

**CARLOS FERNANDO COLLARES**

CENTRO DE INFORMAÇÕES  
TOXICOLÓGICAS - CIT/SC

**PERFIL DOS CASOS ENVOLVENDO GLIFOSATO  
REGISTRADOS PELO CENTRO DE INFORMAÇÕES  
TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA**

Ao CIT/SC,  
com carinho,  
Carlos.

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso  
de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2002**

**CARLOS FERNANDO COLLARES**

**PERFIL DOS CASOS ENVOLVENDO GLIFOSATO  
REGISTRADOS PELO CENTRO DE INFORMAÇÕES  
TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso  
de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson José Cardoso  
Professor: Prof. Dr. Paulo Cesar Trevisol-Bittencourt**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2002**

**CENTRO DE INFORMAÇÕES  
TOXICOLÓGICAS - CIT/SC**

*Para Maria Roberta e Daniel*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Carlos Alberto Collares e Maria Beatriz Kumm Collares; meus avós, Osy Corrêa Kumm, Júlio Kumm Neto, Helga Below Collares e José Luiz Collares, que assim como todos os meus familiares, são pessoas tão especiais que sempre estimularam meu gosto pelos estudos e que durante os anos da Graduação suportaram as saudades, a distância e as dificuldades econômicas para me auxiliar a realizar o sonho de participar na construção de uma ciência voltada ao bem-estar dos indivíduos.

Aos meus mestres, que ao me orientar durante este desafiante caminho, não permitiram que a perseverança fosse dissipada, nem mesmo diante do mais temeroso cenário. Particularmente, sou eternamente grato ao meu orientador, tutor, amigo: Dr. Paulo Cesar Trevisol-Bittencourt, que não satisfeito em salvar a vida de minha irmã, contribuiu da maneira intensiva em minha formação ética e profissional, não medindo esforços para me ajudar em tudo o que fosse necessário para o prosseguimento de meus estudos.

À Dra. Darciléa Alves do Amaral, Coordenadora do Centro de Controle de Intoxicações do Município de São Paulo, e Felipe Oliveira Duarte, também idealizadores deste projeto, exemplos de caráter e pela amizade que tanto me regozija e pelo apoio científico ao longo de todos os anos da Graduação. A André Vicari, colaborador na etapa inicial de seleção dos prontuários.

À farmacêutica Vanira Silva Benato, que sempre me incentivou nas pesquisas nos desafios em biologia molecular impostos no atendimento aos pacientes intoxicados. À farmacêutica Margaret Grando, Coordenadora em exercício do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC), por ter permitido e auxiliado na realização deste trabalho e do projeto em desenvolvimento através do PIBIC/CNPq. À farmacêutica Marlene Zannin, Coordenadora licenciada do CIT/SC, por ter se esmerado em proporcionar aos profissionais de saúde e população leiga, um serviço interdisciplinar de atendimento toxicológico com padrão de qualidade que é referência para outras instituições. A este trio de verdadeiras doutoras em Toxicologia, minha gratidão.

Aos meus colegas do Curso de Graduação em Medicina, que proporcionaram momentos singulares, especialmente à turma do CS II Costeira do Pirajubaé - Gustavo Bächtold, Rafael Allan Oeschler, Douglas Rapcinski, Felipe Oliveira Duarte, Henrique Ruviano Viegas e Ricardo Camargo Vieira, bem como à Dra. Elizabeth Chraim e ao corpo de funcionários deste Serviço tão importante para esta comunidade, pelo aprendizado em atenção primária que tanto me regozija ainda hoje.

Ao acadêmico Henrique Ruviano Viegas, reitero meus agradecimentos. Trata-se de um homem de bom coração que não mede palavras na hora de exercer sua ética e veemência com a qual defende suas convicções.

A Paulo Henrique Campos, Irma do Carmo Souza Pereira e Odete Izaltina Coelho, funcionários do CIT/SC, e Joceni Joana Conceição, funcionária do Centro de Estudos do Hospital Universitário, que sempre propiciaram um ambiente de trabalho excepcionalmente organizado e eficaz, mantendo a o equilíbrio e a harmonia entre todos, e sempre enfeitando o serviço com um toque de simpatia e alegria.

À todos os plantonistas e ex-plantonistas do CIT/SC, que mantém vivo o atendimento 24 horas aos pacientes intoxicados de Santa Catarina em troca de um valoroso aprendizado, infelizmente ainda desvalorizado com uma bolsa irrisória.

À Dra. Edna Maria Niero, cujo convívio despertou-me a paixão pela Saúde do Trabalhador, minha gratidão pelos exemplos de coragem nos momentos mais desafiantes e pela oportunidade de conhecer os pacientes que despertaram meu interesse pela pesquisa aplicada à clínica.

Aos professores Dr. Egberto Reis Barbosa, Dr. Alan Woolf e Robert J. McCaffrey, que gentilmente enviaram seus artigos e votos de sucesso.

E finalmente, mas não com menor importância, aos sofrendores dos importantes efeitos sobre a saúde impostos por esta substância, especialmente aos mais expostos - agricultores, outros trabalhadores, e seus familiares. Espero que os esforços deste trabalho não sejam em vão, e efetivamente contribuam de alguma forma nesta situação de resignação autofágica contagiosa, bem útil aos que lucram com a exploração do trabalho destes indivíduos.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	v
<b>SUMMARY</b> .....	vi
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	01
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	04
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	17
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	18
<b>5. RESULTADOS</b> .....	22
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	32
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	36
<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	37
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	38
<b>APÊNDICE</b> .....	44
<b>ANEXO</b> .....	46

## RESUMO

O glifosato (N-fosfometilglicina), é um organofosforado não-inibidor da colinesterase que periodicamente é alvo de controvérsias a respeito de sua toxicidade e segurança. Este estudo descritivo, retrospectivo e transversal objetivou traçar o perfil dos casos envolvendo glifosato registrados pelo Centro de Informações Toxicológicas entre abril de 1984 e março de 2000. Foram encontrados 396 casos que mencionavam glifosato como agente toxicante. Os casos suspeitos não-confirmados e os casos em que a intoxicação foi descartada foram excluídos. Os pacientes com exposição a outros agentes foram considerados à parte. Após exclusão dos casos não confirmados, descartados ou com menção à associação de glifosato com outros produtos, 278 pacientes foram selecionados. Indivíduos do sexo masculino, a faixa etária entre 20 e 39 anos, residentes na zona urbana, em circunstâncias não-intencionais, pelas vias cutânea e inalatória são os grupos mais frequentes. Incluindo-se os casos de associação, a zona rural predomina. A letalidade das intoxicações por glifosato, nos casos intencionais e não-intencionais em que não houve menção a outros agentes tóxicos envolvidos na exposição, é de aproximadamente. A sintomatologia dos pacientes expostos aguda e cronicamente é multissistêmica; todavia, a natureza telefônica da maioria dos atendimentos, a ausência de um programa sistemático e interinstitucional de investigação epidemiológica dos casos suspeitos de intoxicação por agrotóxicos, a indisponibilidade de exames complementares, bem como a falta de seguimento desses indivíduos a longo prazo, são fatores que dificultam o estabelecimento da relação dose-efeito e do nexos causal, particularmente nos sintomas registrados nas intoxicações crônicas.

