíssimo, sendo sua taxa a terceira maior no mundo (24,8/100 mil habitantes). O Paraquata era o agrotóxico mais utilizado para suicídio na Coreia do Sul (35,5% das mortes), provocando forte preocupação no país, pois é um agrotóxico com altos índices de mortalidade. Myung e colaboradores (2015) correlacionam a redução da taxa de suicídio à proibição do Paraquata no país, pois foi observada redução acentuada nos suicídios por intoxicações com herbicidas e fungicidas logo após a proibição. Também ocorreu proeminente redução na taxa total de suicídio com o mesmo padrão. A redução dessas taxas foi explicada pelo fato da utilização do Paraquata na

tentativa de suicídio decorrer de atos impulsivos; sem o produto disponível no mercado, a pessoa procura outro meio, que geralmente é menos letal.

A abordagem feita por Myung e colaboradores (2015) é relevante, entretanto algumas considerações devem ser esclarecidas, pois enfraquecem muito a associação feita nessa publicação. A redução foi observada imediatamente após a proibição do Paraquate, no período em que a venda ainda era permitida. O autor supõe que isso ocorreu porque a disponibilidade a consumidores foi reduzida, uma vez que os agricultores passaram a fazer estoque de produtos à base de Paraquate. Essa hipótese foi levantada pelos autores, entretanto não há informação suficiente para que chegue a essa conclusão. Além disso, o estudo foi feito avaliando as taxas de tentativa de suicídio por agrotóxicos de uma maneira geral e não as taxas de suicídio específicas para o Paraquate, o que seria essencial para observar a venda logo após a proibição. Também é preciso considerar que a proibição do Paraquate está relacionada à alteração da política de prevenção de suicídio que ocorreu nessa época, com o incentivo a debates e ações de prevenção, o que pode ter tido impacto direto nessa redução da taxa de tentativas de suicídio.

Além das ponderações acima, a análise desses resultados deve considerar alguns outros aspectos, pois os próprios autores citam que outros fatores podem ter ajudado nessa redução. Primeiramente, os autores discutem que o aumento da taxa antes da proibição do Paraquate poderia estar associado à concomitante crise financeira do país. Portanto, assim como o incremento na taxa de tentativa de suicídio coincidiu com o desencadeamento da crise, a sua queda ocorreu sincronizada à recuperação econômica da Coreia do Sul. Ou seja, é plausível que essas alterações na taxa de tentativa de suicídio tenham maior correlação com a crise financeira coreana do que com a proibição do Paraquate. Os autores também citam várias fragilidades desse estudo: fatores desconhecidos não foram acessados e considerados na análise estatística, o tempo de análise foi muito curto, não houve investigação sobre efeitos de substitutos em longo prazo e não foi possível acessar dados específicos sobre o Paraquate.

Considerando o exposto sobre suicídio e a necessidade de intervenção por meio de medidas restritivas ao acesso dos produtos à base de Paraquate, é necessário primeiramente avaliar o perfil de suicídios pelo uso de Paraquate no Brasil e considerar esses dados para a proposição de medidas regulatórias. Damas e colaboradores (2012) avaliaram os dados de tentativa de suicídio em Santa Catarina, Estado com o segundo maior índice no Brasil. Entre 1994 e 2006, observou-se que 55,7% das tentativas de suicídio ocorreram utilizando-se medicamentos; 33,7% agrotóxicos; 5,2% produtos químicos domissanitários e industriais; e 3,5% drogas de abuso. Cabe ressaltar que em

2006 já era possível observar um perfil bem diferenciado, com a utilização de medicamentos para a tentativa de suicídio sendo maior do que o dobro do uso de agrotóxicos.

O perfil epidemiológico traçado por Schmitt e colaboradores (2008) sobre os suicídios no extremo oeste de Santa Catarina mostrou uma mudança dos meios utilizados, o que se encaixa na manifestação da OMS de que mudanças no método de preferência são constantes. No estudo de Schmitt e colaboradores (2008), o enforcamento ocorreu em mais de 70% dos casos para homens e mulheres, o uso de arma de fogo ocorreu em cerca de 9% para as mulheres e 13% para homens e a ingestão de substâncias químicas foi utilizada por 11% das mulheres e 5% dos homens. Para essa análise, nos casos de intoxicação, foi incluída a ingestão de qualquer substância (agrotóxicos, medicamentos, domissanitários, dentre outras). Esse padrão foi discutido como sendo bastante curioso pelos autores do estudo, pois a atividade econômica predominante no extremo oeste de SC é baseada na agricultura e esperava-se que a utilização de agrotóxicos para a tentativa de suicídio fosse o método predominante, entretanto esse uso é baixo. Meneghel e colaboradores (2004) também observaram que o enforcamento foi o principal método utilizado nas tentativas de suicídio no Rio Grande do Sul (estado com o maior número de suicídios) no período de 1980 e 1999. Em segundo lugar, apareceu o uso de arma de fogo. Em terceiro lugar, drogas ou não especificado e, em quarto, instrumento cortante.

A proposição de medidas restritivas também deve levar em consideração as ações com esse mesmo objetivo propostas por outros países. Com o intuito de reduzir os casos de intoxicação por Paraquate, a USEPA, em 02 de março de 2016, publicou Consulta Pública sobre sua proposta de mitigação das intoxicações por Paraquate (USEPA, 2016a). A USEPA discutiu que o Paraquate é extremamente perigoso, sendo fatal a ingestão correspondente a 1,5 colheres de chá e sem antídoto conhecido. Ainda, considerou-se que os produtos à base de Paraquate estão associados a um número desproporcionalmente alto de incidentes de intoxicação, incluindo ingestões accidentais, tipicamente fatais, e também exposição ocupacional (derramamento, respingos e vazamentos), severa ou moderada, após contato dérmico ou ocular. Foram revisadas todas as informações de incidentes disponíveis desde 2000 observando-se nesse período 27 mortes (11 intencionais, 8 accidentais, 2 intencionais/accidentais, 2 decorrentes de deriva, 3 sem informações); 22 intoxicações graves (4 ingestões accidentais, 0 ocupacionais, 1 tentativa de suicídio, 1 deriva, 7 sem dados); 181 moderadas (principalmente ocupacionais); e 352 leves (USEPA, 2014). Baseando-se no número de incidentes e na severidade dos casos, a USEPA acredita que as medidas de mitigação propostas são necessárias para a continuidade do registro dos produtos à base de Paraquate

(USEPA, 2016b). Cabe ressaltar que o Paraquate ainda está sendo reavaliado pela USEPA e o *draft* deve ser publicado em 2017 para recebimento de comentários. Segundo a USEPA, todas as medidas propostas foram discutidas com os registrantes dos produtos técnicos. Dentre as medidas propostas pela USEPA podem ser citadas:

- a) Alterações nos rótulos enfatizando a toxicidade do Paraquate e disponibilização de folhetos de advertência suplementares.
- b) Desenvolvimento de projetos de educação e manejo e de materiais de treinamento para usuários de produtos à base de Paraquate.
- c) Adoção de um sistema fechado nas embalagens.
- d) Restrição do uso de Paraquate a aplicadores certificados, proibindo a aplicação por trabalhadores supervisionados por aplicador certificado.

Para propor essas medidas, a USEPA realizou uma análise de impacto econômico e verificou que as alterações no rótulo não deverão promover qualquer impacto negativo, entretanto a alteração para o sistema fechado de embalagens irá custar cerca de 500 a 700 dólares por usuário, ou seja, de 12,5 a 17,5 milhões de dólares no total. A proibição da aplicação manual não foi estimada, pois não teria acurácia diante da indisponibilidade de dados. A restrição de uso a pessoas certificadas aumentaria os custos em 1,3 milhões de dólares e o desenvolvimento de material para treinamento implicaria custos de 3100 a 4700 por registrante (USEPA, 2016c).

A redução na concentração do produto para 5% foi uma das medidas sugeridas à USEPA (USEPA, 2014). Atualmente, os produtos a base de Paraquate possuem concentração de cerca de 30% e a ingestão de apenas 15 mL já é suficiente para matar um homem adulto de 70kg. Se os produtos tivessem concentração de 5%, a ingestão de 30 mL poderia ser considerada, teoricamente, não letal. A empresa argumentou ser inviável a produção, armazenamento, transporte e aplicação do volume de produto que seria necessário para alcançar a mesma dose de aplicação utilizada atualmente. Além de economicamente inviável, a empresa argumentou que essa medida poderia não representar aumento nos índices de sobrevivência após intoxicações diante da alta toxicidade do produto (Dixon e Wells, 2014).

Nagami e colaboradores (2013) também concluíram que a adoção da redução da concentração dos produtos não é uma estratégia tão relevante, pois constataram que, embora o Japão tenha reduzido a concentração de 24% para 5% de Paraquate nos produtos, a taxa de mortalidade por suicídio permaneceu a mesma, em torno de 80%. Diante dessas justificativas, a

USEPA não adotou essa medida na sua proposta. Por outro lado a agência regulatória canadense PMRA (Health Canada's Pest Management Regulatory Agency) considerou que os resultados no Japão revelam uma melhora no panorama de mortes por intoxicação por Paraquate e decidiu que no Canadá ocorrerá a redução da concentração de Paraquate no produto final para uma concentração menor do que a letal ou do que a cause danos sérios aos olhos ou pele. A taxa de aplicação continuará a mesma, portanto, não haverá aumento da exposição (PMRA, 2015).

Essa medida adotada pela PMRA é uma das várias ações que a agência canadense determinou após a reavaliação do Paraquate no país. Na reavaliação feita pela PMRA, todas as informações de risco crônico foram revisadas e os pontos considerados relevantes foram o potencial risco de efeitos na saúde resultantes de exposição accidental durante o uso ocupacional e o risco ocupacional da aplicação costal. Dentre as medidas propostas pela PMRA podem ser citadas:

- a) Inclusão do Paraquate na classe restrita: utilização exclusivamente por aplicadores certificados/ licenciados;
- b) Alterações no rótulo incluindo EPIs adicionais, alertas de perigo e tratamento;
- c) Proibição de mistura em tanques utilizados para outros agrotóxicos;
- d) Redução da concentração do Paraquate no produto de uso final;
- e) Alteração da embalagem com adição de mecanismo para mensuração do volume requerido para a aplicação;
- f) Programa de educação e manejo que inclua informação a vendedores e usuários sobre as novas medidas de mitigação do risco e sobre a importância de adesão às recomendações do rótulo, bem como sobre a prevenção da exposição accidental.

1.2. Exposição Ocupacional

A exposição ocupacional foi discutida no Painel Técnico de Reavaliação do Paraquate e em algumas contribuições da CP nº 94, de 2015, principalmente por profissionais da saúde e pela Força Tarefa. Em suas contribuições tanto à CP como no painel, a Dra. Lígia Fruchtengarten ressaltou que nas exposições ocupacionais podem ocorrer efeitos ou lesões dérmicas ou oculares quando não são observados os cuidados de proteção individual apropriados de aplicação do produto e que somente se espera lesão da pele e aumento significativo da absorção de Paraquate quando ocorrer contato cutâneo muito prolongado.

A Força Tarefa e alguns outros participantes da CP também argumentaram que a intoxicação aguda por Paraquate pela via dérmica não é relevante e os casos se restringem ao uso inadequado dos produtos. Entretanto, é importante ressaltar que não há consenso sobre a importância da absorção cutânea na exposição ocupacional do Paraquate. Tanto a USEPA quanto a PMRA já afirmaram que, embora os estudos em animais mostrem baixa absorção dérmica, os dados em humanos indicam que eles possuem maior sensibilidade ao Paraquate na exposição crônica, resultando em maiores danos à pele e em uma maior absorção sistêmica desse agrotóxico (PMRA, 2015; USEPA, 2016b). Ou seja, os estudos de absorção cutânea em animais não caracterizam adequadamente o potencial tóxico do Paraquate à saúde humana e, portanto, a exposição ocupacional deve ser uma preocupação das agências reguladoras. Por isso, a PMRA e a USEPA têm buscado estratégias para minimizar a exposição dos trabalhadores. No caso da PMRA, embora tenha relatado a maior sensibilidade dos humanos, ela concluiu que a exposição diária dos trabalhadores é mínima no Canadá, pois o uso de EPI seria suficiente para protegê-los mesmo na pulverização manual para o tratamento de avelãs (única cultura com permissão de uso de produtos à base de Paraquate nessa modalidade). A USEPA, conforme detalhado anteriormente, pretende manter o registro do produto, mas propôs medidas bastante restritivas.

O Parecer Técnico de Reavaliação nº 01 do Paraquate, de 2014, subsidiado por discussões tanto da literatura científica como de outras agências reguladoras, já havia concluído dessa forma sobre a intoxicação de trabalhadores expostos ao Paraquate e, mesmo após as contribuições recebidas na CP nº 94, de 2015, considera-se que a exposição ocupacional não pode ser baseada nos danos à pele ou na absorção dérmica de Paraquate obtidos de estudos em animais. Assim, a discussão dos aspectos toxicológicos e as proposições de medidas mitigadoras devem levar em consideração as evidências de maior sensibilidade humana à exposição dérmica ao Paraquate, com possibilidade da ocorrer absorção sistêmica relevante por essa via de exposição.

Inicialmente, a Força Tarefa apresentou algumas propostas para mitigar o risco da exposição ocupacional ao Paraquate, tais como:

- a) Programa de monitoramento de intoxicações com ampliação do número de CITs;
- b) Manutenção dos elementos de segurança nos produtos (emético, corante e odorizante);
- c) Treinamento de agricultores com ênfase na prevenção da exposição ocupacional, armazenamento e recomendações nos casos de ingestão;

- d) Treinamento de agentes comunitários para monitoramento de doentes psiquiátricos;
- e) Seminários médicos priorizando regiões onde há registro de óbitos por intoxicação intencional;
- f) Distribuição de kits de carvão ativado, de teste Ditionito e de folder do protocolo de tratamento em hospitais de referência;
- g) Programas educativos em parceria com serviços de extensão rural;
- h) Adoção do Plano de segurança do Paraquate (detalhado mais adiante);
- i) Restrições de uso;
- j) Aporte de 0,5% das vendas para os programas de educação e manejo.

Muitas dessas medidas podem ser eficazes e necessárias para redução dos casos de intoxicação, entretanto é essencial apresentação de um planejamento mais detalhado e com indicadores claros de efetividade para o acompanhamento dessas medidas caso conclua-se pela manutenção de produtos à base de Paraquate no mercado.

Uma das preocupações a respeito da exposição ocupacional apontada no Parecer Técnico de Reavaliação n° 01 foi o resultado observado nos modelos de predição da exposição aos produtos à base de Paraquate, pois a exposição a esse ingrediente ativo extrapolaria os AOELs (níveis aceitáveis de exposição ocupacional) propostos (Pesticide Safety Directorate, 2002) e isso seria inaceitável diante dos graves efeitos tóxicos do Paraquate e dos indícios de indução de parkinsonismo, discutido mais detalhadamente no item 3 deste parecer. A Força Tarefa apresentou alguns argumentos relevantes tanto na sua contribuição à CP, como no Painel Técnico de Reavaliação e, portanto, foi necessário discutir esse aspecto mais profundamente.

Durante a reavaliação do Paraquate na UE, verificou-se que havia extração do AOEL utilizando-se vários modelos de predição da exposição, conforme já discutido no Parecer de Reavaliação n° 01. Entretanto, a Comissão da EFSA responsável por reavaliar o Paraquate concluiu que os resultados dos estudos de monitoramento em campo indicavam que os modelos de predição superestimavam a exposição real do trabalhador exposto ao Paraquate e que não havia risco significativo à saúde dos trabalhadores quando os produtos eram utilizados conforme o recomendado e de acordo com as boas práticas agrícolas (Pesticide Safety Directorate, 2002).

Após a decisão da EFSA sobre a manutenção do registro dos produtos à base de Paraquate, alguns países da UE argumentaram contra esse posicionamento, indicando vários

estudos nos quais seria possível identificar a preocupante exposição dos trabalhadores e confirmando os resultados dos modelos de predição da exposição. A discussão feita pela Suécia contra a decisão do comitê da EFSA foi considerada relevante e usada como subsídio para o posicionamento adotado no Parecer Técnico de Reavaliação nº 01 do Paraquate, contudo a Força Tarefa apresentou contra argumentação e, por isso, revisou-se os estudos de monitoramento, conforme pode ser observado no quadro 2 (UE, 2007).