## SUMMARY

Glyphosate (N-phosphonomethylglycine), is a organophosphorous compound, non-cholinesterase inhibitor that periodically raises controversies regarding its toxicity and security. This descriptive, retrospective and transversal study aimed to review cases involving this substance registered by Center of Toxicology Information of Santa Catarina between April of 1984 and March of 2000. It has been found 396 cases mentioning glyphosate as a toxic agent. Cases in which poisoning was not confirmed or discarded had been excluded. The patients who presented other co-exposures or ingestions were considered apart. After these inclusion and exclusion criteria, 278 patients had been selected. Males, between 20 and 39 years, residents in the urban zone, in non-intentional circumstances, by cutaneous and respiratory routes of exposure were the most frequent groups. Including the cases presenting with other toxicants, agricultural zone predominated. The lethality of the poisonings by glyphosate, in intentional and non-intentional cases where no mention to the involvement of other toxic agents in the clinical presentation, was approximately 3%. Acute and chronic effects affected various organic systems: however, the telephone nature of the majority of the attendances, the absence of a systematic investigational program of the suspected cases of poisoning, the paucity of complementary exams, as well as the lack of follow-up of these individuals are factors that make the establishment of dose-effect relationships and causal nexus very difficult, particularly chronic effects.

## 1. INTRODUÇÃO

Estima-se que atualmente existam mais de 1.500 substâncias diferentes com ação praguicida (ingredientes ativos) em todo o mundo. A partir destas, se produzem numerosas misturas (formulações) com outros ingredientes ativos ou com solventes, emulsificantes e contaminantes do processo de fabricação, os quais variam de país para país e, também, de tempos em tempos. O glifosato (N-fosfometil-glicina) é um ingrediente ativo de atividade herbicida utilizado no cultivo de ameixa, arroz, banana, cacau, café, cana de açúcar, maçã, milho, pêra, pêsego, soja, trigo, uva, entre outras culturas. Sua utilização tornou-se freqüente em escala mundial por consistir em uma alternativa aos herbicidas contendo paraquat, um derivado biperidílico notório por sua elevada letalidade<sup>1,2</sup>.

Os produtos contendo glifosato comumente pertencem à Classe Toxicológica IV (pouco tóxicos). Todavia, estes compostos têm sido alvo de inúmeras controvérsias a respeito de sua toxicidade, particularmente devido à presença de outras substâncias contidas nos produtos comercializados, sejam elas componentes inertes, como o surfactante aniônico polioxietilenoamina (POEA), ou contaminantes do processo de industrialização, como o 1,4-dioxane. Além disso, o glifosato também faz parte da polêmica a respeito dos alimentos geneticamente modificados, popularmente conhecidos como transgênicos. Existem variedades de milho, soja e outros vegetais com a característica de resistência ao herbicida. Empiricamente, seria possível dizer que maiores quantidades do herbicida poderiam ser aplicadas sem que a planta sofresse conseqüências visíveis dos efeitos tóxicos do pesticida, bem como especula-se que tais plantas necessitariam de maiores quantidades do produto<sup>3</sup>.

Todavia, Williams *et al* (1999), em uma extensa revisão bibliográfica para avaliação da segurança e identificação dos riscos do glifosato e sua principal formulação comercial, o Roundup<sup>®</sup> afirmam que os estudos da Organização Mundial de Saúde, da *Health and Welfare Canada* e da *Environmental Protection Agency*, realizados com métodos, princípios e procedimentos internacionalmente consagrados, concluíram que não há base científica que

possam sugerir preocupações para a saúde humana<sup>4</sup>. Entretanto, várias séries de casos de intoxicação e óbitos por glifosato já foram publicados, fazendo com que os questionamentos sobre a segurança do glifosato sejam periodicamente levantados<sup>5-10</sup>.

É interessante observar que, assim como outros agrotóxicos e demais produtos químicos em geral, estudos epidemiológicos sobre glifosato são escassos no registro dos casos de exposição crônica e dos efeitos persistentes ou seqüelas após a exposição aguda, restringindo-se a poucos relatos de caso, como o recente relato de Barbosa (2000), que descreveu o caso de um paciente que desenvolveu parkinsonismo após exposição a glifosato<sup>11</sup>.

Em 1993, a OPAS estabeleceu um acordo com a agência estatal alemã GTZ (*Gellschaft für Technische Zusammenarbeit*) para o financiamento de uma série de projetos de estudos na área de saúde e ambiente, dentre os quais um de Vigilância Epidemiológica de Intoxicações Agudas por Agrotóxicos no Brasil. O projeto começou a ser implantado em abril de 1995, contemplando cinco estados brasileiros, pela OPAS e Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância Sanitária, sob a denominação de Proposta de Metodologia para a implantação de um Sistema de Vigilância à Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos<sup>12</sup>.

Em 1996, Santa Catarina respondeu por 3,2% do consumo nacional de agrotóxicos, correspondendo a oitava colocação entre todas as unidades da Federação<sup>13</sup>. Além disso, é o quinto produtor nacional de alimentos, mesmo possuindo uma das menores áreas entre os estados da Federação, com 9.544.290 hectares sendo que aproximadamente 30% são destinados ao cultivo de alimentos. Apesar disso, não existe até hoje no Estado de Santa Catarina a disponibilidade de exames laboratoriais específicos de monitorização biológica dos indivíduos expostos, quanto de controle de agrotóxicos nos alimentos e na água para consumo humano. Também não existe nenhum serviço médico para o atendimento ambulatorial em Toxicologia Clínica, para investigação de pacientes expostos a substâncias químicas<sup>13</sup>.

As intoxicações severas são mais comuns nos países em desenvolvimento, devido, muito provavelmente, ao seu uso intenso, freqüentemente errôneo, na agricultura. Justamente nestes países a disponibilidade de exames complementares e o estabelecimento da relação dose-efeito é problemática<sup>14,15</sup>. Todavia, o resultado dos estudos a respeito da duração de sintomas residuais e irreversibilidade das alterações tóxicas encontradas são divergentes na literatura.

Muitos dos indivíduos em questão encontram-se em litígio judicial contra as empresas onde trabalhavam. Nestes casos, apesar das queixas do paciente serem atribuídas pelo mesmo ao contato com o(s) produto(s), a associação circunstancial entre a história de exposição e o efeito clínico apresentado pode ser questionado judicialmente. Esta lamentável situação decorre apenas da falta de subsídios laboratoriais ou pela ausência de informações na literatura médica. Desse modo, torna-se difícil para o profissional médico inferir que o conjunto de sinais e sintomas apresentado por um determinado paciente em particular tem como etiologia uma intoxicação<sup>16,17</sup>.

É importante ressaltar que para minimizar o desconhecimento a respeito desta situação, recomenda que estudos epidemiológicos específicos para cada substância ou classe de substância sejam desenvolvidos no intuito de conhecer o real perfil das intoxicações, particularmente as de exposição crônica<sup>13</sup>.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Identidade e propriedade físico-químicas

O glifosato ou N-fosfonometil-glicina é um organofosforado ( $C_3H_8NO_5P$ ) obtido a partir do ácido iminodiacético na presença de um ácido inorgânico como o ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, os quais sofrem uma reação de metilação utilizando-se para tanto o formaldeído. Em seguida é feita uma reação de fosfonação usando-se um componente à base de fósforo, que pode ser o ácido fosforoso ou o tricloreto de fósforo. O produto então é purificado, centrifugado e secado, obtendo-se o ácido N-fosfonoiminodiacético. A partir desse intermediário é feita uma reação de oxidação utilizando-se, por exemplo, o peróxido de hidrogênio ou qualquer outro oxidante e o catalisador, obtendo-se o N-fosfonometilglicina, denominado glifosato ácido ou glifosato puro (Figura 1)<sup>18</sup>. Trata-se de um ácido orgânico fraco, consistindo em uma glicina ligada pelo nitrogênio a um grupo fosfonometil<sup>18</sup>.

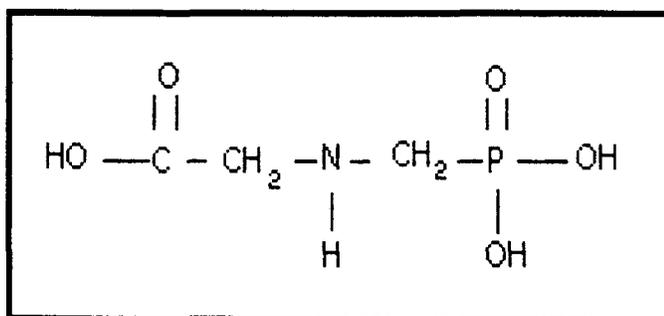
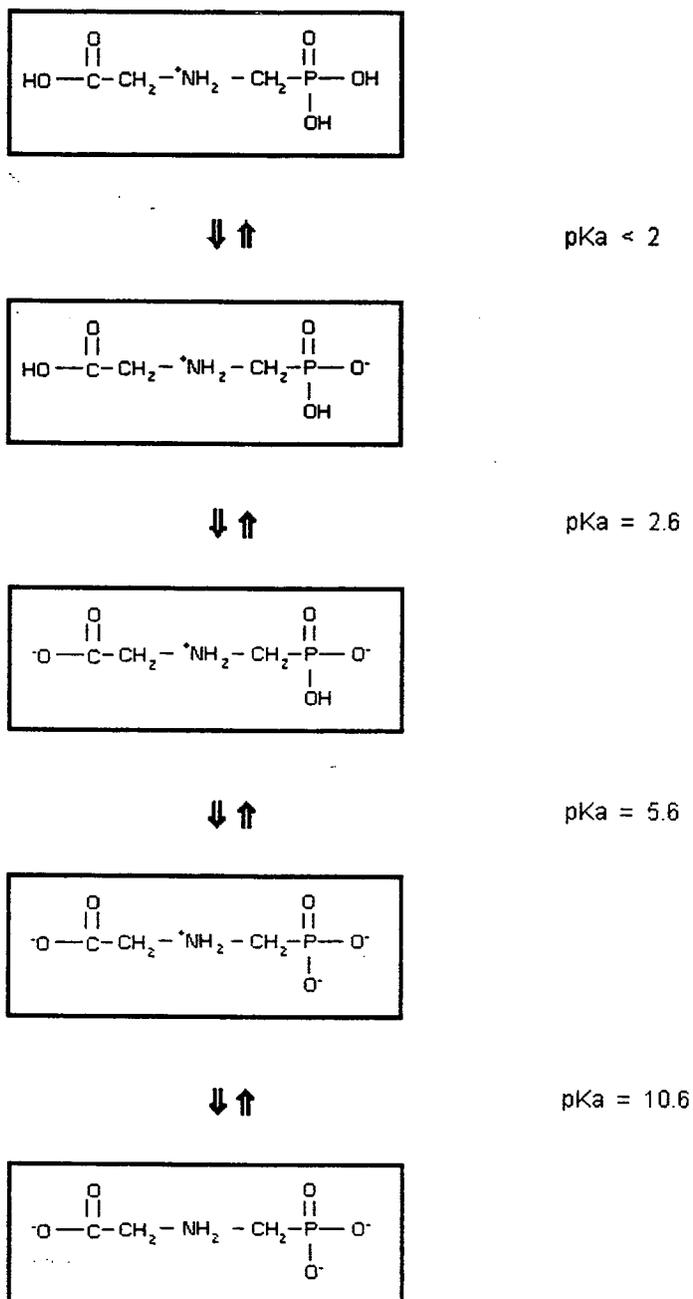


Figura 1 - Molécula de glifosato

O glifosato puro é um sólido branco, inodoro, com ponto de fusão de 230°C e gravidade específica de 1,704. Sua solubilidade na água em 25 °C é de 12g/l. É insolúvel na maioria dos solventes orgânicos. Seu peso molecular de é 169,09. Geralmente é formulado como um sal do ácido deprotonado, após a neutralização do glifosato ácido com uma base que servirá de cátion, como por exemplo, a monoisopropilamina ou a trimetilsulfona. O glifosato é uma substância

anfotérica e pode ser encontrado em várias formas iônicas dependendo do pH da solução (Figura 2)<sup>18</sup>.



**Figura 2** – Formas iônicas de glifosato

O sal orgânico do glifosato formado com isopropilamina tem pH de 4.5 e peso molecular de 228,22. Esta etapa do processo de produção é chamada de pré-mistura ou primeira etapa da

formulação, contendo 62% de concentração do ácido. O glifosato formulado comercialmente é obtido pela simples diluição do sal de glifosato a 62% em água acrescida do surfactante aniônico POEA na concentração final de 15%<sup>7,18</sup>.

## 2.2. Histórico

Acredita-se que a agricultura tenha surgido por volta do ano 10 mil a.C. na Europa e Ásia e 4 mil a.C. na América. Desde então, o homem vem desenvolvendo métodos para o combate às pragas que além de ameaçar o cultivo e o armazenamento de alimentos podem provocar diversos males à saúde. O emprego de produtos químicos para o controle de pragas é muito antigo e remonta aos chineses em torno de 1000 a.C. que utilizavam o enxofre; e posteriormente, à época da Antigüidade Clássica, na Grécia e Roma antigas<sup>19</sup>.