Durante a reavaliação do Paraquate na UE, a discordância de alguns países em relação à conclusão da EFSA sobre a exposição ocupacional fundamentava-se principalmente na observação de que as doses de Paraquate obtidas nesses estudos de monitoramento ultrapassavam o AOEL proposto. Contudo, verificou-se posteriormente, com a condução de novos estudos, que o valor inicialmente proposto para o AOEL poderia ser aumentado com base nas evidências toxicológicas. Assim, a partir da análise dos estudos de monitoramento, pode-se concluir que eles realmente não revelam exposições acima do AOEL, entretanto é evidente que há exposição potencialmente relevante ao Paraquate, especialmente quando os EPIs não são utilizados corretamente.

Quadro 2. Estudos de monitoramento da exposição ao Paraquate.

Estudo	Conclusão
SWAN, 1969 <ul style="list-style-type: none"> - Malásia (1965) - Aplicação costal em plantação de seringueiras. - Vestimenta: camisa ou camiseta, calça comprida, meia e sapato fechado. Lavagem do corpo antes e após a aplicação. - Período de exposição de 12 semanas (6x/semana): aproximadamente 2600 galões. - Paraquate detectado na urina de todos os trabalhadores pelo menos em algum período ao longo da exposição (78/134 amostras de urina). - Sintomas: dermatite no testículo, descamação nas mãos e orelhas, epistaxe severa. - A maior concentração de Paraquate detectada foi de 0,32 ppm, mas a maioria estava abaixo de 0,1 ppm. 	<ul style="list-style-type: none"> - Detecção de Paraquate na urina de trabalhadores expostos, mas sem o uso de EPI.
SWAN, 1969 <ul style="list-style-type: none"> - Malásia (1967) - Aplicação costal em plantação de seringueiras. - Vestimenta: grupo com roupa usual (camisa ou camiseta, calça comprida, meia e sapato fechado, com lavagem do corpo antes e após a aplicação) e grupo com EPI (botas, luvas e máscara facial). - Período de exposição de 12 semanas (6x/semana): aproximadamente 1800 galões. - Paraquate detectado em uma quantidade bem menor de amostras do que o estudo de 1965 (53/394), mas ele foi aplicado em menor quantidade. - Sintomas: dermatite no testículo, descamação nas mãos e orelhas, sangramento nasal. - A maior concentração encontrada de Paraquate foi de 0,15 ppm. - A maior porcentagem de amostras de urina positivas para Paraquate foi encontrada nos trabalhadores que utilizaram a roupa usual (18 a 50%). O uso de EPI reduziu a porcentagem de amostras positivas para 7 a 14 %. - Sintomas: irritação dérmica, urticária, dermatite na genitália, lesão dérmica, epistaxe. 	<ul style="list-style-type: none"> - É possível detectar Paraquate na urina dos trabalhadores expostos, mesmo com o uso de EPI. - Há redução expressiva da detecção de Paraquate na urina com a utilização de EPI.
STAIFF et al., 1975 <ul style="list-style-type: none"> - EUA - Pulverização tratorizada em pomares ou costal em jardins. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os cenários avaliados não são compatíveis com a aplicação costal em cultura no campo, que

<ul style="list-style-type: none"> - Exposição corporal determinada por papel absorvente e por lavagem das mãos após a aplicação. - Inalação medida por filtros específicos nos respiradores. - Vestimenta: sem EPI (tratorizado). - Amostras de urina coletadas durante e após a exposição. - Exposição dérmica e respiratória baixa. - Maior exposição das mãos. - A exposição dérmica variou de 0,01 a 3,4 mg/h para aplicação tratorizada e 0,01 a 0,57 mg/h para aplicação em jardins. - Não foi encontrado Paraquate nas amostras de urina. - Limite de detecção de 0,02 ppm. 	<ul style="list-style-type: none"> permitem a detecção de Paraquate em outros estudos. - Limite de detecção maior do que o limite de outros estudos que verificaram Paraquate na urina de trabalhadores expostos. - Falta de sensibilidade do método analítico.
<p style="text-align: center;">WOJECK et al., 1983</p> <ul style="list-style-type: none"> - EUA - Aplicação tratorizada de Paraquate em culturas de tomate e citros. - Vestimentas: camisetas de manga comprida ou de manga curta, calça comprida, meias, sapatos fechados ou botas. Muitos trabalhadores utilizavam chapéus. - O uso de cabine fechada ou de trator de elevada depuração reduz a exposição em cerca de 85%. - Foi encontrado Paraquate na urina de apenas um trabalhador (0,033 ppm). - Limite de detecção: 0,012-0,041 ppm. 	<ul style="list-style-type: none"> - Limite de detecção maior do que o limite de estudos que verificaram Paraquate na urina de trabalhadores expostos. - Falta de sensibilidade do método analítico.
<p style="text-align: center;">CHESTER et al., 1993</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sri Lanka - Preparação da calda, abastecimento do tanque, aplicação costal manual em plantação de chá. - Quantificação de Paraquate na urina a cada 24 horas (preparação da calda e pulverização) por radioimunoensaio. - Vestimentas: camiseta de manga curta, calça ou shorts, sem meias e sem sapatos fechados. Hábito de lavagem frequente. - Urina coletada um dia antes da primeira aplicação até sete dias após a última aplicação (total de treze dias). - Quantificação da exposição medida pela recuperação de Paraquate em macacão com capuz, luvas e meias. - Quantidade e concentração de Paraquate na solução de pulverização menores do que o habitual em aplicações costais. - Limite de detecção de Paraquate na urina de 0,03 µg/mL. - Não foi detectado Paraquate em nenhuma amostra de urina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Limite de detecção maior do que o limite de estudos que verificaram Paraquate na urina de trabalhadores expostos. - Falta de sensibilidade do método analítico.
<p style="text-align: center;">MEIER, 1995</p> <ul style="list-style-type: none"> - EUA - Aplicação de Paraquate com trator de cabine aberta em pomares de noz pecã. - Vestimenta: Roupa comprida, botas e luvas. - Paraquate detectado na urina de 6/17 trabalhadores no dia da exposição. - Paraquate rapidamente excretado (2 a 3 dias). - Paraquate detectado na urina nas concentrações de 6 ng a 26 ng/mL. - A exposição média ao Paraquate foi de 0,0002 mg/kg pc/dia. - Limite de detecção: 0,005 µg/mL. - Maior quantidade absorvida: 0,00044 mg/kg p.c./dia, em trabalhador que não usou adequadamente os EPIs. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nove operadores não utilizaram EPI ou luva. - Os valores de Paraquate na urina e no sangue indicam doses com valores entre 0 e 60% do AOEL. - A exposição média corresponde a 28% do AOEL. - Apenas os trabalhadores que não utilizaram adequadamente os EPIs apresentaram valores de Paraquate na urina próximos ao AOEL.
<p style="text-align: center;">BERNA et al., 1996</p> <ul style="list-style-type: none"> - Costa Rica - Aplicação costal em plantações de banana. - Exposição dérmica medida por papéis absorventes, exposição respiratória por amostras pessoais de ar e exposição sistêmica por amostras de urina. - Vestimentas: alguns utilizavam roupa comprida e luvas. Todos utilizaram botas. - Sintomas: bolhas na pele; queimaduras nas mãos, coxas, costas, testículos e pernas; vermelhidão, irritação e sensação de queimação nos olhos, problemas nas unhas e epistaxe. - Exposição dérmica variou de 0,2 a 5,7 mg/h. - Áreas com maiores níveis de exposição dérmica: pulsos, costas e pernas. - A exposição inalatória variou de acordo com o dia e a dérmica de acordo com o tipo de plantação. - Limite de detecção de Paraquate na urina de 0,03 µg/mL. - Paraquate detectado apenas em duas amostras de urina de dois trabalhadores (maior nível de 0,24 µg/L). 	<p>Foi detectado Paraquate na urina de dois dos dez trabalhadores acompanhados, sem o uso de EPI.</p>

<p>FINDLAY et al., 1998</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espanha (1997) - Aplicação costal em pomares de citros. - Preparo da calda, abastecimento e aplicação costal manual de 15L de Paraquate por 6 horas (um dia). - Vestimenta de preparo da calda e abastecimento: roupa comprida, bota, luva de borracha e viseira facial. - Vestimenta de preparo da calda e abastecimento: macacão simples comprido e bota. - Urina coletada a cada 24h por sete dias, com o início da coleta sendo realizado no dia anterior ao da primeira aplicação. - Limite de detecção: 0,00075 µg/mL. - Paraquate detectado na urina de 18/20 trabalhadores após a aplicação por 4 ou 5 dias. - Os valores de Paraquate na urina variaram de 7,90 ng/mL a 262 ng/mL. - Dose média absorvida: 0,00015 mg/kg p.c./dia. A maior dose absorvida foi de 0,00041 mg/kgpc/dia. - Eliminação total do Paraquate no máximo em 72h, apenas um trabalhador apresentou Paraquate na urina até o 5º dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - O uso de luvas poderia reduzir o número de amostras com Paraquate e também os níveis detectados. - Dose absorvida foi inferior ao AOEL para todos os trabalhadores, mesmo utilizando menos EPI do que o recomendado. - A taxa de exposição dérmica também foi semelhante à encontrada em outros estudos ocupacionais. - A maior quantidade detectada de Paraquate na urina corresponde a uma absorção de 56% do AOEL.
<p>LEE et al., 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> - Costa Rica (2001) - Coletou-se urina de 119 manipuladores de Paraquate (aplicação costal) e de 59 não manipuladores que também trabalhavam nas culturas. - Vestimentas cultura de café: roupa comprida e botas, 50% utilizava macacão e avental. - Vestimentas culturas de banana e de dendê: macacão, luvas, respirador e avental. - Limite de quantificação do Paraquate na urina: 2 ng/mL. - Para os manipuladores, 83%, 47% e 64% das amostras de urina foram inferiores ao limite de quantificação antes, durante e após a pulverização, respectivamente. - A cultura em que os trabalhadores apresentaram maior nível de Paraquate nas amostras de urina foi a de banana, seguida pela de café e, por último, a de dendê. - A média de Paraquate na urina para os trabalhadores expostos foi de 6,3 µg/24h. - Não houve variação no nível de Paraquate em relação ao tipo de atividade desempenhada (mistura, carregamento, aplicação ou manutenção do equipamento). 	<ul style="list-style-type: none"> - Detecção de Paraquate na urina, mesmo com o uso de EPI.

Com base no novo AOEL, a Syngenta apresentou avaliação de risco para o uso de produtos à base de Paraquate, utilizando para estimar a exposição dos trabalhadores expostos a base de dados americana – PHED (The Pesticide Handler Exposure Database). Os cenários foram selecionados de acordo com a realidade brasileira, buscando dados no Brasil que também pudessem subsidiar essa avaliação de risco. As simulações foram conduzidas com a utilização de menos EPIs do que o recomendado nas bulas dos produtos no Brasil. Para determinar o nível de efeito adverso não observado (NOAEL = 0,56 mg/kgpc/dia), foi escolhido estudo de 90 dias em cães (espécie mais sensível), no qual se observou lesões nos pulmões e rins. A empresa ressaltou que esse tempo pode ser considerado conservador, pois o tempo de exposição do trabalhador no campo seria bem menor, pois os produtos à base de Paraquate não são aplicados continuamente. Como a absorção oral do Paraquate é menor do que 80%, a empresa conduziu um estudo de biodisponibilidade a fim de determinar o fator de absorção oral para a correção do NOAEL sistêmico, resultando em um NOAEL de 0,073 mg/kgpc/dia. Assim, houve aumento no valor do AOEL para 0,00073mg/kgpc/dia. Utilizando-se esse AOEL para a avaliação do risco, não houve extração dos cenários pelo modelo de predição PHED, conforme pode ser observado no quadro abaixo

(quadro 3). Todos os cenários de exposição, conforme estudo apresentado pela Syngenta, apresentaram valores abaixo do AOEL. Vale ressaltar que a simulação foi feita com menos EPI do que o recomendado em bula no Brasil.

Quadro 3. Porcentagem da exposição diária dérmica ao Paraquate em relação ao AOEL para os cenários do PHED.

Cenário PHED	EPI	% AOEL
Líquidos, sistema aberto, preparação da calda, abastecimento do tanque, aplicação aérea.	Vestimenta simples (camisas compridas, calças compridas de tecido de algodão simples, meias e sapatos) COM luvas resistentes a produtos químicos.	59,8
Líquidos, sistema aberto, preparação da calda e abastecimento do tanque, aplicação por trator de cabine aberta e com barra.	Vestimenta simples COM luvas resistentes a produtos químicos.	7,2
Líquidos, sistema aberto, preparação da calda e abastecimento do tanque, aplicação por trator de cabine fechada e com barra.	Vestimenta simples COM luvas resistentes a produtos químicos.	14,5
Líquidos, aplicação aérea (asa fixa/ cabine fechada)	Vestimenta simples SEM luvas resistentes a produtos químicos.	13,0
Aplicação por trator de cabine aberta com barra.	Vestimenta simples COM luvas resistentes a produtos químicos.	4,4
Aplicação por trator de cabine fechada com barra.	Vestimenta simples SEM luvas resistentes a produtos químicos.	3,1
Líquido, preparação da calda e abastecimento do tanque, aplicação por pulverizador costal.	Vestimenta simples COM luvas resistentes a produtos químicos.	17,9

A partir dos resultados de predição da exposição e dos resultados de estudos de monitoramento, a Syngenta concluiu que a exposição ocupacional não oferece risco inaceitável ao trabalhador. Entretanto, as agências reguladoras têm adotado medidas para reduzir ainda mais a exposição ao Paraquate, pois não consideram que o registro inicial já contempla todas as medidas necessárias para a mitigação dos riscos do Paraquate à saúde. A USEPA e a PMRA, por exemplo, recentemente propuseram a adoção de medidas mais restritivas para reduzir ainda mais a exposição ao Paraquate, pois há casos de intoxicação ocupacional que devem ser mitigados e a exposição do ser humano parece ser mais relevante do que a de animais utilizados como modelos nos estudos toxicológicos.

Além disso, os estudos de monitoramento revelam que o Paraquate pode ser absorvido em doses que, apesar de não ultrapassem o AOEL, preocupam devido às evidências associando esse ingrediente ativo ao parkinsonismo, sendo difícil afirmar que o AOEL atualmente aceito é um limite seguro com relação aos efeitos do Paraquate sobre os neurônios dopaminérgicos decorrentes da exposição ao longo da vida do trabalhador. Esse tema será aprofundado posteriormente em tópico específico.

Em muitos dos estudos de monitoramento, foram conduzidos exames clínicos adicionais, incluindo exames hematológicos e bioquímicos para avaliar função hepática e renal, bem como testes de função pulmonar, concluindo-se que o uso do Paraquat em condições normais (inclusive sem o uso de EPI) não representa um risco grave à saúde dos trabalhadores com relação a esses aspectos analisados. Portanto, a não se considera que o Paraquat possa causar intoxicação grave em trabalhadores a partir da análise desses estudos de monitoramento e também dos estudos de caso e dos dados brasileiros dos centros de intoxicação, bem como dos dados do Agrotoxline reportados pela Força Tarefa. Entretanto, cabe ressaltar que o parkinsonismo será detalhado mais adiante e deve ser avaliado separadamente dos demais aspectos tóxicos da exposição ocupacional, pois, dependendo das evidências, pode representar um risco maior à saúde dos trabalhadores e, por precaução, necessitar de medidas muito mais restritivas, mesmo que os estudos atualmente demonstrem que a exposição ao Paraquat está abaixo do nível estipulado como seguro.

1.3. Programa de Segurança do Produto Paraquat (PSPP)

O PSPP proposto pela Força Tarefa inclui diferentes ações que, em conjunto, poderiam ser utilizadas para a redução dos casos de intoxicação por Paraquat. Para a execução dessas ações, a Força Tarefa propôs utilizar 0,5% das vendas dos produtos à base de Paraquat.

Uma das ações propostas dentro desse plano é o monitoramento das intoxicações para direcionamento de medidas que reduzem os índices atualmente observados. A proposta da Força Tarefa é que seja utilizado para o monitoramento das intoxicações o Agrotoxline, um sistema de notificação de intoxicações exclusivamente para agrotóxicos implementado pela Toxiclin em julho de 2012 e do qual fazem parte cinco centros públicos de toxicologia: Centro de Controle de Intoxicações de Londrina, Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul (Porto Alegre), Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo (Jabaquara), Centro de Informações Anti-Veneno da Bahia – CIAVE (Salvador) e Centro de Informação e Assistência Toxicológica (Brasília).