Em 1820, Lassaigne sintetizou o primeiro éster de fósforo. Até o início do século XX, cientistas como Michaelis e Aruznov já haviam sintetizado ou descoberto vários compostos organofosforados, quando em 1932, Lang e Kreuer observaram efeitos tóxicos em ratos em sua busca por novos pesticidas orgânicos. Esta descoberta resultou no uso de agentes fosforados orgânicos na II Guerra Mundial, conhecidos também como *nerve gases*<sup>20</sup>.

No início da década de 70, um pesquisador da empresa Monsanto sintetizou o glifosato, princípio ativo do herbicida Roundup<sup>®</sup>, comercializado em escala mundial. Na década de 80, a biotecnologia passa a ser o principal alvo da Monsanto. Em 1982, os cientistas da empresa obtêm uma planta geneticamente modificada. Em abril de 2000 foi consolidada a criação da Pharmacia Corporation, com a fusão, nos Estados Unidos, da Monsanto Company com a Pharmacia & Upjohn. Atualmente, a Monsanto produz soja e milho geneticamente modificados (Roundup Ready<sup>®</sup>), tolerantes ao herbicida Roundup Ready<sup>®</sup>. Até o final de 2002, espera colocar no mercado mundial canola, beterrabas e batatas resistentes ao herbicida<sup>21</sup>.

### 2.3. Produção e comercialização

Em 1985, o consumo de agrotóxicos no Brasil situava o país no quinto lugar mundial, respondendo por 5,3%<sup>22</sup>. Segundo o IBGE e o Sindicato Nacional da Indústria de Produtores de Defensivos Agrícolas (SINDAG), as vendas de agrotóxicos no Brasil, entre 1991 a 2000, totalizaram US\$ 17 bilhões, sendo que os herbicidas foram responsáveis por mais de US\$ 9 bilhões<sup>13</sup>.

Informações sobre o consumo em toneladas de ingredientes ativos são raras. Os dados são fornecidos apenas em bilhões de dólares. Há praticamente dez anos que entidades como a Associação Nacional de Defesa Vegetal e o SINDAG não fornecem dados sobre a produção e o consumo em toneladas de ingredientes ativos<sup>13</sup>. A Monsanto do Brasil atualmente contabiliza vendas da ordem de US\$ 500 milhões por ano<sup>21</sup>.

### 2.4. Legislação

A Lei Federal número 7.802 de 11 de julho de 1989, no seu Artigo 2º, Inciso I, define o termo agrotóxico seguinte forma: “Os produtos e os componentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou implantadas e de outros ecossistemas e também em ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-la da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores do crescimento”. Outros incisos de particular interesse para a conceituação dos componentes das formulações comerciais são:

- “XXVII - ingrediente inerte - a substância não ativa em relação a eficácia dos agrotóxicos, seus componentes e afins, resultante dos processos de obtenção destes produtos, bem como àquela usada apenas como veículo ou diluente nas preparações”:

- “XXVIII – aditivo: qualquer substância adicionada intencionalmente aos agrotóxicos ou afins, além do ingrediente ativo e do solvente, para melhorar sua ação, função, durabilidade, estabilidade e detecção ou para facilitar o processo de produção”;

- “XXIX – adjuvante: a substância usada para imprimir as características desejadas às formulações.”

A periculosidade ambiental dos agrotóxicos é citada na Portaria Normativa número 84 de 15 de outubro de 1996, do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). Segundo esta Portaria, a avaliação ambiental de agrotóxicos deve compreender não apenas a análise de resultados laboratoriais, mas também um processo contínuo e dinâmico de acompanhamento, instituindo o Sistema Permanente de Avaliação e Controle dos Agrotóxicos, que compreende: a) classificação do potencial de periculosidade ambiental; b) estudo de conformidade; c) avaliação do risco ambiental; d) divulgação de informações; e) monitorização ambiental e f) fiscalização. Segundo esta mesma Portaria, as empresas devem fornecer relatórios semestrais de produção, importação e exportação, em toneladas vendidas por Estado<sup>13</sup>.

## **2.5. Epidemiologia**

Em 1885, a Organização Mundial de Saúde estimou uma prevalência mundial de três milhões de intoxicações por pesticidas no mundo, 725.000 intoxicações crônicas de caráter ocupacional, com 220.000 óbitos e uma letalidade aproximada de 7,5%. Em 1991, o Ministério da Saúde apresentou à Organização Pan-Americana da Saúde o relatório final da Reunião Técnica sobre Agrotóxicos, Saúde Humana e Ambiental no Brasil, que, em relação ao tema Proteção à Saúde do Trabalhador, teve como principal conclusão, a inexistência de um quadro epidemiológico suficientemente claro que permitisse definir a situação decorrente da exposição a agrotóxicos. Devido a falta de controle no uso de pesticidas e ao desconhecimento da população em geral sobre os riscos à saúde decorrentes de seu uso inadequado, a Organização Mundial de Saúde estima que para cada caso notificado de intoxicação ter-se-ia outros 50 não notificados<sup>13</sup>.

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), em sua série histórica de 1985 a 1993, contabilizou 283.604 casos de intoxicações e envenenamentos humanos

registrados, utilizando os dados apenas dos Centros de Informação Toxicológicas, sendo que 7,93% dos casos eram relacionados a agrotóxicos. Dos 2070 óbitos por intoxicação registrados, 641 (31%) foram causados por agrotóxicos, conferindo a esta classe de agentes toxicantes uma letalidade de 3,3%. Em 1999, o SINITOX registrou 4.135 casos de intoxicação por agrotóxicos (excluindo raticidas e pesticidas de uso doméstico-sanitário), o que corresponderia a uma estimativa de aproximadamente 200.000 casos naquele ano. Deste modo é seguro afirmar que as intoxicações por agrotóxicos são um importante problema de saúde pública, caracterizando-se claramente suas proporções endêmicas<sup>12</sup>. Infelizmente, os dados disponíveis no Brasil referem-se apenas a classe do agente, não contemplando a descrição do número de intoxicações por agente tóxico. Em Santa Catarina, Grandó (1998) em sua série histórica de intoxicações por agrotóxicos<sup>13</sup>, registrou 1024 casos, sendo que 82 eram relacionados a glifosato.

## 2.6. Toxicidade

A dose letal ( $DL_{50}$ ) é disponível apenas em animais. Em coelhos, a  $DL_{50}$  do glifosato puro pela via oral é de 3800 mg/kg. Em ratos, a  $DL_{50}$  do glifosato puro e de seu sal de isopropilamina pela via oral é de 4873 mg/kg e 10537 mg/kg, respectivamente. Em ratos, o sal de isopropilamina pela via cutânea tem  $DL_{50}$  de 7500 mg/kg<sup>18</sup>.

## 2.7. Toxicocinética

### 2.7.1. Absorção

O glifosato não é bem absorvido pelas vias oral e cutânea de exposição. Estudos *in vitro* revelaram absorção percutânea de glifosato (0,5 a 154 mcg/cm<sup>2</sup>) de menos de 2%. Em ratos, a absorção de glifosato na dose oral de 10 mg/kg foi entre 35 a 40%<sup>23</sup>.

### 2.7.2. Distribuição

Sete dias após a administração de glifosato em ratos, os tecidos que continham mais de 1% da dose fornecida, foram o intestino delgado, os ossos, o intestino grosso e os rins . Após 6,3 horas da ingestão, 5% da dose foi encontrada nos ossos (Brewster *et al*, 1991).

### 2.7.3. Metabolização

Existe pouca evidência do metabolismo do glifosato nos estudos experimentais conduzidos com animais. Os resultados destes estudos indicam que essencialmente o ácido amino-metil-fosfônico (AMPA) e nenhum outro metabólito tóxico é produzido<sup>23</sup>.

### 2.7.4. Excreção

O glifosato é rapidamente excretado na urina em grandes quantidades e rapidamente os níveis séricos caem. É geralmente indetectável na urina no segundo ou terceiro dia, mas já foi detectado na urina até o nono dia após a ingestão<sup>18</sup>. Aproximadamente 36% da dose nos estudos em animais foi excretada pela urina em 7 dias. No mesmo período, 51% da dose é excretada pelas fezes<sup>23</sup>.

### 2.7.5. Meia-vida

A meia-vida estimada é de 2 dias. Estudos em animais indicam que somente 1% da dose de glifosato permanece do 7 dias que não seguem a exposição oral e é indetectável após a exposição percutânea. Os níveis teciduais parecem declinar rapidamente com tempo em todos os tecidos exceto o ósseo<sup>23,24</sup>.

## 2.8. Toxicodinâmica

O glifosato inibe a importante enzima encontrada apenas em plantas, a 5-enolpiruvilshiquimato-3-fosfato sintetase (EPSPS), responsável pela síntese de aminoácidos da via do ácido shiquímico. Em humanos o mecanismo de ação ainda é desconhecido. Apesar de ser um composto organofosforado, ele não apresenta ação inibidora da colinesterase<sup>5.13.18</sup>. O surfactante POEA, a substância oficialmente inerte da formulação comercial têm sido implicado na toxicidade dos casos em humanos<sup>10</sup>. A injeção intravenosa de glifosato, de surfactante e da mistura em cães *beagle* sugeriu que a depressão cardíaca apresentada pela formulação comercial era principalmente devido ao surfactante<sup>25</sup>.

## 2.9. Efeitos sobre a saúde humana

Tabela 1 – Ocorrência de efeitos clínicos nos casos de ingestão de glifosato de acordo com as séries publicadas na literatura<sup>6.7.8.9</sup> (n=377).

1. Dor oral e da garganta	41% - 79%
2. Náuseas e/ou vômitos	44% - 74%
3. Leucocitose	52% - 68%
4. Ulceração ou erosão da mucosa oral	7% - 43%
5. Hipertermia	7% - 41%
6. Elevação de enzimas hepáticas	19% - 40%
7. Acidose Metabólica	14% - 38%
8. Estado mental alterado	11% - 21%
9. Diarréia	12% - 19%
10. Oligúria ou anúria	10% - 14%
11. Arritmias	11%
12. Choque	9% - 10%
13. Edema pulmonar	4% - 9%

Fonte: Sawada *et al.*, 1988; Tominack *et al.*, 1991; Talbot *et al.*, 1991; Lee *et al.*, 2000

Vários sistemas são acometidos nas intoxicações por glifosato e um amplo espectro de sintomas têm sido descrito na literatura (Quadro 1).

**Quadro 1 - Manifestações clínicas da intoxicação por glifosato**

1. Temperatura	hipotermia hipertermia
2. Orofaringeas	inflamação e ulceração de mucosas oral, faríngea e esofágica disfagia disfonia sialorréia
3. Oftálmicas	conjuntivite edema periorbitário opacificação e ulceração de córnea nistagmo
4. Cardiovasculares	choque cardiogênico hipotensão bradicardia arritmias ventriculares insuficiência cardíaca
5. Respiratórias	edema pulmonar pneumonite aspirativa cianose broncoespasmo epiglotite laringite
6. Neuropsiquiátricas	alterações do estado mental parkinsonismo
7. Gastrointestinais	náuseas e vômitos dor epigástrica e abdominal hematêmese melena íleo paralítico diarréia erosões esofágicas e gástricas hemorragia e necrose de jejuno e íleo
8. Hepáticas	enzimas hepáticas aumentadas
9. Genitourinárias	oligúria anúria hematúria necrose tubular renal
10. Ácido-básicas	acidose metabólica
11. Hidroeletrólíticas	hipercalcemia
12. Hematológicas	leucocitose
13. Cutâneas	dermatite de contato

## 2.11. Tratamento da intoxicação

O tratamento deve se iniciar com as medidas de suporte básico à vida, devendo-se conferir a permeabilidade de vias aéreas, ventilação adequada e estabilidade hemodinâmica. Nos casos de ingestão, mesmo que possa ocorrer espontaneamente, a indução de êmese não é recomendada, devido ao potencial risco de indução do coma e depressão respiratória. Por consistir em um organofosforado que não inibe a colinesterase, o uso de atropina não é indicado. O uso de diluentes como leite ou água é controverso, pois apesar da recomendação do seu uso ser disseminada, desde que seja realizada vagarosamente em pequenas quantidades; trata-se de uma indicação empírica que não é suportada por nenhuma evidência até o momento. Além disso, há evidências de precipitação na ocorrência de vômitos através desta medida, com aumento da letalidade<sup>27</sup>. A diluição é formalmente contra-indicada nos pacientes com dificuldade respiratória, estado mental alterado, dor severa, ou naqueles incapazes para proteger suas vias aéreas. Em pacientes lúcidos, a prevenção da absorção pode ser realizada com carvão ativado, sendo que é mais eficaz se utilizado em até uma hora após a ingestão. O uso sistemático de catárticos não é indicado, pois além de não haver nenhuma evidência de que possa reduzir a absorção intestinal, pode causar cólicas abdominais, náuseas, vômitos, aspiração, distúrbios hidroeletrólíticos e, ocasionalmente, hipotensão<sup>28,29</sup>.

Perda de eletrólitos e volume pode ser intensa, já que ingestões em grande quantidade podem proporcionar vômitos e diarreia prolongados. Já que o choque refratário ao tratamento com fluidos intravenosos e vasopressores é associado aos casos de óbito por glifosato, fluidoterapia intravenosa vigorosa, vasopressores (por exemplo, noradrenalina, dopamina e dobutamina), manutenção do paciente em posição de Trendelenburg, o uso de diuréticos e de cateter venoso central podem ser necessários para manter o equilíbrio hídrico e a perfusão tissular<sup>10</sup>.