Nesse sistema, o levantamento das intoxicações é feito pelo nome comercial e pelo ingrediente ativo de agrotóxico. De junho de 2012 a maio de 2015, 46 dos 2.285 casos de intoxicação foram decorrentes de intoxicações por Paraquat. Desses 46 casos, 21 decorreram de exposição ocupacional (45,65%), 18 de tentativas de suicídio (39,13%) e 4 de acidentes (8,7%). Todas as intoxicações graves e óbitos foram casos de suicídio. Os casos de exposição ocupacional

levaram apenas a intoxicações consideradas moderadas ou leves. Percebeu-se também que existe demora no diagnóstico, falta de recursos básicos nas unidades de saúde, e pouco treinamento dos profissionais da saúde.

O PSPP proposto pela Força Tarefa é focado em monitoramento (por meio do sistema de notificação Agrotoxline) e em treinamentos, como uma tentativa de unificar os programas dos diferentes fabricantes. O monitoramento é essencial para permitir o direcionamento das ações e os treinamentos seriam ministrados aos usuários (com foco no uso correto e seguro, no armazenamento, recomendações de não transferência de embalagem, uso de EPI e noções de higiene), recomendantes (com foco nas características da molécula, indicações de uso e medidas necessárias de proteção) e médicos (com foco no diagnóstico e tratamento).

Os treinamentos propostos pela Força Tarefa dividem-se em treinamentos externos e internos. Os treinamentos internos seriam direcionados às pessoas envolvidas com a produção, comercialização, recomendação técnica, marketing e áreas regulatórias. Já os treinamentos externos envolveriam usuários, compradores e aplicadores, por meio de treinamentos *on line* obrigatórios no momento da compra e com prazo de validade, bem como presenciais, onde necessário, além de treinamentos para a classe médica.

A Força Tarefa relata que outras medidas foram tomadas para reduzir a exposição de pequenos produtores ao Paraquate como a exclusão das culturas de abacate, aspargos, beterraba, cacau, chá, coco, pera, pêssego, sorgo, uva e pastagens em novembro de 2006. Em julho de 2008, foi aprovada a exclusão do herbicida para a dessecção de arroz e a redução da dose de 1,5-3,0 L/ha para 1,5-2,0 L/ha, além da exclusão da aplicação em dessecção de milho e algodão. Contudo, essas restrições foram feitas para os produtos da Syngenta, sendo que as demais registrantes deveriam se adequar e a monografia deveria ser atualizada.

Cabe ressaltar que, segundo contribuições feitas nos documentos entregues pela própria Força Tarefa (representada pela Syngenta), o registro de Paraquate para chá e algodão seria essencial. Entretanto, a Syngenta relata que excluiu essas culturas, pois considerou que essa ação é uma forma de reduzir a exposição de pequenos agricultores. De acordo com a proposta da Força Tarefa, o Paraquate permaneceria autorizado apenas para as culturas de algodão, arroz, banana, batata, café, cana-de-açúcar, citros, feijão, milho, soja, trigo e como dessecantes nas culturas de cana-de-açúcar, soja e batata. Além disso, muitas contribuições de profissionais da área de agronomia ressaltaram a importância do uso de Paraquate nas áreas de pousio, pré-plantio, nas

entrelinhas das culturas, catação, limpeza de carreadores e dessecação, especialmente para o controle de ervas daninhas em culturas como banana e milho.

A Syngenta, representando a Força Tarefa, propôs ainda outras ações regulatórias: exclusão da aplicação nas culturas de abacaxi, couve, maçã, seringueira e uva e a eliminação das embalagens de 1L. Também foi sugerida nas contribuições da CP a eliminação das embalagens de 1L e o uso exclusivo em grãos e fibras. Embora a Força Tarefa tenha proposto excluir a aplicação em maçã, citou-se na consulta pública que o Paraquate é o único produto registrado para essa cultura.

1.4. Programa de educação e manejo: Projeto Centro-Sul de Feijão e Milho

- g) Localidade:** Paraná
- h) Público-alvo:** 120 mil pequenos produtores de milho e feijão (rotação de cultura).
- i) Período:** de 1989 até os dias atuais.
- j) Periodicidade:** Anual
- k) Diagnóstico:** baixa produtividade e rentabilidade; degradação do solo; manejo inadequado de plantas daninhas doenças e pragas; baixo acesso e uso incorreto e inseguro das tecnologias agrícolas, dentre elas agrotóxicos.
- l) Participantes:** Syngenta, Emater-PR, Embrapa Arroz e Feijão e Instituto Agronômico do Paraná (Iapar)
- m) Participação:** 3.000 produtores participam das unidades administrativas e estima-se que mais de 10.000 visitem pelo menos um dos mais de 200 eventos realizados durante o ano.
- n) Descrição:** O projeto orienta produtores sobre as boas práticas em todas as fases do cultivo, inclusive sobre o uso correto e seguro de agrotóxicos.
- o) Resultados:** O projeto ajudou a elevar o patamar produtivo da região acima da média do Estado, a melhorar a rentabilidade para o produtor e a promover maior qualidade de vida na região, além da redução dos casos de intoxicação com agrotóxicos. O uso do EPI inicialmente era de cerca de 30%, aumentando gradativamente para níveis maiores do que 60%.

Programas de educação e manejo, como o Projeto Centro-Sul de Feijão e Milho, são essenciais para treinamentos dos trabalhadores envolvidos no uso de agrotóxicos e,

consequentemente, para a mitigação dos riscos à saúde associados à manipulação dessas substâncias. Portanto, diante da alta toxicidade inerente ao Paraquate, a manutenção do registro desse ingrediente ativo deve estar condicionada a uma ampliação e melhor estruturação de projetos desse tipo, com acompanhamento de seus resultados pela Anvisa.

2. Genotoxicidade e mutagenicidade do Paraquate

Durante a consolidação da CP nº 94, de 2015, as limitações apontadas nas contribuições a respeito dos estudos utilizados no PARECER TÉCNICO DE REAVALIAÇÃO nº 01, de 2015/GGTOX/ANVISA foram avaliadas e aquelas consideradas relevantes foram incluídas no quadro 4 e utilizadas para a avaliação final do potencial mutagênico do Paraquate.

Cabe ressaltar que alguns dos estudos avaliados apresentam limitações que não os tornaram inconclusivos, sendo possível utilizar seus resultados. Por outro lado, alguns estudos avaliados apresentaram limitações substanciais que impedem a utilização de seus resultados na avaliação do peso da evidência.

Verificou-se que o estudo *in vitro* considerado válido para mutação pontual em célula de mamífero e os estudos de mutação gênica pontual em linhagens de bactérias são consistentemente negativos, observando-se apenas um resultado positivo para ensaios em *in vitro* em célula eucariota unicelular. Esse único resultado *in vitro* em fungo não é suficiente para concluir sobre a indução de mutação pontual pelo Paraquate.

Quatro resultados *in vivo* e *in vitro* em células de mamífero foram negativos, entretanto em quatorze ensaios foi possível observar claramente a ocorrência de mutação do tipo aberração cromossômica. Alguns dos estudos para avaliação de aberrações cromossômicas *in vivo* em *Drosophila melanogaster* e *in vitro* em células de mamífero (ensaio com linfoma de camundongo) poderiam apontar a ocorrência de mutações pontuais, entretanto não foram conduzidos de forma a diferenciar os parâmetros que determinam o tipo de mutação e, como não existem outras evidências de ocorrência de mutação pontual, eles podem ser utilizados apenas para conferir peso de evidência à indução de aberração cromossômica pelo Paraquate.

Estudos em células germinativas foram considerados inconclusivos diante das limitações que possuem. Entretanto, embora atualmente não exista evidência comprovando o potencial do Paraquate de induzir mutação em células germinativas, foi constatado que a exposição ao Paraquate alcança os testículos afetando os espermatozoides (Rios et al., 1995; D'Souza et al.,

2006). Além disso, todos os ensaios positivos apresentados no quadro 4 relacionados à avaliação da genotoxicidade conferem forte peso de evidência à observação de indução de aberrações cromossômicas em células somáticas pela exposição ao Paraquate.

Quadro 4. Resumo dos resultados dos estudos de mutagenicidade para o Paraquate.

MUTAGENICIDADE PARAQUATE					
Referência	Concentração	Tipo de ensaio	Limitações	Parâmetro avaliado	Resultado
Report nº CTL/P/243	99%	<i>In vitro</i> Ames	-	Mutação pontual	NEGATIVO
Report nº 20725 – 2002	45%	<i>In vitro</i> Ames	-	Mutação pontual	NEGATIVO
Benigni et al., 1979	NI	<i>In vitro</i> Ames	-	Mutação pontual	NEGATIVO
Speit et al., 1998	NI	<i>In vitro</i> HPRT em fibroblastos pulmonares de hamster chinês	Alta citotoxicidade nas maiores doses.	Mutação pontual	NEGATIVO
Report nº CTL/P/442 - 1979	100%	<i>In vitro</i> Citogenético em células de rato	O Paraquate, associado ao corante Giensa, provocou alterações na aparência morfológica dos cromossomos, que podem ser confundidas com aberrações cromossômicas. Este artefato foi prevenido ao se realizar cinco lavagens nas células. Não se determinou o índice mitótico.	Aberração cromossônica	NEGATIVO
Tanaka e Amano, 1989	NI	<i>In vitro</i> Aberração cromossônica em células de pulmão de hamster chinês	Não foi avaliada a viabilidade celular, mas a concentração utilizada foi compatível com a de outros estudos. Foram contabilizadas lacunas. Ausência de controle positivo.	Aberração cromossônica	NEGATIVO
Report nº CTL/P/442 - 1979	100%	<i>In vivo</i> Micronúcleo em camundongo	O Paraquate, associado ao corante Giensa, provocou alterações na aparência morfológica dos cromossomos, que podem ser confundidas com aberrações cromossômicas. Este artefato foi prevenido ao se realizar cinco lavagens nas células. Não se determinou o índice mitótico.	Aberração cromossônica	NEGATIVO
Report nº	33,07%	<i>In vivo</i>	A diminuição da razão	Aberração	NEGATIVO

CTL/P/1369	(íon)	Micronúcleo em camundongo	PCE/NCE foi muito pequena e ocorreu apenas na maior dose. Ou seja, não é possível ter certeza de que a substância alcançou o seu alvo. Foram utilizadas apenas duas doses, não sendo possível análise dose-resposta. Doses mais baixas que o ideal.	cromossômica	
Benigni et al., 1979	NI	<i>In vitro</i> Resistência a 8-azaguanina em <i>Salmonela typhimurium</i>	Alta toxicidade nas doses maiores.	Mutação pontual	INCONCLUSIVO
Moody e Hassan, 1982	NI	<i>In vitro</i> Ames	Número de revertentes expresso em função da sobrevivência (revertentes/ 10^8 sobreviventes) impossibilita avaliar se o aumento observado decorre de ação mutagênica ou de morte das células na maior concentração.	Mutação pontual	INCONCLUSIVO
Study RF-3252.401.182.04 – 2005	50%	<i>In vitro</i> Ames	Não foram utilizadas as doses corretas, havendo número de doses com citotoxicidade inferior ao recomendado nas diretrizes da OECD.	Mutação pontual	INCONCLUSIVO
Osch et al., 2010	NI	<i>In vivo</i> Mutação pontual em camundongos harlequin	Aumento considerado pequeno pelo próprio autor, sem avaliação dose-resposta.	Mutação pontual	INCONCLUSIVO
Cantavenera et al., 2007	NI	<i>In vitro</i> Ames	Realizado com apenas uma linhagem. Sem curva dose-resposta.	Mutação pontual	INCONCLUSIVO
Report n° CTL/P/1560 - 1987	33,07% (íon)	<i>In vivo</i> Citogenético em ratos Alpk:AP	Histórico negativo inacessível, pois a referência é de pôster apresentado em conferência. Os dados de contagem de aberrações por animal não foram apresentados e sim a média da porcentagem de células, sem o desvio-padrão. Não foram testadas todas as doses em 12h, apenas a maior dose. Apenas em 24h testou-se todas as doses. Em 48 horas testou-se a maior dose. O número de metáfases analisadas	Aberração cromossômica	INCONCLUSIVO

			por animal (50) foi inferior ao recomendado (200).		
Report nº CTL/P/367 – 1978	100%	<i>In vivo</i> Citogenético em ratos	Não se determinou o índice mitótico. Alterações morfológicas nos cromossomos dificultaram a análise das aberrações cromossômicas. O número de metáfases analisadas por animal (50) foi inferior ao recomendado (200).	Aberração cromossômica	INCONCLUSIVO
Ribas et al., 1997	99%	<i>In vitro</i> Micronúcleo em linfócitos humanos	Não está descrita a idade dos doadores de linfócitos. O tempo de tratamento foi de 2h, sendo o recomendado de 3h a 6h. Número de células analisadas inferior ao recomendado.	Aberração cromossômica	INCONCLUSIVO
Ribas et al., 1997	99%	<i>In vitro</i> Aberrações cromossômicas em linfócitos humanos	Não está descrita a idade dos doadores de linfócitos. O tempo de tratamento foi de 2h, sendo o recomendado de 3h a 6h. Número de células analisadas inferior ao recomendado.	Aberração cromossômica	INCONCLUSIVO
Nicotera, 1985	NI	<i>In vitro</i> Aberrações cromossômicas em fibroblastos de hamster chinês	Redução do índice mitótico nas maiores concentrações. Inclusão de lacunas na análise.	Aberração cromossômica	INCONCLUSIVO
Cantavenera et al., 2007	NI	<i>In vitro</i> Aberração cromossômica em células V79	Não foi descrita a citotoxicidade. Aumento não estatisticamente significativo.	Aberração cromossômica	INCONCLUSIVO
Anderson et al., 1976	NI	<i>In vivo</i> Dominante letal em camundongos	Espaçamento entre as doses superior ao recomendado.	Mutação pontual em células germinativas	INCONCLUSIVO
Pasi et al., 1974	NI	<i>In vivo</i> Dominante letal em camundongos	O estudo foi realizado com apenas uma dose, não enquadrada na sugerida pelo protocolo da OECD. Além disso, o número de animais utilizado foi pequeno.	Mutação pontual em células germinativas	INCONCLUSIVO
IRI Report nº 145	23,9% (ión)	<i>In vivo</i> Dominante letal em camundongo	Sem aumento da morte embrionária ou fetal no acasalamento de 4 a 8 semanas e sem diferença significativa na morte embrionária ou fetal no acasalamento das	Mutação em células germinativas	INCONCLUSIVO

			semanas 1 e 2, mas houve grande variação entre os grupos nas 3 primeiras semanas.		
Report nº CTL/P/1351 – 1985	99,6%	<i>In vitro</i> Citogenético em linfócitos humanos	Dose mais alta com 68% de toxicidade (ideal entre 50 e 60%)	Aberração cromossômica	POSITIVO
Report nº CTL/P/1398 - 1985	45,66%	<i>In vitro</i> Células de linfoma de camundongos L5178Y	Doses com citotoxicidade alta (menos de 10% de viabilidade), nas quais houve aumento da frequência de mutação, com interpretação dos dados prejudicada, pois não foi possível avaliar o potencial mutagênico. No ensaio em que não se observou aumento da frequência de mutação, também não se alcançou a citotoxicidade ideal (bem abaixo da recomendada). Exposição mais curta (2h) do que a recomendada.	Mutação pontual e/ou aberração cromossômica	POSITIVO
Gaivão et al., 1999	NI	<i>In vivo</i> Mancha de olho em <i>Drosophila melanogaster</i> (SMART)	Alta mortalidade na última dose (40 a 80%). Sem diretriz pela OECD.	Mutação pontual e/ou aberração cromossômica	POSITIVO
Gaivão et al., 1996	NI	<i>In vivo</i> Mancha de olho em <i>Drosophila melanogaster</i> (SMART)	Alta mortalidade na última dose (40 a 80%). Sem diretriz da OECD válida.	Mutação pontual e/ou aberração cromossômica	POSITIVO
Jovtchev et al., 2010	NI	<i>In vitro</i> Aberração cromossômica em linfócitos humanos	Doadores com idade entre 41 e 52 anos. Não foram apresentados dados de controle positivo. Tempo de tratamento de 1h.	Aberração cromossômica	POSITIVO
Sofuni e Ishiadte Jr, 1988	NI	<i>In vitro</i> Aberrações cromossômicas em fibroblastos de hamster chinês	Não relata citotoxicidade e uso de controle positivo. Número de células analisadas inferior ao recomendado.	Aberração cromossômica	POSITIVO
Lin et al., 1987	45%	<i>In vitro</i> Aberrações cromossômicas em células de ovário de hamster chinês	-	Aberração cromossômica	POSITIVO
McGregor et al., 1988	NI	<i>In vitro</i> Ensaio em linfoma de camundongo (MLA)	Não houve diferenciação entre colônias pequenas e grandes, não permitindo a diferenciação do tipo de mutação.	Mutação pontual E/OU aberração cromossômica	POSITIVO