A conduta de observação clínica deve incluir rigoroso controle dos sinais vitais e eliminações durante um período que pode chegar a 72 horas, pois certos efeitos, como o edema pulmonar não-cardiogênico, podem ter início tardio e necessitar cuidados de terapia intensiva e ventilação mecânica caso a fração inalada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) necessária para manter o paciente seja elevada. Caso seja necessário o uso de ventilação mecânica, o volume corrente e a pressão

positiva de pico expiratório (PEEP) devem ser nos menores valores possíveis, no intuito de agilizar o desmame e minimizar o risco de barotrauma e mortalidade<sup>30</sup>.

Nos casos de inalação, a remoção do paciente para o ar livre deve ser imediata. Oxigênio umidificado a 100% deve ser oferecido. Sinais de dificuldade respiratória, hipóxia, irritação da árvore respiratória, bronquite e pneumonite devem ser investigados. Manifestações sistêmicas podem ocorrer e o tratamento de suporte e sintomático deve ser instituído apropriadamente. Agonistas beta-adrenérgicos podem ser necessários. Descontaminação cutâneo-mucosa com irrigação copiosa das áreas expostas (olhos, nariz, boca, pele, unhas, couro cabeludo) pode ser feita com água ou soro fisiológico e sabão após a remoção de roupa contaminada. A equipe de atendimento médico deve se proteger adequadamente e após os cuidados iniciais também devem proceder sua própria descontaminação. Em ambos os casos, o tempo mínimo recomendado para descontaminação ocular e cutânea é de quinze minutos. Se após a irrigação abundante dos olhos, o indivíduo persistir com irritação, dor, edema, lacrimejamento ou fotofobia, o exame oftalmológico deve ser empreendido. Nos pacientes com diurese mantida, a eliminação renal do glifosato é tão rápida (52,9 ml/minuto) quanto a eliminação por hemodiálise (52,5 ml/minuto); e ambas são superiores a hemoperfusão (6,4 ml/min). Nos pacientes com insuficiência renal que não mantém diurese mesmo com diuréticos, a hemodiálise pode ser indicada<sup>31</sup>.

### **2.11. Monitorização do paciente**

O glifosato e seu principal metabólito, o AMPA, podem ser mensurados através de cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alta performance, espectrometria de massa, e espectroscopia por ressonância nuclear magnética. Entretanto, nenhum destes métodos está disponível para uso clínico e os níveis séricos não são clinicamente úteis para avaliação da severidade da intoxicação ou intensidade da exposição. Entretanto, vários exames complementares são úteis na avaliação e conduta nas intoxicações por glifosato (Quadro 2).

### Quadro 2 - Exames laboratoriais úteis nas intoxicações por glifosato

1. Hemograma
2. Creatinina
3. Uréia
4. Tempo e atividade de protrombina
5. Transaminases
6. Eletrólitos
7. Gasometria
8. Parcial de urina
9. Radiografia de tórax
10. Eletrocardiograma
11. Monitorização venosa central
12. Ecocardiograma
13. Endoscopia digestiva alta

A endoscopia digestiva alta pode ser utilizada para avaliar potenciais ferimentos corrosivos em mucosas, entretanto, informações sobre sua indicação na intoxicação por glifosato são limitadas. Empiricamente, de acordo com a convergência de dados a respeito de outros cáusticos, pode-se utilizar a endoscopia em adultos com história de ingestão deliberada sintomática e em crianças com ingestão involuntária que apresentem disfagia, cólicas, vômitos, estridor ou lesões orais significativas<sup>32,33,34</sup>. Em assintomáticos, a endoscopia é dispensável<sup>35,36</sup>. De acordo com Zargar *et al* (1991), a probabilidade de complicações tais como estenose, sangramento e perfuração é relacionada com a severidade da queimadura inicial, propondo uma escala de gravidade e prognóstico de acordo com os achados endoscópicos (Quadro 3)<sup>37</sup>.

### Quadro 3 - Escala de severidade de lesões cáusticas encontradas por endoscopia digestiva alta

- Grau 0 – exame normal
- Grau 1 – Edema e hiperemia de mucosa: estenose improvável
- Grau 2A – Mucosa friável, hemorragias, erosões, vesículas, exsudato, ulcerações superficiais: estenose improvável
- Grau 2B – similar ao grau 2A, acrescido de ulcerações circunferenciais ou discretamente profundas: estenose pode ocorrer
- Grau 3A – múltiplas ulcerações e pequenas áreas pontilhadas de necrose: estenoses são comuns e complicações como perfuração, fistulas e hemorragia gastrointestinal podem ocorrer
- Grau 3B – Extensas áreas de necrose através da parede visceral: estenoses são comuns e as complicações são mais prováveis que em 3A

Chang *et al* (1999), em sua série de 50 pacientes, não encontrou nenhuma lesão grau 3, mas atribuiu à ocorrência de lesões grau 2 um pior prognóstico<sup>38</sup>. O risco de perfuração existe, mas várias séries atestam a relativa segurança e utilidade da endoscopia precoce na abordagem das ingestões cáusticas<sup>35,36,37,38</sup>. Para minimizar o risco, recomenda-se que a endoscopia seja realizada

dentro das primeiras 24 horas, com visão direta do cricofaringe, evitando-se principalmente: a fase subaguda de recuperação (em torno de 5 a 15 dias), o avanço do aparelho para além das áreas apresentando lesões cáusticas severas, o excesso de ar insuflado, o uso de endoscópios não flexíveis e/ou calibrosos, bem como os movimentos de retroversão e retroflexão do aparelho<sup>37</sup> (Zargar *et al*, 1991).