Benigni et al., 1979	NI	<i>In vitro</i> Mutação gênica em <i>Aspergillus nidulans</i>	Tempo de exposição inadequado. Não utilização de controle positivo	Mutação pontual	POSITIVO
Torres et al., 1992	99%	<i>In vivo</i> Mancha de asas em <i>Drosophila melanogaster (SMART)</i>	Sem diretriz válida da OECD. Não houve diferenciação entre tipos de manchas.	Mutação pontual e/ou aberração cromossômica	POSITIVO
Ortiz et al., 2000	>98%	<i>In vivo</i> Micronúcleo em camundongos	Via intraperitoneal. Avaliação de uma única dose. Número de PCE avaliado inferior ao recomendado.	Aberração cromossômica	POSITIVO
Speit et al., 1998	NI	<i>In vitro</i> Aberração cromossômica em fibroblastos pulmonares de hamster chinês	Alta citotoxicidade nas maiores doses.	Aberração cromossômica	POSITIVO
Melchiorri et al., 1991	98%	<i>In vivo</i>	Administração intraperitoneal	Aberração cromossômica	POSITIVO
Melchiorri et al., 1998	98%	<i>In vivo</i> Micronúcleo em camundongos	Administração intraperitoneal	Aberração cromossômica	POSITIVO
D'Souza et al., 2005	~100%	<i>In vivo</i> Micronúcleo em rato	Administração por via dérmica. Número de PCE analisado inferior ao recomendado. Não utilizado controle positivo.	Aberração cromossômica	POSITIVO
Report nº CTL/P/1339 – 1985	99,6%	<i>In vitro</i> Síntese não programada em hepatócitos de rato	Sem diretriz válida da OECD.	Genotoxicidade	NEGATIVO
Report nº CTL/P/1550 - 1987	33,7% (ión)	<i>In vivo</i> Síntese não programada de DNA em hepatócitos de rato	Número de animais e de células analisadas por animal inferiores ao número mínimo recomendado.	Genotoxicidade	NEGATIVO
Speit et al., 1998	NI	<i>In vitro</i> Cometa em fibroblastos pulmonares de hamster chinês	Alta citotoxicidade nas maiores doses.	Genotoxicidade	NEGATIVO
Wang et al., 1987	45%	<i>In vitro</i> Trocada de cromátides-irmãs em células de ovário de hamsters	Utilizadas apenas duas concentrações, não sendo possível verificar relação dose-resposta. Sem diretriz válida da OECD.	Genotoxicidade	NEGATIVO
Report nº CTL/P/1392 - 1985	99,4%	<i>In vitro</i> Trocada de cromátides-irmãs	-	Genotoxicidade	POSITIVO
Yamamoto et al., 2001	NI	<i>In vitro</i> Quebra de DNA	Resultado não reflete ação em uma célula intacta.	Genotoxicidade	POSITIVO
Ribas et al., 1995	98%	<i>In vitro</i> Cometa em linfócitos humanos	Não descrição dos controles positivos e de corrida.	Genotoxicidade	POSITIVO
Dušinská et al., 1998	NI	<i>In vitro</i> Cometa em macrófagos pulmonares e pneumocítos do tipo II	Não foi avaliada a viabilidade celular, mas a concentração utilizada foi compatível com a de outros estudos.	Genotoxicidade	POSITIVO

Ross et al., 1979	NI	<i>In vitro</i> Eluição alcalina	-	Genotoxicidade	POSITIVO
Tanaka, 2000	NI	<i>In vitro</i> Troca de cromátides-irmãs em células pulmonares de hamsters	Utilizadas apenas duas concentrações, não sendo possível verificar relação dose-resposta. Não foi relatada a citotoxicidade, mas a concentração utilizada foi compatível com a de outros estudos. Sem diretriz válida da OECD.	Genotoxicidade	POSITIVO
Wang et al., 1987	45%	<i>In vitro</i> Troca de cromátides-irmãs em células epiteliais de traqueia de rato	Utilizadas apenas duas concentrações, não sendo possível verificar relação dose-resposta. Sem diretriz válida da OECD.	Genotoxicidade	POSITIVO
Tanaka e Amano, 1989	NI	<i>In vitro</i> Troca de cromátides-irmãs em células de pulmão de hamster chinês	Não foi avaliada a viabilidade celular, mas a concentração utilizada foi compatível com a de outros estudos.	Genotoxicidade	POSITIVO
Ribas et al., 1997	99%	<i>In vitro</i> Troca de cromátides-irmãs em linfócitos humanos	Não está descrita a idade dos doadores de linfócitos.	Genotoxicidade	POSITIVO
Benigni et al., 1979	NI	<i>In vitro</i> Síntese não programada de DNA em células humanas semelhantes a epiteliais	-	Genotoxicidade	POSITIVO
Petrovska, 1999	NI	<i>In vitro</i> Ensaio cometa em células HeLa e Hep G2	-	Genotoxicidade	POSITIVO
Parry, 1977	PF	<i>In vitro</i> Recombinação mitótica em <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Sem diretriz válida da OECD.	Genotoxicidade	POSITIVO
D'Souza et al., 2006	~100%	<i>In vivo</i> Alterações morfológicas em células germinativas de rato	Escolha dos estágios de maturação não abrangeu todas as fases.	Indução de alterações morfológicas na espermatogênese	POSITIVO
Rios et al., 1995	PF	<i>In vivo</i> Alterações morfológicas na espermatogênese em camundongos	Não foi utilizado controle positivo no ensaio.	Indução de alterações morfológicas na espermatogênese	POSITIVO
Rios et al., 1995	PF	<i>In vivo</i> Aberração cromossômica em células de medula óssea	Não foi utilizado controle positivo no ensaio. Inclusão do número de lacunas na análise.	Aberração cromossômica	INCONCLUSIVO
Salam et al., 1993	PF	<i>In vitro</i> Mutação gênica <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Pureza muito baixa. Ausência de controle positivo. A indução de conversão gênica, mutação reversa e recombinação mitótica	Mutação pontual e aberração cromossômica	INCONCLUSIVO

			somente observada em altas concentrações, nas quais a sobrevivência é muito reduzida. Sem diretriz válida da OECD.		
Nicotera, 1985	NI	<i>In vitro</i> Troca de cromátides-irmãs em fibroblastos de hamster chinês	Redução do índice mitótico nas maiores concentrações, restando apenas uma concentração analisável.	Genotoxicidade	INCONCLUSIVO

Legenda. PF: Produto Formulado; NI: Não Informado; Azul: Resultados negativos para mutagênese; Vermelho: Resultados Positivos para mutagênese; Marrom: Resultados inconclusivos que não fornecem evidência para a classificação de mutagenicidade do ingrediente ativo; Roxo: ensaios de genotoxicidade e/ou ensaios realizados com PF.

Os resultados dos ensaios de mutagênese revelam, portanto, que o Paraquate é capaz de provocar aberrações cromossômicas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, em diferentes espécies (*in vitro* em células de mamíferos e humanos; *in vivo* em drosófilas e mamíferos) e por diferentes vias de exposição (intraperitoneal e dérmica). Essa conclusão, embora com algumas pequenas diferenças, está de acordo com as interpretações dos estudos de mutagênese realizadas por outros organismos internacionais, como a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO), o Comitê de Especialistas FAO/OMS sobre Resíduos de Agrotóxicos (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues – JMPR), a USEPA e a EFSA.

A USEPA relatou que o Paraquate é fracamente positivo em ensaio de linfoma de camundongo L5178Y com ativação metabólica, induzindo mutação nas células expostas por duas horas ao Paraquate. O Paraquate também apresentou resultado positivo, com dano cromossômico, em células humanas em ensaio citogenético com e sem ativação metabólica e foi positivo no ensaio de troca de cromátides-irmãs com e sem ativação metabólica. Por outro lado, o Paraquate não foi mutagênico nos testes de Ames e foi negativo para aberrações cromossômicas em medula óssea de ratos. Também considerou que não houve evidência de mutagenicidade em camundongos no teste de dominante letal e que não houve indução da síntese não programada de DNA em hepatócitos *in vitro* e *in vivo* (USEPA, 1997).

Sobre a genotoxicidade *in vitro* do Paraquate, o Comitê de Reavaliação da EFSA concluiu que ele possui potencial mutagênico em células L5178Y com ativação metabólica, não induz síntese não programada de DNA em hepatócitos, mas é claramente clastogênico em célula pulmonar de hamster chinês com e sem ativação metabólica. Apesar desses resultados positivos, a União Europeia considerou o Paraquate não genotóxico *in vivo*, pois esta substância não apresentou

efeitos clastogênicos em células de medula óssea de ratos e camundongos em ensaio de micronúcleo, não induziu síntese não programada de DNA em hepatócitos e não há evidências de indução de efeitos na fertilidade ou aumento na incidência de mutações dominantes letais em doses até 4 mg/kg p.c./dia em ratos (Pesticide Safety Directorate, 2002). Portanto, a EFSA concluiu que o Paraquate não apresenta risco genotóxico *in vivo*, apesar de possuir efeitos positivos *in vitro*.

Entretanto, cabe ressaltar que as avaliações feitas pela USEPA e EFSA são antigas e, portanto, não consideraram estudos mais recentes de genotoxicidade e mutagenicidade disponíveis na literatura.

A FAO relatou resultados positivos *in vitro* para genotoxicidade em estudo citogenético com linfócitos humanos e em ensaio de troca de cromátides-irmãs em fibroblastos pulmonares de hamsters, ambos realizados conforme protocolos da OECD (FAO, 2003). Além disso, o JMPR revisou uma grande quantidade de estudos de genotoxicidade e relatou que muitos resultados positivos consistentes foram obtidos em ensaios de dano ao DNA em células de mamíferos (aberração cromossômica, estudos citogenéticos, danos cromossômicos, troca de cromátides-irmãs, síntese não programada de DNA e quebras de DNA em ensaios de cometa) e concluiu que esses resultados indicam potencial genotóxico *in vitro* do Paraquate (Marrs e Adjei, 2003). Para o JMPR, o Paraquate é clastogênico em altas concentrações *in vitro*. O JMPR ressalta que o mecanismo de ação do Paraquate inclui a geração de radicais livres e o estresse oxidativo e que a não observação de efeitos genotóxicos em alguns ensaios, especialmente naqueles com concentrações baixas do ingrediente ativo, pode ser decorrente do mecanismo de defesa antioxidante do organismo. Entretanto, em seu relatório, o JMPR faz uma ressalva reforçando que testes *in vivo* para formação de micronúcleo foram positivos em camundongos, um com administração oral e dois com administração intraperitoneal e, embora a dose usada tenha sido considerada alta, é possível concluir que o Paraquate pode induzir danos cromossômicos também *in vivo*, todavia considerou-se que é pouco provável que ele cause danos aos seres humanos em concentrações dietéticas (Marrs e Adjei, 2003).

O JMPR está correto ao concluir que é pouco provável a ocorrência de mutações em humanos nas concentrações dietéticas, pois não se espera que o Paraquate deixe resíduos nos alimentos (essa discussão deverá ser abordada posteriormente de forma mais aprofundada), entretanto a exposição ocupacional é extremamente relevante, pois os trabalhadores estão em contato direto com o produto e, conforme discutido anteriormente, a exposição dérmica é

considerada preocupante pelas principais agências regulatórias internacionais (USEPA, 2016b e PMRA, 2015).

A mutação cromossômica observada para o Paraquate não seria uma preocupação se ocorresse apenas em células somáticas, uma vez que o potencial de provocar aberrações cromossômicas não parece estar associado a nenhum evento crônico grave (os resultados dos estudos de carcinogenicidade não revelaram nenhuma alteração significativa). Por outro lado, o único estudo disponível para avaliação do potencial mutagênico em células germinativas foi considerado inconclusivo, dada a baixa concentração de ingrediente ativo (utilização de produto comercial) e à inconsistência dos resultados (diferença significativa entre alguns grupos, mas com grande variação de resposta). Também existem estudos avaliando a ação do Paraquate sob a morfologia dos espermatozoides com resultados claramente positivos. Embora as alterações morfológicas não permitam uma conclusão definitiva da ação genotóxica do Paraquate sobre as células germinativas, elas fornecem evidência suficiente de que a substância atinge o testículo (Yauk et al. 2015).

Quando não existem dados conclusivos sobre o potencial mutagênico de uma substância, como no caso do Paraquate, considera-se que o efeito observado em células somáticas é suficiente para caracterizar o potencial mutagênico da substância em células germinativas (UE, 2013). O Programa Internacional de Segurança Química (IPCS – International Program on Chemical Safety) também harmonizou dessa forma seu entendimento sobre mutagenicidade, considerando que as substâncias devem ser consideradas mutagênicas para células germinativas quando existem resultados positivos para efeitos mutagênicos em células somáticas *in vivo*, com potencial de afetar células germinativas confirmado por evidências que demostrem ocorrência de exposição das células germinativas ao mutágeno. Nesses casos, deve-se assumir que a substância possui potencial mutagênico para as células germinativas e representa risco às futuras gerações (Eastmond et al., 2009).

Essa definição de mutagenicidade reflete o entendimento científico atual e sua adoção de forma normativa está sendo proposta na RDC para substituição da Portaria nº 03, de 16 de janeiro de 2002 (CP nº 87, de 02 de outubro de 2015). Assim, com base nesse entendimento, pode-se concluir com as evidências atualmente disponíveis, que o Paraquate é mutagênico também para células germinativas, pois há comprovação da ocorrência de mutação somática *in vivo* e da ação do Paraquate nos espermatozoides e não há estudo consistentemente negativo comprovando ausência de efeito mutagênico nas células germinativas.

Embora o Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002, defina que um agrotóxico deve ser proibido no Brasil quando for considerado mutagênico, capaz de induzir mutação em, no mínimo, dois testes, um deles para detectar mutações gênicas e o outro para detectar mutações cromossômicas (Inciso V, do Art. 31), a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, determina que é proibido o registro de agrotóxicos que revelem características mutagênicas, de acordo com o resultado de **experiências atualizadas na comunidade científica**. Atualmente, as preocupações a respeito da mutagenicidade de uma substância não se restringem à avaliação da ocorrência de mutações pontuais ou cromossômicas, pois é importante avaliar a consequência da mutação nas células somáticas e germinativas, ou seja, os seus potenciais efeitos sobre a saúde da população exposta. Em células somáticas, conforme explicado anteriormente, não há grande preocupação com o potencial mutagênico do Paraquate, uma vez que não foram observados efeitos importantes nos estudos crônicos de carcinogenicidade. Contudo, não foi possível, com base nos estudos disponíveis, descartar o potencial mutagênico do Paraquate em células germinativas. Assim, efeitos graves decorrentes da indução de mutações em células germinativas poderiam colocar em risco a saúde da população exposta. Cabe ressaltar que a população que considerada exposta seria apenas os trabalhadores rurais, pois não se espera que o Paraquate deixe resíduos em alimentos.

A relevância das mutações em células germinativas é evidente diante da quantidade de casos de doenças genéticas autossômicas dominantes, recessivas e ligadas ao sexo. Muitas desordens genéticas são causadas por mutações recessivas (fibrose cística, fenilcetonuria, doença de Tay-Sachs, dentre outras). Essas mutações são, na sua maioria, herdadas e expressas quando se recebe os genes recessivos de ambos os pais. Mutações novas possuem maior importância na incidência de doenças dominantes do que recessivas, pois uma única mutação é suficiente para expressão da doença já na primeira geração. Para doenças dominantes com efeito brando, penetrância reduzida ou manifestação em idade mais avançada, a contribuição da geração parental parece maior do que para novas mutações. Além da ocorrência de doenças herdadas, mutações gênicas em células germinativas contribuem com alterações na fertilidade, malformações, morte embrionária e também com o surgimento de anormalidades congênitas, inclusive desordens multifatoriais com manifestação tardia, como doença do coração, hipertensão e diabetes. Diferentemente das mutações pontuais, que geralmente são herdadas das gerações passadas, a maior parte das anormalidades cromossômicas aparece como mutações novas nas células germinativas dos pais (Cassarett e Doull's, 2001). Ao contrário da mutação somática que geralmente é associada à carcinogênese, uma única mutação em célula germinativa pode levar a uma grande variedade de

doenças, além de ser a causa primária de morte embrionária e fetal. Mutações novas em células germinativas reconhecidamente contribuem com desordens neurológicas, câncer e muitas outras doenças (Yauk et al., 2015).

Diante do exposto, o Paraquate deve ser considerado mutagênico, mesmo induzindo apenas mutação cromossômica, pois:

- I- A análise dos estudos de mutagenicidade, tanto da literatura científica quanto dos ensaios realizados pelas registrantes, mostrou que há peso de evidência suficiente para comprovar o potencial do Paraquate de induzir aberrações cromossômicas em células somáticas *in vitro*, *in vivo*, em diferentes espécies e por diferentes vias de exposição (inclusive dérmica).
- II- Quando não existem dados conclusivos sobre o potencial mutagênico de uma substância em células germinativas, como no caso do Paraquate, deve-se considerar que o efeito observado em células somáticas é suficiente para caracterizar o potencial mutagênico em células germinativas.
- III- Não foi possível comprovar a inexistência de mutação em células germinativas.
- IV- A exposição ao Paraquate alcança os testículos, afetando os espermatozoides, e provoca mutação somática *in vivo*, portanto considera-se que o Paraquate é mutagênico para células germinativas.
- V- Efeitos mutagênicos em células germinativas desencadeiam consequências graves (alterações na fertilidade, malformações, morte embrionária, desordens neurológicas, anormalidades congênitas, inclusive desordens multifatoriais com manifestação tardia, como doença do coração, câncer, hipertensão e diabetes), representando alto risco à saúde da população exposta.
- VI- As principais agências reguladoras internacionais e esse parecer concluíram que a exposição dérmica do ser humano é relevante e mais importante do que a exposição de animais, portanto trabalhadores rurais (população exposta) estão suscetíveis aos efeitos mutagênicos do Paraquate.
- VII- A lei 7.802, de 1989, determina a proibição do registro de agrotóxicos que revelem características mutagênicas, de acordo com os **resultados atualizados de experiências da comunidade científica**.

Cabe ressaltar que o potencial de provocar aberrações cromossômicas somáticas não parece estar associado a nenhum evento crônico grave, pois os resultados dos estudos de carcinogenicidade não revelaram nenhuma alteração significativa. No entanto, como não existe evidência de ausência de efeitos graves para as mutações cromossômicas em células germinativas, a única alternativa para não propor a proibição do ingrediente ativo Paraquate, com base em seu potencial mutagênico, seria a obtenção de resultados claramente negativos em ensaios de avaliação do potencial mutagênico do Paraquate em células germinativas, conduzidos conforme protocolos internacionalmente aceitos.

3. Neurotoxicidade

O PARECER TÉCNICO DE REAVALIAÇÃO N° 01, DE 2015/GGTOX/ANVISA concluiu que os estudos em animais revelam uma relação de causalidade entre a ocorrência de efeitos tipicamente relacionados ao parkinsonismo e a exposição dos animais de laboratório ao Paraquate, com base nos estudos da literatura e nos estudos apresentados pela registrante.

No entanto, a Força Tarefa considera que não ocorreram efeitos, relacionados ao parkinsonismo, após a administração oral de Paraquate, mesmo utilizando-se doses significativamente mais elevadas do que as doses atualmente utilizadas para determinar a exposição ocupacional e dietética. Argumentou-se também que o Parecer Técnico de Reavaliação n° 01, de 2015/GGTOX/Anvisa deu muita ênfase na perda de células neuronais, observada em um dos estudos com avaliação estereológica e pouca ênfase nos demais parâmetros toxicológicos importantes (neuroquímicos e neuropatológicos). Além disso, a empresa argumenta que a perda de neurônios, para ser considerada importante, deveria ser reprodutível. Com relação a todas essas argumentações da Força Tarefa, cabe esclarecer que foram avaliados muitos estudos, tanto dos dossiês quanto da literatura científica, e uma grande quantidade deles mostrou efeitos claros em diferentes parâmetros relacionados ao parkinsonismo e não só à depleção neuronal, conforme já discutido no PARECER TÉCNICO DE REAVALIAÇÃO N° 01, DE 2015/GGTOX/ANVISA.

A Força Tarefa também argumenta que apenas resultados estatisticamente significativos devem ser considerados na análise, pois um efeito só pode ser considerado quando é alcançada diferença estatística. Com relação a esse aspecto, é importante destacar que a avaliação do resultado dos estudos deve levar em consideração todas as informações disponíveis além das

diferenças estatísticas: resultados de outros estudos, significância biológica, dose-resposta e reprodutibilidade. Realmente, a avaliação exclusivamente desses estudos não demonstraria claramente uma diferença estatística e não seria suficiente para concluir sobre a relação entre Paraquate e parkinsonismo. Entretanto, foram observadas tendências estatísticas para alguns efeitos nos estudos das registrantes que, quando avaliadas em conjunto com os vários resultados de estudos da literatura científica, conferem peso de evidência suficiente para concluir que a exposição ao Paraquate acarreta efeitos característicos do parkinsonismo em modelos animais.

A Força Tarefa discutiu ainda sobre outros aspectos que considera insuficientes para concluir sobre as alterações provocadas pelo Paraquate no sistema nervoso, tais como via de exposição não relevante, tempo de exposição, sensibilidade dos modelos animais, níveis de dopamina observados, doses administradas. Todos esses aspectos já foram avaliados e profundamente discutidos no PARECER TÉCNICO DE REAVALIAÇÃO N° 01, DE 2015/GGTOX/ANVISA e, por isso, nenhum dos argumentos apresentados alteraram a conclusão inicial da reavaliação a respeito da relação entre parkinsonismo e Paraquate nos estudos conduzidos em animais de laboratório.

Ao contrário do afirmado pela Força Tarefa, não se pode considerar que os modelos animais sejam precários, conforme discussão feita pela Dra. Estefânia Moreira no painel técnico de reavaliação do Paraquate e já apresentado no Parecer Técnico de Reavaliação nº 01, de 2015/GGTOX/Anvisa, pois foram observados diferentes efeitos relacionados ao parkinsonismo, por independentes grupos de pesquisa.

Dentre os efeitos já observados que relacionam o Paraquate ao parkinsonismo podem ser citados: diminuição estatisticamente significativa de neurônios imunomarcados para tirosina hidroxilase (TH) na substância negra (SN) e considerável perda de neurônios dopaminérgicos (25-65%); alteração estatisticamente significativa da função motora; indução significativa de estresse oxidativo no encéfalo (ativação da micróglia, diminuição de antioxidantes, aumento de marcadores pró-oxidantes); redução de dopamina ou alteração de seu metabolismo; acúmulo neuronal de α-sinucleína; diminuição de atividade proteasómica (Brooks et al., 1999; Manning-Bog et al., 2002; McCormack et al., 2002; Manning-Bog et al., 2003; McCormack & Di Monte, 2003; McCormack et al., 2005; Ossowska et al., 2005a; Ossowska et al., 2005b; Ossowska et al., 2006; Choi et al., 2006; Fernagut et al., 2007; Purisai et al., 2007; Kang et al., 2009; Somayajulu-Nițu et al., 2009; Kang et al., 2010; Wills et al., 2012). Ainda, vários estudos *in vivo* com não mamíferos como nematoides, peixes e drosófilas (Jimenez-Del-Rio et al., 2008; Inamdar et al., 2012; Bortolotto et

al., 2014; González-Hunt et al, 2014 ; Cassar et al., 2015) e estudos *in vitro* e *in situ* (Choi et al., 2016) corroboram as evidências de efeitos relacionados ao parkinsonismo decorrentes da exposição ao Paraquate observadas *in vivo* em mamíferos.

Cabe ressaltar que, embora a Força Tarefa insista em argumentar que os estudos realizados pelo grupo do qual a pesquisadora Mona Thiruchelvan fez parte devem ser desconsiderados da análise, por ter sido comprovado que esse pesquisadora alterou os seus dados de ensaios sobre Parkinson com o paraquate, não se pode invalidar todos os resultados dos demais pesquisadores desse grupo de pesquisa. Os dados corrompidos por Mona Thiruchelvan foram identificados e não subsidiaram a conclusão do parecer de reavaliação. Não seria correto descartar os resultados dos demais pesquisadores por presumir que todos eles também teriam sido falsificados. Além disso, é preciso ressaltar que outros grupos de pesquisa independentes apresentaram resultados semelhantes.

A partir das observações dos estudos experimentais, é possível concluir que os efeitos evidenciados são similares às alterações observadas nos pacientes com Doença de Parkinson, o que reforça a ideia do Paraquate ser fator de risco para essa doença. Cabe ressaltar que o desenho dos estudos experimentais não permite o estabelecimento de um NOAEL para degeneração de neurônios dopaminérgicos e que a meia-vida de eliminação encefálica do Paraquate faz com que a concentração dele se eleve no encéfalo após administrações repetidas (mesmo que espaçadas em 1 semana). Além disso, constatou-se que a concentração encefálica atingida após administração oral e intraperitoneal são similares. Entretanto, a relevância desses achados experimentais na extração para humanos depende de análise dos vários estudos epidemiológicos existentes.

Segundo a Força Tarefa, os estudos epidemiológicos não permitem concluir que os estudos com Parkinson e Paraquate revelam risco inaceitável para suportar a recomendação de cancelamento de registro, pois considera que os estudos epidemiológicos são inconclusivos. Argumentou-se que o PARECER TÉCNICO DE REAVALIAÇÃO N° 01, DE 2015/GGTOX/ANVISA não levou em consideração estudos importantes para a análise epidemiológica, tais como Brent e Schaeffe (2011) e Tomenson e Campbell (2011).

Argumentou-se também que não se avaliou o estudo de Mandiel e colaboradores (2012), apontando as questões falhas dos estudos epidemiológicos FAME (*Farming and Movement Evaluation Study*) de Tanner e colaboradores (2011) com relação aos aspectos metodológicos, aos diferentes critérios de elegibilidade para escolha de controles, à exclusão de controles por terem

desenvolvido Parkinson, à baixa taxa de participação, à proporção muito maior de entrevistados substitutos entre casos do que nos controles, às diferenças substanciais na taxa de participação entre casos e controles e à ausência de estimativas com base apenas na exposição relatada no momento da inscrição.

A Força Tarefa argumenta ainda que não foi feita uma avaliação robusta da exposição para a maioria dos estudos epidemiológicos, contudo citou dois estudos bastante limitados para comprovar que não há relação entre a exposição ao Paraquate e a Doença de Parkinson (Brent e Chaeffer, 2011; Tomenson e Campbell, 2011).

Brent e Schaeffer (2001) avaliaram a ocorrência da Doença de Parkinson em pacientes que se recuperaram ou viveram por até trinta dias após intoxicação por Paraquate. Considerando que o Parkinson é uma doença neurodegenerativa, de evolução lenta e progressiva, não se pode esperar que um estudo com esse desenho experimental fornecesse quaisquer indícios de relação entre o Paraquate e a Doença de Parkinson, por isso esse estudo foi considerado inadequado para discussão desse aspecto toxicológico na reavaliação do ingrediente ativo Paraquate.

Tomenson e Campbell (2011) realizaram estudo avaliando a mortalidade de trabalhadores de uma fábrica de Paraquate por Parkinson e por outras causas. Embora a Força Tarefa argumente que os autores mostram claramente que a exposição ao Paraquate não causou Parkinson nos trabalhadores, esse estudo é extremamente frágil e não foi considerado relevante para avaliar o papel do Paraquate na patogênese de Parkinson. Esse estudo incluiu a avaliação de trabalhadores que trabalharam entre 1961 e 1995 e trabalhadores que foram acompanhados até 2009. Foram incluídos diversos trabalhadores, com diferentes funções na fábrica. O próprio estudo cita que há limitada informação sobre a exposição dos trabalhadores, sendo insuficiente para realizar uma avaliação quantitativa ou qualitativa da exposição. O artigo revela também que é improvável que, após 1980, os trabalhadores tenham sido expostos a níveis médios ou altos de Paraquate. Além disso, não se sabe o tempo ou o nível de exposição. As causas das mortes foram avaliadas por meio dos certificados de óbito, nos quais não se espera que esteja indicado como causa da morte o Parkinson; pois a morte, mesmo que relacionada ao Parkinson, pode ter sido declarada como uma complicação da doença. Além disso, muitos trabalhadores podem não ter tido o diagnóstico de Parkinson durante a vida e, obviamente, isso não será relatado no certificado de óbito, sendo relatada a causa direta da morte.

Nas contribuições à CP também foi argumentada a necessidade de incluir discussão sobre o estudo de Elbaz e colaboradores (2009), no qual não foi observada associação entre doença

de Parkinson e exposição ao Paraquate. Os autores do estudo explicam que a observação desse resultado conflitante com os demais estudos epidemiológicos pode ter ocorrido porque na França o Paraquate é utilizado principalmente como herbicida não seletivo para matar plantas daninhas ao redor das plantações, resultando em níveis baixos de exposição. Além disso, se houver interação gene-ambiente, o Paraquate poderia estar associado à Doença de Parkinson apenas em indivíduos mais suscetíveis. Resultados contrários a esse foram encontrados por Ntzani e colaboradores (2013), que analisaram diversos estudos epidemiológicos para avaliar a associação do Paraquate ao Parkinson e observaram que esses estudos epidemiológicos indicam essa associação. Claro que é inerente a qualquer avaliação epidemiológica há limitações na avaliação feita por Ntzani e colaboradores (2013) que, embora não invalidem a análise feita, impedem que se conclua assertivamente sobre a causalidade entre exposição ao Paraquate e a Doença de Parkinson. Assim, seria necessário incluir estudos epidemiológicos cuidadosamente delineados. Por exemplo, no estudo de Ntzani seria importante a avaliação de estudos epidemiológicos mais completos, com a descrição detalhada do uso de EPIs para avaliar a redução dessa associação, a utilização de dados mais embasados do que o uso de questionários e a redução dos fatores de confundimento.

Recentemente, Furlong e colaboradores (2015) avaliaram se o uso de luvas e hábitos de higiene modificam a associação entre agrotóxicos e a Doença de Parkinson. O FAME (*Farming and Movement Evaluation*) é um estudo de caso-controle dentro do Estudo de Saúde Agrícola (AHS). O uso de EPIs e as práticas de higiene foram determinados por questionário e separou-se o uso de luva inferior a 50% do tempo e em 50% do tempo. Constatou-se alta associação entre a Doença de Parkinson e o uso de luvas por tempo menor do que 50%, sendo que essa associação não ocorreu quando o uso de luvas ocorreu em 50% do tempo. O estudo não constatou relação consistente entre a adoção de práticas de higiene e a redução da associação entre Parkinson e exposição ao Paraquate. Os autores discutiram que a luva é determinante para a exposição dérmica, sua não utilização expõe o trabalhador a doses mais elevadas do agrotóxico. Assim, pode-se inferir que, nos estudos epidemiológicos em que não se encontrou associação entre Paraquate e Doença de Parkinson, os resultados possam ter sido mascarados pelo fato do uso de EPI ser comum na comunidade avaliada. Os autores discutem também que esse resultado pode não decorrer diretamente do uso de luvas, mas sim da adoção de outros comportamentos, pois pessoas que utilizam luvas tendem a manipular de forma mais segura os agrotóxicos, reduzindo sua exposição. Cabe ressaltar que, como qualquer estudo epidemiológico, este estudo apresenta limitações relevantes, como a utilização de um pequeno número de casos (embora superior ao de muitos

estudos) e intervalos de confiança amplos, dentre outras. Apesar dessas limitações, o estudo é considerado relevante para a análise na reavaliação do Paraquate.