O uso de corticóides também é controverso. Em queimaduras de Grau 1, corticóides não são recomendados, pois raramente resultam em estenose<sup>39</sup>. Para pacientes apresentando lesões do tipo Grau 2, recomenda-se o uso de corticóides, embora nenhum estudo bem controlado tenha documentado eficácia. Uma grande porcentagem dos pacientes com lesões de Grau 3 irá evoluir para estenose com ou sem corticoterapia, bem como seu uso pode estar associado a um maior risco de infecção, perfuração e embolia pulmonar fatal<sup>40</sup>. Desse modo, muitos autores percebem que o risco da terapia com esteróides é maior que qualquer benefício em potencial. não recomendando seu uso rotineiro<sup>39</sup>. Ingestão ocorrida há mais de 48 horas, hemorragia gastrointestinal ativa e evidência de perfuração gástrica e/ou esofágica são contra-indicações formais do uso de corticóides<sup>39</sup>. Estudos em animais sugerem que o uso de antibióticos pode prevenir complicações decorrentes da corticoterapia<sup>41</sup>. Sugere-se ainda o uso de antibióticos contra anaeróbios e flora oral (como penicilina, ampicilina ou clindamicina), caso seja instituída terapia com corticóides, bem como nos casos de suspeita de perfuração ou infecção.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos envolvendo produtos que contenham o herbicida glifosato registrados no Centro de Informações Tóxicológicas de Santa Catarina.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Estimar a magnitude das intoxicações por glifosato em Santa Catarina;
- Descrever as características dos indivíduos atendidos;
- Descrever a sintomatologia dos indivíduos;
- Calcular a letalidade das intoxicações por glifosato;
- Comentar as dificuldades em realizar estudos epidemiológicos em toxicologia

## 4. MÉTODO

### 4.1. Pacientes

Foram estudados 396 prontuários de todos os pacientes atendidos pelo Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC) com o diagnóstico de exposição a glifosato, no período compreendido entre abril de 1984 e março de 2000. O CIT/SC é um órgão de atendimento e consultoria na área de emergências tóxicas que atende em regime de plantão de 24 horas por dia as solicitações telefônicas de todo o Estado de Santa Catarina e à equipe médica do Setor de Emergência, da Unidade de Terapia Intensiva e do Ambulatório de Saúde do Trabalhador do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago.

### 4.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal.

### 4.3. Critérios de inclusão e exclusão

As definições de caso adotadas seguem a orientação do Manual de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde.

“- **Caso Suspeito:** Todo indivíduo que tendo sido exposto a produtos agrotóxicos, apresente sinais e/ou sintomas clínicos de intoxicação. Também será considerado como suspeito o indivíduo que mesmo sem apresentar sinais e/ou sintomas clínicos de intoxicação, tenha sido exposto a produtos agrotóxicos e apresente alterações laboratoriais compatíveis.”

Para a confirmação de um caso suspeito serão admitidos os seguintes critérios:

“- **Clínico-epidemiológico:** existência de sinais e/ou sintomas + história de exposição compatíveis;”

“- **Clínico-laboratorial:** existência de sinais e/ou sintomas + resultados de exames laboratoriais específicos alterados.”

“Permanecerão como suspeitos:”

-“ os casos que, por ocasião de avaliação médica, não conseguiu confirmar ou descartar a hipótese de intoxicação por agrotóxicos;”

“- os casos que não receberam avaliação médica.”

Será considerado como descartado:

“- todo caso suspeito notificado que passou por avaliação médica, concluindo-se como não sendo intoxicação por agrotóxicos.”

Para este estudo foram incluídos apenas os casos suspeitos confirmados.

Foram excluídos os casos descartados e os que permaneceram suspeitos.

Os pacientes que apresentaram intoxicação por glifosato com associação a outros agentes toxicantes foram incluídos apenas para os cálculos de incidência e distribuição mensal. Por serem fatores confundidores importantes na morbidade da casuística, foram excluídos na descrição e distribuição de outras variáveis. Os gráficos e tabelas com a comparação destes pacientes com os expostos apenas a glifosato encontram-se no Apêndice 1.

#### **4.4. Protocolo de investigação**

Os registros foram efetuados em um protocolo elaborado especialmente para este estudo (Apêndice 2). Para este estudo, foram selecionadas deste protocolo as variáveis referentes:

a) ao atendimento:

- data e hora do atendimento;
- data e hora da exposição;
- requisitante: médico, enfermeiro, agrônomo, farmacêutico-bioquímico, paciente, membro da família, outros.

b) ao paciente:

- idade: agrupados em faixa etária quando necessário;
- sexo;

- ocupação: agricultor; casos com outras ocupações foram agrupadas em outras; e ocupação ignorada.

c) à exposição:

- tipo de exposição: casos agudos e subagudos foram agrupados como agudos; subcrônicos, crônicos e agudos sobre crônicos foram agrupados em crônicos;
- circunstância: casos acidentais individuais, coletivos e ambientais foram agrupados em casos acidentais; casos de tentativa de suicídio, tentativa de suicídio e tentativa de abortamento foram agrupados em casos intencionais; casos de exposição ocupacional ou erro de administração foram agrupados em ocupacionais;
- ocorrência: intoxicação e exposição foram agrupados como casos suspeitos confirmados; casos de diagnóstico diferencial e ignorados foram agrupados como casos suspeitos não-confirmados e descartados;
- zona de ocorrência: zona urbana e rural;
- via de exposição: casos de via cutânea, cutânea, parenteral, ocular, respiratória foram agrupados em outras; e casos de via oral;
- manifestações clínicas: sim e não;
- internação: sim e não - se afirmativo, o número de dias de internação.
- evolução: cura, seqüelas, complicações e ignorada foram agrupados em alta hospitalar: óbito.

#### **4.4. Análise dos dados**

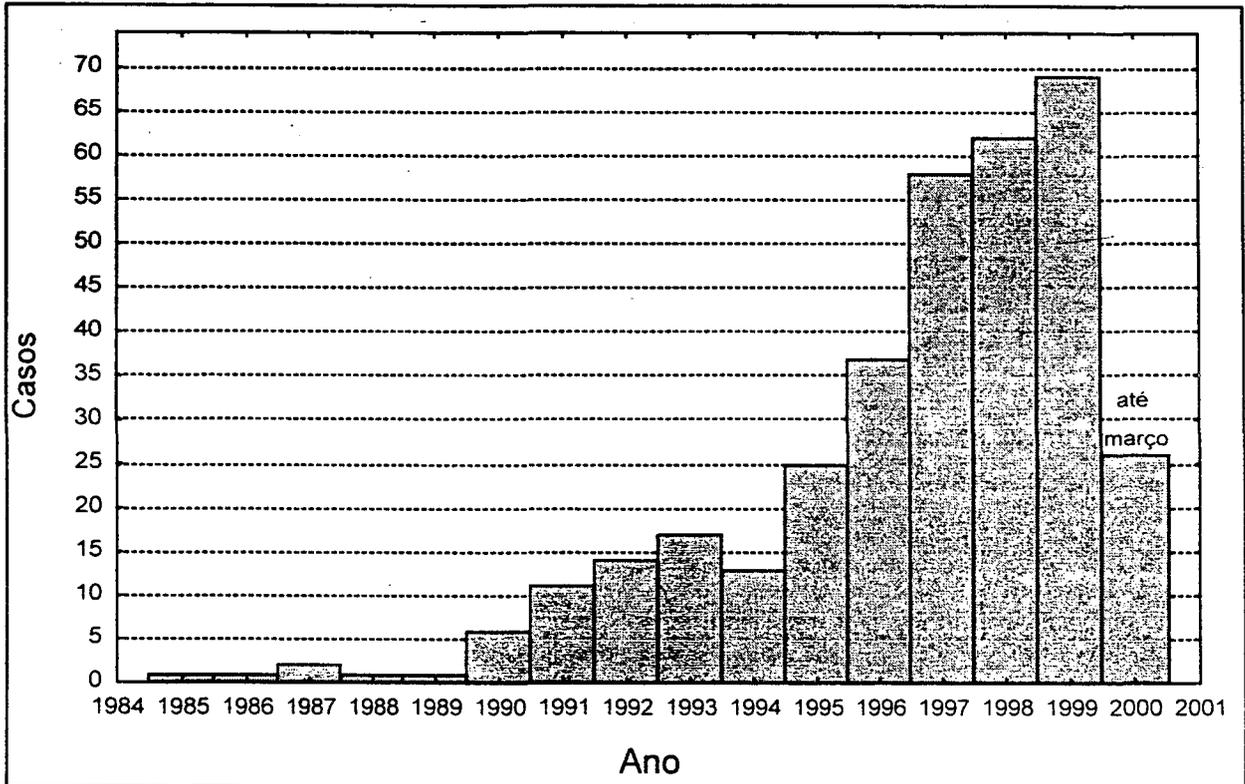
Os prontuários foram desenhados para manter a compatibilidade com os outros casos de intoxicação e com o banco de dados do CIT/SC. Os casos foram armazenados em um banco de dados utilizando o programa EPI-INFO 6.04. Para a criação do questionário foi utilizado o componente EPED; para a digitação, o componente ENTERX; para o cruzamento dos dados e cruzamento das variáveis, o ANALYSIS; e para o controle de erros, o componente CHECK.