Com relação aos resultados epidemiológicos do AHS, dentre eles o FAME (Tanner et al., 2011), a USEPA esclareceu logo no início da sua reavaliação do Paraquate que esses achados serão considerados na reavaliação, assim como aqueles que demonstrarem potencial relação entre a exposição ao Paraquate e a Doença de Parkinson (USEPA, 2011). O AHS é considerado um estudo prospectivo de alta qualidade, com os seguintes pontos fortes: amostra grande, a alta taxa de resposta obtida e o fato de ser prospectivo. Dentre seu pontos fracos podem ser citados: amostra muito homogênea (homem branco), falta de conhecimento da periodicidade da exposição ou aplicação, dentre outros.

O resultados de Tanner e colaboradores (2011) e de Kamel e colaboradores (2007), provenientes do AHS, revelam que houve aumento da probabilidade de ocorrência da Doença de Parkinson entre os trabalhadores que utilizaram Paraquate, o que suporta os achados toxicológicos experimentais (USEPA, 2012). Essa avaliação ainda está sendo realizada pela USEPA e uma conclusão final ainda não foi divulgada. Entretanto, na consulta pública de 02 de março de 2016 (USEPA, 2016b), a USEPA esclareceu que, por enquanto, apenas se avaliou os casos relacionados aos incidentes. No entanto, a USEPA ressaltou novamente os resultados dos estudos do AHS, explicando que se verificou modesta associação com relação à asma ou à bronquite crônica nos dois estudos do AHS, sendo que os dados não conferem forte evidência dessa relação; mas, com relação ao Parkinson, a razão de probabilidade foi considerada alta.

Observa-se, portanto, que o Paraquate vem sendo associado à doença de Parkinson em estudos epidemiológicos desenvolvidos por diferentes grupos de pesquisa e em diferentes populações (Liou et al. 1997; Costello et al. 2009; Tanner, 2011; Kamel, 2007; Furlong et al., 2015) e em meta-análises recentes (Pezzoli and Cereda 2013; Ntzani et al., 2013), embora alguns estudos tenham observado ausência dessa associação (Engel et al. 2001; Hertzman et al. 1994). Uma análise conclusiva sobre a causalidade da exposição ao Paraquate na patogênese da Doença de Parkinson apenas seria possível por meio do desenvolvimento de estudos epidemiológicos mais bem delineados, que podem demandar muito tempo.

É importante lembrar que as limitações dos estudos epidemiológicos podem dificultar a interpretação dos resultados devido aos possíveis efeitos de fatores confundidores relacionados tanto à exposição de interesse quanto ao risco de doença, o que limita a capacidade dos estudos epidemiológicos fornecerem evidência convincente de causalidade (USEPA, 1994).

Considera-se que há suspeita de causalidade se diversos estudos possuem achados consistentes; se a associação entre o agente e o risco de doença é forte (isto é, possui alta razão de chances) e se a associação está de acordo com a teoria biológica. Dados animais corroborantes ajudam a defender a causalidade, especialmente pelo estabelecimento de plausibilidade biológica e de mecanismos potenciais. Entretanto, a falha em detectar uma associação em um estudo epidemiológico não é suficiente para refutá-la, especialmente se os estudos possuem um poder estatístico limitado devido ao tamanho reduzido da amostra ou ao reduzido tempo de acompanhamento. Dessa forma, na avaliação do peso da evidência dos estudos epidemiológicos relacionados à exposição a uma substância, é necessário realizar um julgamento subjetivo do peso dos dados dos vários estudos e suas conclusões conflitantes. No caso do Paraquate, os resultados dos estudos epidemiológicos são conflitantes e existem fatores de confundimento tanto nos estudos mostrando causalidade quanto nos que a refutam. Entretanto, são vários os estudos e meta-análises que demonstraram uma relação entre o Paraquate e a Doença de Parkinson e a avaliação das inconsistências não permite desconsiderar essa associação. A confiança em estudos epidemiológicos na ausência de uma medida direta de exposição é desafiadora, porém somando-se aos resultados epidemiológicos o fato dos estudos em animais, realizados por diferentes grupos de pesquisas, serem consistentemente positivos e o fato de existir uma grande quantidade de publicações sobre o mecanismo de ação do Paraquate no Sistema Nervoso Central (Choi et al., 2016), pode-se considerar que, com os dados atualmente disponíveis, há maior evidência de relação de causalidade entre Paraquate e Doença de Parkinson do que da não relação.

Essa conclusão pode ser corroborada por estudo entregue à Anvisa pela Syngenta (Breckenridge et al., 2016), com o objetivo de avaliar o peso da evidência da associação entre a Doença de Parkinson e diversos aspectos relacionados à vida no campo, incluindo a exposição ao Paraquate. Nos resultados da meta-análise, observou-se relação positiva de associação entre Parkinson e Paraquate, com diferença significativa na razão de risco. Os autores concluem que pode haver fator de risco associado ao estilo de vida rural, ao uso de agrotóxicos (sendo o Paraquate um dos avaliados) e ao consumo de água de poço, mas que os estudos até hoje não identificaram esses fatores de forma conclusiva, propondo o desenvolvimento de mais estudos para caracterizar essas relações.

Breckenridge e colaboradores (2016) observaram razões de risco (RR) para a Doença de Parkinson, significativamente maior do que 1,0, para a exposição ao Paraquate em comparação à ausência de exposição ($RR=1,69$ e $RR=1,47$; $IC=1,01-2,13$; $I^2=69,9\%$; $p=0,0001$, com avaliação

fixa e randômica dos efeitos, respectivamente). Quando a avaliação foi comparado o alto uso de Paraquat ao não uso, essa razão foi ainda maior, de 1,75 (IC=1,19-2,57, $I^2=78,9\%$, $p=0,0026$) e de 1,99 (IC=0,84-4,71), para efeitos fixos e randômicos, respectivamente. Esses resultados corroboram os resultados das meta-análises que observaram relação entre Parkinsonismo e Paraquat, tanto que os autores desse estudo não afirmam categoricamente que esses resultados revelam a não associação entre Paraquat e Parkinson; eles apenas concluem que não é possível observar para o Paraquat e demais fatores avaliados a mesma relação consistentemente negativa da associação entre tabagismo e Doença de Parkinson.

Na avaliação do peso da evidência, Breckenridge e colaboradores (2016) utilizaram apenas um método qualitativo (Bradford Hill), sem considerar toda a literatura disponível sobre o assunto, nem mesmo utilizou os resultados de sua própria meta-análise, pois considerou como relevante um único estudo para a avaliação do peso da evidência. Em uma meta-análise, é importante a classificação dos estudos, atribuindo pesos diferentes de acordo com sua qualidade. Entretanto, a classificação dos estudos por Breckenridge e colaboradores (2016) foi feita com base exclusivamente na forma de diagnóstico (clínico por especialista) e na disponibilidade de dados individuais de exposição. Dessa forma, apenas um estudo foi classificado como nível 1 e utilizado para conferir força à avaliação do peso de evidência. Conforme discutido anteriormente, não se pode desconsiderar os estudos com base em poucas limitações. A restrição feita por Breckenridge e colaboradores (2016) foi desproporcional e estudos de boa qualidade e internacionalmente reconhecidos, como os do AHS, foram desconsiderados no atributo força da avaliação do peso de evidência. No quadro 5, pode ser observada avaliação do peso de evidência realizada pelos autores do estudo e a avaliação, utilizando o mesmo método, feita com base nas discussões desse parecer e levando em consideração todos os resultados da meta-análise de Breckenridge e colaboradores (2016) e não apenas um único estudo epidemiológico.

Quadro 5. Comparação das avaliações do peso de evidência da relação de causalidade entre a Doença de Parkinson e a exposição ao Paraquate, conforme o método qualitativo de Bradford Hill.

Atributo	Conceito	Breckenridge et al., 2016	Anvisa
Força	Quanto maior a razão de risco, mais provável é a relação de causalidade.	RR=0,90 Sem diferença estatística , pois utilizou apenas um estudo epidemiológico para avaliação desse atributo, desconsiderando estudos relevantes.	RR= 1,69 (uso de Paraquate) RR = 1,75 (alto uso de Paraquate) Com significância estatística , obtida da meta-análise de Breckenridge et al., 2016.
Consistência	Consistência das associações entre exposição e doença observadas em estudos independentes indica causalidade.	Inconsistente. Desconsiderou todos os resultados epidemiológicos com RR significativamente maior que 1,0.	Consistente. (Costello et al. 2009; Liou et al. 1997; Tunner, 2011; Kamel, 2007; Furlong et al., 2015)
Especificidade	Uma associação específica para determinado grupo de indivíduos ou para uma doença.	Altamente específico.	Altamente específico.
Temporalidade	Para um fator ser causal ele deve preceder a doença. Única condição considerada essencial.	Não estabelecida. Desconsiderou todos os resultados dos estudos da literatura.	Confirmada por estudos consistentes da literatura demonstrando que o PQ promove a morte de neurônios dopaminérgicos (efeito precursor do Parkinson).*
Gradiente Biológico	Se o risco de desenvolver a doença aumenta com a dose (exposição), a associação é mais provável de ser causal.	Não existe. Não há estudo nível 1 com alto uso de Paraquate.	Existe. RR= 1,69 para uso de Paraquate RR = 1,75 para alto uso de Paraquate
Plausibilidade	Se for plausível que o agente cause a doença, com base no conhecimento atual, a associação é mais provável de ser causal.	Incerta. Argumentou que existem resultados demonstrando que o Paraquate tem potencial de oxi-redução e poderia provocar a morte de neurônios dopaminérgicos, mas que eles são controversos.	Alta. Dados de estudos <i>in situ</i> , <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , de diferentes grupos de pesquisa, comprovam que o Paraquate é capaz de provocar diversos efeitos relacionados ao parkinsonismo, com significância estatística.*
Coerência	Se os achados são consistentes com outros dados, como, por exemplo, a conhecida distribuição da doença na população.	Não existe.	Indisponibilidade de dados para essa comparação.
Evidência experimental	Uma inferência causal é mais provável se suportada por dados experimentais. Por exemplo, se a implementação de uma medida preventiva como a redução da exposição resulta na redução do risco.	Estudos inexistentes. Desconsiderou o estudo de Furlong e colaboradores (2015).	Existe evidência experimental. Furlong e colaboradores (2015) avaliaram se o uso de luvas e os hábitos de higiene modificam a associação entre agrotóxicos e a Doença de Parkinson, constatando alta associação quando há o uso de luvas por tempo menor do que 50%, mas a associação não existe quando o uso de luvas ocorreu em 50% do tempo.
Analogia	Analogia entre a atual associação com outra relação exposição-doença corrobora a inferência de causalidade.	Existe.	Existe. O MPTP é uma substância estruturalmente semelhante ao Paraquate e causa Parkinsonismo.
CONCLUSÃO		Não relação de causalidade entre Doença de Parkinson e exposição ao Paraquate.	Há relação de causalidade entre Doença de Parkinson e exposição ao Paraquate.

Legenda: RR: Razão de risco; PQ: Paraquate. Em vermelho: atributos relacionando o PQ à doença de Parkinson. Em verde: atributos que não relacionam o PQ à doença de Parkinson. Utilizou-se para RR os dados da meta-análise de Breckenridge et al., 2016. Valores ainda maiores foram encontrados nos estudos epidemiológicos e em outras meta-análises.

* Brooks et al., 1999; Manning-Bog et al., 2002; McCormack et al., 2002; Manning-Bog et al., 2003; McCormack & Di Monte, 2003; McCormack et al., 2005; Ossowska et al., 2005a; Ossowska et al., 2005b; Ossowska et al., 2006; Choi et al., 2006; Fernagut et al., 2007; Purisai et al., 2007; Kang et al., 2009; Somayajulu-Nițu et al., 2009; Kang et al., 2010; Li et al., 2012; Wills et al., 2012.

É possível constatar que os estudos epidemiológicos fornecem fortes indícios de causalidade entre a exposição ao Paraquate e a doença de Parkinson. Embora um estudo indique que o uso de EPI pode ser suficiente para mitigar esse risco (Furlong et al., 2016), essa resultado é único e não há na literatura científica conhecimento suficiente sobre a Doença de Parkinson e sobre o mecanismo de ação do Paraquate em seres humanos que subsidie a determinação de um nível seguro de exposição. Portanto, não é possível afirmar que restrições de uso seriam suficientes para proteger a saúde dos trabalhadores rurais que manipulam o Paraquate.

Com base nas evidências disponíveis atualmente, há um peso de evidência forte (estudos em animais e epidemiológicos) indicando que o Paraquate está associado ao desencadeamento da Doença de Parkinson em humanos. Considerando que as consequências da exposição ao Paraquate nos seres humanos são mais relevantes do que em animais, pois o Parkinson é uma doença grave, progressiva, cujo tratamento apenas retarda os sintomas, mas não é capaz de reverter o quadro, ou seja, não há cura e, diante da reconhecida gravidade desta doença para os seres humanos, é possível concluir que o Paraquate pode se revelar mais perigoso para os seres humanos do que os testes com animais de laboratório podem demonstrar e que não existe antídoto ou tratamento eficaz. Portanto há enquadramento do Paraquate nos critérios proibitivos de registros determinados pelas alíneas “b” e “e”, do § 6º, do artigo 3º, da Lei 7.802, de 1989.

Espera-se que a exposição ao Paraquate restrinja-se aos trabalhadores que manipulam esse agrotóxico, de forma que a população em geral não estaria suscetível à exposição pelo consumo de alimentos, pois não há evidência de que o uso de Paraquate deixe resíduo. Assim, pelo fato do risco relacionado ao Paraquate estar restrito a uma parcela da população, medidas específicas de mitigação da exposição poderiam ser levantadas como uma alternativa à proibição desse ingrediente ativo. No entanto, a proposição de medidas de mitigação do risco aos trabalhadores é extremamente difícil e não pode ser embasada tecnicamente, pois não há evidência científica sobre qual o nível de exposição seria suficiente para garantir o uso seguro desse agrotóxico. Por isso, mesmo que algumas medidas possam resultar na menor exposição dos trabalhadores ao Paraquate, não há garantia total de proteção contra o possível desenvolvimento da Doença de Parkinson. O esclarecimento desses aspectos ainda demanda avanços científicos que demonstrem o exato mecanismo de ação do Paraquate em humanos e se há níveis de exposição seguros para proteção desse efeito.

Diante do exposto, para adoção de qualquer medida, seja o cancelamento do registro ou a proposição de restrições, é preciso considerar que:

- I. Há forte evidência (estudos em animais e epidemiológicos) indicando a relação de causalidade entre a Doença de Parkinson e a exposição ao Paraquate;
- II. O estudo de Furlong e colaboradores (2015) indica que os resultados que não mostram associação entre PD e Paraquate podem estar sendo mascarados pelo uso de EPIs;
- III. O estudo de Furlong e colaboradores (2015) indica que o uso de luvas impede a associação entre o uso de Paraquate e a Doença de Parkinson inicialmente observada;
- IV. A única exposição considerada preocupante do ponto de vista da saúde é a ocupacional, pois não há evidência que o Paraquate deixe resíduo nos alimentos;
- V. O desenvolvimento da doença de Parkinson, de acordo com os resultados dos estudos em animais, provavelmente exige exposição contínua e a altas doses. No entanto, observa-se nos estudos epidemiológicos que a exposição atual já seria suficiente, mostrando que as consequências aos seres humanos podem ser mais graves do que os estudos em animais podem demonstrar;
- VI. Avaliação recente do risco após exposição ocupacional ao Paraquate pelo modelo americano PHED indica que a exposição ao Paraquate nos diferentes cenários avaliados não extrapola o AOEL;
- VII. As principais agências reguladoras internacionais e esse parecer concluíram que a exposição dérmica do ser humano ao Paraquate é relevante e mais importante do que a exposição de animais, portanto trabalhadores rurais (população exposta) estão suscetíveis aos efeitos mutagênicos do Paraquate.
- VIII. Com o conhecimento científico atual não é possível determinar um AOEL para o parkinsonismo (e não se espera que esse conhecimento seja disponibilizado em pouco tempo);
- IX. O parkinsonismo se enquadra em dois critérios proibitivos de registro de agrotóxicos no Brasil: ausência de antídoto e tratamento eficaz e consequência mais grave para os seres humanos do que os ensaios em animais podem demonstrar.

- X. A USEPA propôs adoção de medidas extremamente restritivas como a utilização de embalagens de sistema fechado e invioláveis e exclusão da aplicação costal, que podem resultar na redução acentuada da exposição dos usuários.
- XI. Não há embasamento científico para propor medidas restritivas de exposição ao Paraquate, pois existe um único estudo indicando que a redução da exposição parece ser suficiente para limitar o desencadeamento da doença.

III – CONCLUSÃO

1. Intoxicação aguda e exposição

Os casos de intoxicação ocupacional aguda grave pelo uso agrícola do Paraquate, conforme preconizado, não são predominantes e tendem a ser moderados ou leves, havendo antídotos e tratamento eficaz capazes de reverter os danos à saúde decorrentes da exposição ocupacional a produtos à base desse agrotóxico. Portanto, esse aspecto toxicológico não se enquadra em nenhum critério proibitivo de registro no Brasil. Entretanto, a exposição ocupacional ao Paraquate é relevante, principalmente devido às evidências de maior sensibilidade humana à exposição dérmica a esse agrotóxico, com possibilidade de absorção sistêmica por essa via de exposição. Além disso, os casos de intoxicação aguda grave por ingestão accidental de Paraquate ou tentativa de suicídio são preocupantes. Diante disso, o Canadá e os Estados Unidos propuseram a adoção de medidas restritivas para redução dos casos e da gravidade das intoxicações associadas ao Paraquate.

Considerando todos esses aspectos relacionados à intoxicação aguda por Paraquate, mesmo que não se concluisse que esse ingrediente ativo se enquadra em critérios considerados proibitivos de registro, medidas mitigadoras de risco bastante restritivas seriam imprescindíveis.

2. Mutagenicidade

Com as evidências científicas disponíveis atualmente, verificou-se que:

- I- A análise dos estudos de mutagenicidade, tanto da literatura científica quanto dos ensaios realizados pelas registrantes, mostrou que há peso de evidência suficiente para comprovar o potencial do Paraquate de induzir aberrações cromossômicas em células somáticas *in vitro* e *in vivo*, em diferentes espécies e por diferentes vias de exposição (inclusive dérmica).
- II- Quando não existem dados conclusivos sobre o potencial mutagênico de uma substância em células germinativas, como no caso do Paraquate, deve-se considerar que o efeito observado em células somáticas é suficiente para caracterizar seu potencial mutagênico em células germinativas.
- III- Não foi possível comprovar a inexistência de mutação em células germinativas.
- IV- A exposição ao Paraquate alcança os testículos afetando os espermatozoides e provoca mutação somática *in vivo*, portanto considera-se que o Paraquate é mutagênico para células germinativas.
- V- Efeitos mutagênicos em células germinativas desencadeiam consequências graves (alterações na fertilidade, malformações, morte embrionária, desordens neurológicas, anormalidades congênitas, inclusive desordens multifatoriais com manifestação tardia, como doença do coração, câncer, hipertensão e diabetes), representando alto risco à saúde da população exposta.
- VI- As principais agências reguladoras internacionais e esse parecer concluíram que a exposição dérmica do ser humano é relevante e mais importante do que a exposição de animais, portanto trabalhadores rurais (população exposta) estão suscetíveis aos efeitos mutagênicos do Paraquate.
- VII- A lei 7.802, de 1989, determina a proibição do registro de agrotóxicos que revelem características mutagênicas, de acordo com os **resultados atualizados de experiências da comunidade científica**.

Considerando-se esses aspectos, apesar do Decreto 4.074, de 2002, determinar que uma substância é mutagênica quando há comprovação de mutação pontual e cromossômica (Inciso

V, Art. 31), é possível concluir que esse entendimento científico é ultrapassado e permitiria a manutenção no mercado de agrotóxicos com potencial mutagênico em células germinativas, capazes de causar graves efeitos à saúde. Assim, de acordo com o conhecimento científico atual e com a Lei nº 7.802, de 1989, que proíbe o registro de agrotóxicos mutagênicos (alínea c, § 6º, Art. 2º), deve-se considerar que o Paraquate é mutagênico, representando risco à saúde da população.

É importante ressaltar que o potencial de provocar aberrações cromossômicas somáticas não parece estar associado a nenhum evento crônico grave, pois os resultados dos estudos de carcinogenicidade não revelaram nenhuma alteração significativa, porém não existe evidência de ausência de efeitos graves para as mutações cromossômicas em células germinativas. Dessa forma, a única alternativa para não propor a proibição do ingrediente ativo Paraquate, com base em seu potencial mutagênico, seria a obtenção de resultados claramente negativos em ensaios de mutagenicidade com células germinativas, conduzidos conforme protocolos internacionalmente aceitos.

3. Parkinsonismo

Com base nas evidências disponíveis atualmente, há um peso de evidência forte (estudos em animais e epidemiológicos) indicando que o Paraquate está associado ao desencadeamento da Doença de Parkinson em humanos. Considerando que as consequências da exposição ao Paraquate nos seres humanos são mais relevantes do que em animais, pois o Parkinson é uma doença grave, progressiva, cujo tratamento apenas retarda os sintomas, mas não é capaz de reverter o quadro, ou seja, não há cura e, diante da reconhecida gravidade desta doença para os seres humanos, é possível concluir que o Paraquate pode se revelar mais perigoso para os seres humanos do que os testes com animais de laboratório podem demonstrar e que não existe antídoto ou tratamento eficaz. Portanto há enquadramento do Paraquate nos critérios proibitivos de registros determinados pelas alíneas “b” e “e”, do § 6º, do artigo 3º, da lei 7.802, de 1989.

Os estudos de monitoramento realmente não revelam exposições acima do AOEL, entretanto observa-se que o Paraquate pode ser absorvido em doses que, apesar de não ultrapassem o AOEL, preocupam devido às evidências associando esse ingrediente ativo ao parkinsonismo, sendo difícil afirmar que o AOEL atualmente aceito é um limite seguro com relação aos efeitos do

Paraquate sobre os neurônios dopaminérgicos decorrentes da exposição ao longo da vida dos trabalhadores rurais.

Espera-se que a exposição ao Paraquate restrinja-se aos trabalhadores que manipulam esse agrotóxico, de forma que a população em geral não estaria suscetível à exposição pelo consumo de alimentos, pois não há evidência de que o uso de Paraquate deixe resíduo. Assim, pelo fato do risco relacionado ao Paraquate estar restrito a uma parcela da população, medidas específicas de mitigação da exposição poderiam ser levantadas como uma alternativa à proibição desse ingrediente ativo. No entanto, a proposição de medidas de mitigação do risco aos trabalhadores é extremamente difícil e não pode ser embasada tecnicamente, pois não há evidência científica sobre qual o nível de exposição seria suficiente para garantir o uso seguro desse agrotóxico. Por isso, mesmo que algumas medidas possam resultar na menor exposição dos trabalhadores ao Paraquate, não há garantia total de proteção contra o possível desenvolvimento da Doença de Parkinson. O esclarecimento desses aspectos ainda demanda avanços científicos que demonstrem o exato mecanismo de ação do Paraquate em humanos e se há níveis de exposição seguros para proteção desse efeito.

Diante do exposto, para adoção de qualquer medida, seja o cancelamento do registro ou a proposição de restrições, é preciso considerar que:

- I. Há forte evidência (estudos em animais e epidemiológicos) indicando a relação de causalidade entre a Doença de Parkinson e a exposição ao Paraquate;
- II. O estudo de Furlong e colaboradores (2015) indica que os resultados que não mostram associação entre PD e Paraquate podem estar sendo mascarados pelo uso de EPIs;
- III. O estudo de Furlong e colaboradores (2015) indica que o uso de luvas impede a associação entre o uso de Paraquate e a Doença de Parkinson inicialmente observada;
- IV. A única exposição considerada preocupante do ponto de vista da saúde é a ocupacional, pois não há evidência que o Paraquate deixe resíduo nos alimentos;
- V. O desenvolvimento da doença de Parkinson, de acordo com os resultados dos estudos em animais, provavelmente exige exposição contínua e a altas doses. No entanto, observa-se nos estudos epidemiológicos que a exposição atual já seria

- suficiente, mostrando que as consequências aos seres humanos podem ser mais graves do que os estudos em animais podem demonstrar;
- VI. Avaliação recente do risco após exposição ocupacional ao Paraquate pelo modelo americano PHED indica que a exposição ao Paraquate nos diferentes cenários avaliados não extrapola o AOEL;
 - VII. As principais agências reguladoras internacionais e esse parecer concluíram que a exposição dérmica do ser humano ao Paraquate é relevante e mais importante do que a exposição de animais, portanto trabalhadores rurais (população exposta) estão suscetíveis aos efeitos mutagênicos do Paraquate.
 - VIII. Com o conhecimento científico atual não é possível determinar um AOEL para o parkinsonismo (e não se espera que esse conhecimento seja disponibilizado em pouco tempo);
 - IX. O parkinsonismo se enquadra em dois critérios proibitivos de registro de agrotóxicos no Brasil: ausência de antídoto e tratamento eficaz e consequência mais grave para os seres humanos do que os ensaios em animais podem demonstrar.
 - X. A USEPA propôs adoção de medidas extremamente restritivas como a utilização de embalagens de sistema fechado e invioláveis e exclusão da aplicação costal, que podem resultar na redução acentuada da exposição dos usuários.
 - XI. Não há embasamento científico para propor medidas restritivas de exposição ao Paraquate, pois existe um único estudo indicando que a redução da exposição parece ser suficiente para limitar o desencadeamento da doença.

Considerando o conhecimento científico atual, conclui-se que o Paraquate é mutagênico e que é um fator de risco para a Doença de Parkinson, com evidência de causalidade entre exposição e a doença. Portanto, o ingrediente ativo Paraquate se enquadra nos seguintes critérios proibitivos de registro:

- a) Evidências científicas de mutagenicidade de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica (Alínea c, §6º, Art. 3º da Lei nº 7.802, de 1989).

- b) Ausência de antídoto ou tratamento eficaz (Inciso II, do Art. 31, do Decreto nº 4.074, de 2002 e Alínea b, §6º, Art. 3º da Lei nº 7.802, de 1989).
- c) Evidências de que o ingrediente ativo é mais perigoso para o homem do que o demonstrado em testes de laboratório com animais (Inciso VII, do Art. 31 do Decreto nº 4.074, de 2002 e Alínea e, §6º, Art. 3º da Lei nº 7.802, de 1989).

Apesar do enquadramento do ingrediente ativo Paraquate nos critérios proibitivos de registro, é preciso esclarecer alguns aspectos relevantes:

I. Novos estudos sobre o potencial mutagênico em células germinativas, conduzidos conforme protocolos internacionalmente aceitos e com resultados consistentemente negativos, podem revelar a ausência de mutagenicidade do Paraquate, o que não o enquadraria no critério proibitivo de registro determinado na Alínea c, §6º, Art. 3º da Lei nº 7.802, de 1989.

II. Considerando que o Parkinson é uma doença progressiva e provavelmente exige exposições repetidas de Paraquate para ser desencadeada; sabendo que a exposição ao Paraquate possivelmente está restrita a uma parcela da população (trabalhadores rurais); e tendo conhecimento de que um estudo epidemiológico recente indicou que a limitação da exposição, por meio do uso de luvas, mostrou-se suficiente para desassociar a exposição ao Paraquate da Doença de Parkinson, poderia ser levantada a possibilidade de se propor medidas restritivas para a mitigação da exposição. No entanto, não se pode concluir com base apenas em um estudo que é possível prevenir o desencadeamento da Doença de Parkinson com a redução da exposição ao Paraquate, pois importantes aspectos sobre a ação do Paraquate em seres humanos e o desencadeamento da Doença de Parkinson ainda não foram elucidados. Portanto, com o conhecimento atualmente disponível, não é possível propor medidas restritivas cientificamente embasadas para a mitigação do risco associado à exposição do Paraquate, por ainda não ser possível determinar quais são os níveis seguros de exposição.

Com base nos dados científicos disponíveis atualmente e diante do enquadramento dos aspectos toxicológicos do Paraquate nos critérios proibitivos de registro previstos na legislação

brasileira, sugiro a proibição da produção, da exportação, da importação, da comercialização e da utilização dos produtos à base desse ingrediente ativo de agrotóxico no país.

É o parecer, para consideração superior.

Brasília, 13 de junho de 2016.

Juliana Machado Braz

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária

Aprovado.

Não aprovado, conforme despacho:

Brasília, ____/____/2016.

Camila Queiroz Moreira

Coordenadora de Reavaliação

Aprovado.

Não aprovado, conforme despacho:

Brasília, ____/____/2016.

Bruno Gonçalves Araújo Rios

Gerente de Pós-Registro

Aprovado.

Não aprovado, conforme despacho:

Brasília, ____/____/2016.

Meiruze Sousa Freitas

Gerente Geral de Toxicologia

Referências Bibliográficas

- ADEGAS, F.S e OSIPE, R. **Aspectos Biológicos e econômicos do uso dos herbicidas a base de Paraquat no Brasil.** Contribuição à Consulta Pública n° 95, de 08 de outubro de 2015, da ANVISA.
- BARROS, A. M. e HAUSKNECHT J. C. **Estimativa de perdas devido à incidência de plantas daninhas resistentes ao glifosato na cultura da soja.** MB Agro, abril, 2015.
- BRECKENRIDGE, C. B. **Association between parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: Systematic Review and Meta-analysis.** PLOS ONE, v. 11, n. 4, 2016. 42p.
- BENIGNI, R. **Mutational Studies with Diquat and Paraquat *In Vitro*.** Mutation Research, v. 68, 1979. p. 183-193.
- BERNA N., et al. **Paraquat Exposure of Knapsack Spray Operators on Banana Plantations in Costa Rica.** International Journal of Occup. Environ. Health., v. 2, 1996. p. 294-304.
- BRENT J. E SCHAEFFER T. H. **Systematic Review of Parkinsonian Syndromes in Short-and Long-Term Survivors of Paraquat Poisoning** Journal of Occupational and Environmental Medicine, v. 53, n. 11, 2011. p. 1332-1336.
- BROOKSA.I. et al. **Paraquat Elicited Neurobehavioral Syndrome Caused by Dopaminergic Neuron Loss.** Brain Research, v. 823, 1999. p. 1-10.
- BORTOLLOTO J. W. **Long-term exposure to paraquat alters behavioral parameters and dopamine levels in adult zebrafish (*Danio rerio*).** Zebrafish, v. 11, n. 2, 2014. p. 142-153.
- CANTAVENERA, M.J., et al. **Photocatalytic degradation of paraquat and genotoxicity of its intermediate products.** Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, v. 185, 2007.p. 277–282.
- CASSAR M. et al. **A dopamine receptor contributes to paraquat-induced neurotoxicity in Drosophila.** Hum Mol Genet., v. 24, n. 1, 2015. p. 197-212.
- CASSARET e Doll's Toxicology. The Basics Science of Poisons. 8^a edição. 2013.
- CHESTER, G., et al. **Occupational Exposure of Sri Lankan Tea Plantation Workers to Paraquat.** Bulletin of the World Health Organization, v. 5, 1993. p. 625-632.
- CHOI, H. S. et al. **PEP-1-SOD fusion protein efficiently protects against paraquat-induced dopaminergic neuron damage in a Parkinson disease mouse model.** Free Radic. Biol. Med., v. 41, 2006. p. 1058–1068.
- CHOI, H. S. et al. **Systematic literature review on Parkinson's disease and Childhood Leukaemia and mode of actions for pesticides.** Supporting Publications, 2016:EN-955. 256p.

COSTELLO S. et al. **Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California.** American journal of epidemiology, v. 169, 2009. p. 919–926.

DAMAS, F. B. et al. **Tentativas de Suicídio com Agentes Tóxicos: Análise Estatística dos Dados do CIT/SC (1994 a 2006)** – parte 2. Revista Brasileira de Toxicologia. 25, n. 1-2 (2012) 41-48.

DIXON, M. e WELLS J. **Meeting to Discuss Measures to Reduce the Potential for Accidental Ingestion Risks of Paraquat End-Use Products.** EPA-HQ-OPP-2011-0855-0032. 2014.

D'SOUZA, U.J.A., et al. **Genotoxic and Cytotoxic Effects in the Bone Marrow of Rats Exposed to a Low Dose of Paraquat Via the Dermal Route.** Mutation Research, v. 581, 2005. p. 187-190.

D'SOUZA, U.J.A., et al. **Dermal Exposure to the Herbicide-paraquat Results in Genotoxic and Cytotoxic Damage to Germ Cells in the Male Rat.** Folia Morphol., v. 65, n. 1, 2006. p. 6-10.

DUŠINSKÁ, M., et al. **Responses of Alveolar Macrophages and Epithelial Type II Cells to Oxidative DNA Damage Caused by Paraquat.** Carcinogenesis, v. 19, n. 5, 1998. p. 809-812.

EASTMOND, D. A. et al. **Mutagenicity testing for chemical risk assessment: update of the WHO/IPCS harmonized scheme.** Mutagenesis, v. 24, 2009. p. 341–349.

ELBAZ A. et al. **Professional Exposure to Pesticides and Parkinson's Disease.** Ann Neurol, v. 66, n. 4, 2009. p. 494-504.

ENGEL L. et al. **Parkinsonism and occupational exposure to pesticides.** Occupational and Environmental Medicine, v. 58, 2001. p. 582–589.

FAO (2003) **FAO Specifications and Evaluations for Paraquat Dichloride.** Paraquat dichloride. 1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride. Food and Agriculture Organisation of the United Nations. Roma. 24p. Disponível em:

<http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Paraquat08.pdf> Acessado em: 11 de fevereiro de 2015.

FERNAGUT, P. O. et al. **Behavioral and histopathological consequences of paraquat intoxication in mice: Effects of α-synuclein over-expression.** Synapse, v. 61, n. 12, 2007. p. 991-1001.

FREITAS de, P. L. e LANDERS, J. N. **The Transformation of Agriculture in Brazil through development and adoption of Zero Tillage Conservation Agriculture.** International Soil and Water Conservation Research, v. 2, n. 1, 2014. p. 35-46.

FURLONG M. **Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease.** Environ Int, Fev. 2015. p. 144–150.

GAIVÃO, I.; SIERRA, L.M.; COMENDADOR, M.A. **The *w/w⁺* SMART Assay of *Drosophila melanogaster* Detects the Genotoxic Effects of Reactive Oxygen Species Inducing Compounds.** Mutation Research, n. 440, 1999. p. 139-145.

GAIVÃO, I. e COMENDADOR, M.A. **The *w/w⁺* Somatic Mutation and Recombination Test (SMART) of *Drosophila melanogaster* for Detecting Reactive Oxygen Species: characterization of 6 strain.** Mutation Research, n. 440, 1999. p. 139-145.

GONZÁLEZ-HUNT, C. Et al. **Exposure to mitochondrial genotoxins and dopaminergic neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans*.** PloSOne, v.9, n. 12, 2014. p.

HERTZMAN C. et al. **A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia.** Movement Disorders, v. 9, 1994. p. 69–75.

INAMDAR, A. A. et al. **The Protective Effect of Minocycline in a Paraquat-Induced Parkinson's Disease Model in *Drosophila* is Modified in Altered Genetic Backgrounds.** Parkinson's Disease, v. 2012, 2012. P1-16.

JOVTCHEV, G., et al. **Cytotoxic and Genotoxic Effects of Paraquat in *Hordeum vulgare* and Human Lymphocytes *in vitro*.** Environmental Toxicology, v. 25, n. 3, 2010. p. 294-303.

KAMEL F. et al. **Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study.** Am J Epidemiol, v. 165, n. 4, 2007. p. 364-374.

KANG M.J. et al. **Paraquat induces alternation of the dopamine catabolic pathways and glutathione levels in the substantia nigra of mice.** Toxicol Lett., v. 188, n. 2, 2009. p. 148-152.

KANG M.J. et al. **Toxicol Lett. Selective vulnerability of the striatal subregions of C57BL/6 mice to paraquat.** Toxicol Lett., v. 2, n. 195, 2010. p. 127-34.

LEE, K., at al. **Occupational Paraquat Exposure of agricultural Workers in Large Costa Rican Farms.** Int Arch Occup Environ Health, v. 82, n. 4, 2009. p. 455-462.

LIN, M.F.; Wu, C.L.; WANG, T.C. **Pesticide Clastogenicity in Chinese Hamster Ovary Cells.** Mutation Research, v. 188, 1987. p. 241-250.

MEIER, D.J. 1995. Paraquat: **Worker exposure during mixing, loading and application of GRAMOXONE@ EXTRA to pecans using vehicle-mounted, ground boom equipment.** Zeneca Ag Products, Richmond, California. Estudo n. PARA-94-AE-01. DPR. n. 205-193.

LIOU et al. **Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case control study in Taiwan.** Neurology, v. 48, n. 6, 1997. p. 1583-8.

MANNING-BOG, A.B., et al. **The Herbicide Paraquat Causes Up-regulation and Aggregation of α -Synuclein in Mice.** The Journal of Biological Chemistry, v. 277, n. 3, 2002. p. 1641-1644.

MANNING-BOG, A.B., et al. **α -Synuclein Overexpression Protects against Paraquat Induced Neurodegeneration.** The Journal of Neuroscience, v. 23, n. 8, 2003. p. 3095-3099.

MARRS, T.C.; ADJEI A. (2003): **Pesticide Residues in Food.** Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues.PARAQUAT. Food Standards Agency. JMPR. Inglaterra. p. 203-266. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr08.htm>> Acessado em: 29 janeiro 2015.

MCCORMACK, A.L., et al. **Environmental Risk Factors and Parkinson's Disease: Selective Degeneration of Nigral Dopaminergic Neurons Caused by the Herbicide Paraquat.** Neurobiology of Disease, v. 10, 2002. p. 119–127.

MCCORMACK, A. L. e MONTE, D. A. **Effects of L-dopa and other amino acids against paraquat-induced nigrostriatal degeneration.** Journal of Neurochemistry, v. 85, 2003. p. 82-86.

MCCORMACK, A. L. et al. **Role of oxidative stress in paraquat-induced dopaminergic cell degeneration.** Journal of Neurochemistry, v. 93, 2005. p. 1030-1037.

MCGREGOR D.B., et al. **Responses of the L5178Y tk+/tk- Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay.** Environmental and Molecular Mutagenesis, v. 12, 1988. p. 85-154.

MELCHIORRI, D., et al. **Melatonin Reduces Paraquat-induced Genotoxicity in Mice.** Toxicology Letters, v. 95, 1998. p. 103-108.

MENECHEL, S. N. **Características epidemiológicas do suicídio no Rio Grande do Sul.** Ver Saúde Pública, v. 38, n. 6, 2004. p. 804-810.

MOODY, C.S.; HASSAN, H.M. **Mutagenicity of Oxygen Free Radicals.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, v. 79, 1982. p. 2855-2859.

MYUNG W., et al. **Paraquat Prohibition and Change in the Suicide Rate and Methods in South Korea.** PLOS one, v. 10, n. 6, 2015. p. 1-10.

NAGAMI, H. et al., **Trends in Paraquat Poisoning in Japan – Viewed from Surveys on Clinical Cases.** J Rural Med; v. 8, n. 2, 2013. p. 228-231.

NICOTERA, T.M., et al. **Induction of Superoxide Dismutase, Chromosomal Aberrations and Sister-chromatid Exchanges by Paraquat in Chinese Hamster Fibroblasts.** Mutation Research, v. 151, 1985. p. 263-269.

NTZANI, E.E., et al. **Literature Review on Epidemiological Studies Linking Exposure to Pesticides and Health Effects.** EFSA supporting publication (2013) EN-497.159 p.

OMS. Public Health Action for the Prevention of Suicide: A Framework. 2012

ORTIZ, G.G., et al. **Genotoxicity of Paraquat: Micronuclei Induced in Bone Marrow and Peripheral Blood are Inhibited by Melatonin.** Mutation Research, v. 464, 2000. p. 239-245.

OSCH, I.S.V.; Piliguian, M.; HILL, K.A. **Spontaneous Mutation Frequency is Elevated in Skin of Harlequin (hq)/Big Blue® Mice.** Mutagenesis, v. 25, no. 3, 2010. p. 235–242.

OSSOWSKA, K., et al. **Influence of Paraquat on Dopaminergic Transporter in the Rat Brain.** Pharmacological Reports, v. 57, 2005a. p. 330-335.

OSSOWSKA, K., et al. **A Slowly Developing Dysfunction of Dopaminergic Nigrostriatal Neurons Induced by Long-term Paraquat Administration in Rats: An Animal Model of Preclinical Stages of Parkinson's Disease?** European Journal of Neuroscience, v. 22, 2005b. p. 1294–1304.

OSSOWSKA, K., et al. **Degeneration of Dopaminergic Mesocortical Neurons and Activation of Compensatory Processes Induced by a Long-Term Paraquat Administration in Rats: Implications for Parkinson's Disease.** Neuroscience, v. 141, 2006. p. 2155–2165.

PARRY, J.M. **The Use of Yeast Cultures for The Detection of Environmental Mutagens Using a Fluctuation Test.** Mutation Research, v. 46, 1977. p. 165-176.

PASI, A., et al. **Assessment of the Mutagenic Properties of Diquat and Paraquat in the Murine Dominant Lethal Test.** Mutation Resarch, v. 26, 1974. p. 171-I75.

PESTICIDE SAFETY DIRECTORATE. Europe Commission Peer Review Programme. Further consideration following the publication of the Opinion of the Scientific Committee on Plants in the context of inclusion of the above mentioned active substance in Annex I of Council Directive 91/414/EEC. 2002. 24 p.

PETROVSKÁ, H; DUŠINSKÁ, M. **Oxidative DNA Damage in Human Cells Induced by Paraquat.** ATLA, v. 27, 1999. p. 387–395.

PEZZOLI G. e CEREDA E. **Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease.** Neurology, v. 80, 2013. p. 2035–2041.

PURISAI M. G. et al. **Microglial Activation as a Priming Event Leading to Paraquat-induced Dopaminergic Cell Degeneration.** Neurobiol Dis, v. 25, 2007. p. 392–400.

PMRA. Health Canada Pest Management Regulatory Agency. **Special Review of Paraquat: Proposed Decision for Consultation.** Canadá. Agosto de 2015.

RIBAS, G., et al. **Herbicide-induced DNA Damage in Human Lymphocytes Evaluated by the Single-cell Gel Electrophoresis (SCGE) Assay.** Mutation Research, v. 344, 1995. p. 41-54.

RIBAS, G., et al. **Genotoxic Evaluation of the Herbicide Paraquat in Cultured Human Lymphocytes.** Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, v. 17, 1997/98. p. 339-347.

RIOS, A.C.C., et al. **The Action of the Herbicide Paraquat on Somatic and Germ Cells of Mice.** Mutation Research, v. 328, 1995. p.113-118.

ROSS, W.E.; BLOCK, E.R.; CHANG, R-Y. **Paraquat-Induced DNA Damage in Mammalian Cells.** Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 91, n. 4, 1979. p. 1302-1308.

SALAM, A.Z.E.A., et al. **The Mutagenicity of Gramoxone (paraquat) on Diferente Eukaryotic Systems.** Mutation Research, v. 319, 1993. p. 89-101.

SANTELLO L. C. **Estudo Clínico-epidemiológico das intoxicações pelo herbicida Paraquat registradas no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina.** Florianópolis. Santa Catarina. 2009

SCHMITT, R. et al. **Perfil Epidemiológico do suicídio no extremo oeste do estado de Santa Catarina, Brasil.** Revista Psiquiatr, v. 30, n. 2, 2008. p. 115-123.

SOFUNI, T.; ISHIADTE JR, M. **Induction of Chromosomal Aberrations in Active Oxygen-generating Systems. I. Effects of Paraquat in Chinese Hamster Cells in Culture.** Mutation Research, v. 197, 1988. p. 127-132.

SOMAYAJULU-NITU M. et al. **Paraquat Induces Oxidative Stress, Neuronal Loss in Substatia Nigra Region and Parkinsonism in Adult Rats: Neuroprotection and Amelioration od Syntoms by Water-soluble Formulation of Coenzyme Q₁₀.** BMC Neuroscience, v. 10, n. 88, 2009. p. 1-12.

SPEIT, G.; HAUPTER, S.; HARTMANN, A. **Evaluation of the Genotoxic Properties of Paraquat in V79 Chinese Hamster Cells.** Mutation Research, v. 412, 1998. p. 187-193.

STAIFF, D.C., et al. **Exposure to the Herbicide, Paraquat.** Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology, v. 14, n. 3, 1975. p. 335-340.

SWAN, A.A.B. **Exposure of Spray Operators to Paraquat.** Brit. J. Industr. Med., v. 26, 1969. p. 322-329.

TANAKA, R.; AMANO, T. Genotoxic Effects of Paraquat and Diquat Evaluated by Sister-Chromatid Exchange, Chromosomal Aberration and Cell-Cycle Rate. Toxic in Vitro, v. 3, n. 1, 1989. p. 53-57.

TANAKA, R. **Protective Effects of (-)-Epigallocatech Ignallate and (+)-Catechi on Paraquat-Induced Genotoxicity in Cultured Cells.** The Journal of Toxicological Sciences, v. 25, n. 3, 2000. p. 199-204.

TANNER M. C. et al. **Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease.** Environmental Health Perspectives, v. 119, n.6, 2011. p. 866-872.

TOMENSON J. A. E CAMPBELL C. **Mortality from Parkinson's Disease and other causes among a workforce manufacturing paraquat: a retrospective cohort study.** BMJ Open, 2011.

TORRES, C., et al. **Genotoxicity of Four Herbicides in the Drosophila Wing Spot Test.** Mutation Research, v. 280, 1992. p. 291-295.

UNIÃO EUROPEIA. Court of First Instance of Europe Communities. **Judgment of the Court of First Instance of Europe Communities in Case T-229/04.** Kingdom of Sweden v

Commission of the European Communities. The court of first instance annuls the directive authorising paraquat as an active plant protection substance. Press release n. 45/07. 2007.

UNIÃO EUROPEIA. Comissão de Regulação. Setting out the data requirements for active substances, in accordance with Regulation (EC) n. 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market. n. 283/2013 Março de 2013.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). An SAB Report: Assessment Of Potential 2,4-D Carcinogenicity. Review Of The Epidemiological And Other Data On Potential Carcinogenicity Of 2,4-D By The Sab/Sap Joint Committee. EPA-SAB-EHC-94-005, 1994.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). **Reregistration Eligibility Decision (RED)**: Paraquat Dichloride. 738-F-96-018. Estados Unidos, 1997. 251 p.

USEPA. **Paraquat Dichloride: Review of Human Incidents**. EPA_HQ-OPP-2011-0855. Washington, D. C. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. 2011.

USEPA. **Paraquat Dichloride Final work plan registration review**. EPA_HQ-OPP-2011-0855. Washington, D. C. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. 2012.

USEPA. **Paraquat Dichloride: Review of Human Ingestion Incidents**. EPA-HQ-OPP-2011-0855-0020. Washington, D. C. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. 2014.

USEPA. **Posting EPA-HQ-OPP-2011-0855 to Regulations.gov for Public Access**. EPA-HQ-OPP-2011-0855-0019. Washington, D. C. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. 2016a.

USEPA. **Paraquat Dichloride; Proposed Interim Mitigation Decision**. EPA-HQ-OPP-2011-0855-0031. Washington, D. C. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. 2016b.

USEPA. **Paraquat Dichloride; potential Impacts of Proposed Mitigation Measures**. EPA-HQ-OPP-2011-0855-0030. Washington, D. C. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. 2016c.

WANG, T.C., et al. **Induction of Sister-chromatid Exchanges by Pesticides in Primary Rat Tracheal Epithelial Cells and Chinese Hamster Ovary Cells**. Mutation Research, v. 188, 1987. p. 311-321.

WILLS, J. et al. **Paraquat, but not maneb, induces synucleinopathy and taupathy in striata of mice through inhibition of proteassomal ans autophagig pathways**. PLoS One, v. 7, n. 1, 2012. p. 1-12.

WOJECK, G.A., et al. **Worker Exposure to Paraquat and Diquat**. Arch. Environ. Contain. Toxicol., v.12, 1983. p. 65-70.

YAMAMOTO, H.; MOHANAN, P.V. **Effects of Melatonin on Paraquat or Ultraviolet Light Exposure-induced DNA Damage.** J. Pineal Res., v. 31, 2001. p. 308–313.

YAUK, C. L. et al. **Approaches for identifying germ cell mutagens: Report of the 2013 IWGT workshop on germ cell assays.** Mutation Research, v. 783, 2015. p. 36-54.