As taxas de incidência foram calculadas utilizando as estimativas populacionais para Santa Catarina do IBGE, ajustadas para o dia 1º de julho de cada ano.

As distribuições dos pacientes entre as variáveis estudadas foram descritas em número, e quando pertinente, em média, mediana, desvio padrão, porcentagem e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Os cruzamentos de variáveis foram submetidas a testes de proporção, utilizando-se o qui-quadrado de Mantel-Haenzel, e quando necessário o teste de Yates, considerando-se significativo um p menor de 0,05. Para o cruzamento de variáveis contínuas utilizou-se o teste de Mann-Whitney/Kruskal-Wallis, para análise de variância de dados não-paramétricos.

## 5. RESULTADOS

**Gráfico 1** - Distribuição dos casos envolvendo glifosato de acordo com o ano de atendimento (n = 396)



Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

No período estudado, foram encontrados 396 casos envolvendo glifosato. Destes, apenas 344 casos suspeitos foram confirmados como intoxicação. Em 66 casos confirmados houve menção a outros agentes tóxicos além do glifosato (19,2%, IC 95% 15,2%-23,8%). Restando 278 pacientes com menção a intoxicação por glifosato apenas, doravante denominados intoxicados por glifosato.

**Tabela 1** – Distribuição dos casos envolvendo glifosato, agrotóxicos e de intoxicações em geral de acordo com o ano de ocorrência e respectivas taxas de incidência em Santa Catarina (por 100.000 habitantes) (n = 396)

Ano	Glifosato	Agrotóxicos	Intoxicações	Incidência			População
				Glifosato	Agrotóxicos	Intoxicações	
1984	0	22	22	-	0,54	0,54	4069977
1985	1	52	571	0,02	1,25	13,74	4156972
1986	1	50	1150	0,02	1,18	27,11	4242512
1987	2	72	1515	0,05	1,66	35,02	4326420
1988	1	67	1235	0,02	1,52	28,01	4408547
1989	1	92	1926	0,02	2,05	42,91	4488820
1990	6	133	2140	0,13	2,91	46,86	4567238
1991	11	174	2790	0,24	3,75	60,08	4643860
1992	14	197	3079	0,30	4,16	65,05	4733466
1993	18	341	3025	0,37	7,08	62,83	4814489
1994	14	325	2440	0,29	6,64	49,85	4894691
1995	26	392	2799	0,52	7,88	56,27	4974133
1996	50	426	2950	0,99	8,43	58,38	5053206
1997	64	428	3275	1,25	8,34	63,81	5132024
1998	75	468	3304	1,44	8,98	63,41	5210611
1999	79	402	3306	1,49	7,60	62,50	5289384
2000	33	470	3741				
	396	4111	36243				

Fontes:

População estimada para Santa Catarina – IBGE, 1981-2010.

Casos de glifosato, agrotóxicos e intoxicação em geral – CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000

A análise desta tabela permite observar que a partir de 1990 a taxa de incidência foi sempre superior a 45 casos / 100.000 habitantes

Dentre os pacientes intoxicados por glifosato, 23 casos (91,7%) eram de exposições crônicas e 255 (91,7%), exposições agudas. As intoxicações neste grupo foram mais comuns na zona urbana que na zona rural, que possui mais casos de associação com outras substâncias.

**Tabela 2 - Distribuição dos casos entre tipo de exposição e menção a outro agente tóxico em associação a glifosato.**

Associação com outros agentes	Aguda	Crônica	TOTAL
Sim	45	21	66
Não	255	23	278
TOTAL	300	44	344

$$\chi^2 = 26,51 \quad p = 0,00000$$

Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

A maioria dos pacientes é do sexo masculino (76,25%), com participação mais intensa de homens na zona rural.

**Tabela 3 - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com sexo e local de exposição**

Local de exposição	Masculino	Feminino	TOTAL
Rural	106	16	122
Urbana	106	50	156
TOTAL	212	66	278.

$$\chi^2 = 13,56 \quad p = 0,00023$$

Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

Os grupos etários mais acometidos foram os de 20 a 29 anos e 30 a 39 anos. Menores de 20 anos responderam por 16,90% das intoxicações por glifosato. Observa-se 17 pacientes na preocupante faixa etária de menores de cinco anos de idade (6,11%).

**Tabela 4 - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com o grupo etário.**

Grupo etário	N	%	IC 95%
< 1	2	0.7%	0.1%- 2.6%
01-04	15	5.5%	3.1%- 9.0%
05-09	8	3.0%	1.3%- 5.7%
10-14	4	1.5%	0.4%- 3.7%
15-19	18	6.6%	4.0%-10.3%
20-29	89	32.8%	27.3%-38.8%
30-39	58	21.4%	16.7%-26.8%
40-49	33	12.2%	8.5%-16.7%
50-59	26	9.6%	6.4%-13.7%
60-69	13	4.8%	2.6%- 8.1%
70-79	5	1.8%	0.6%- 4.3%
TOTAL	271		

Fonte CIT/SC: abril de 1984 a março de 2000.

As circunstâncias ocupacional e intencional tiveram participação similar entre os intoxicados por glifosato; entretanto, ao agrupar as circunstâncias acidental e ocupacional, pode-se verificar o predomínio das intoxicações não-intencionais.

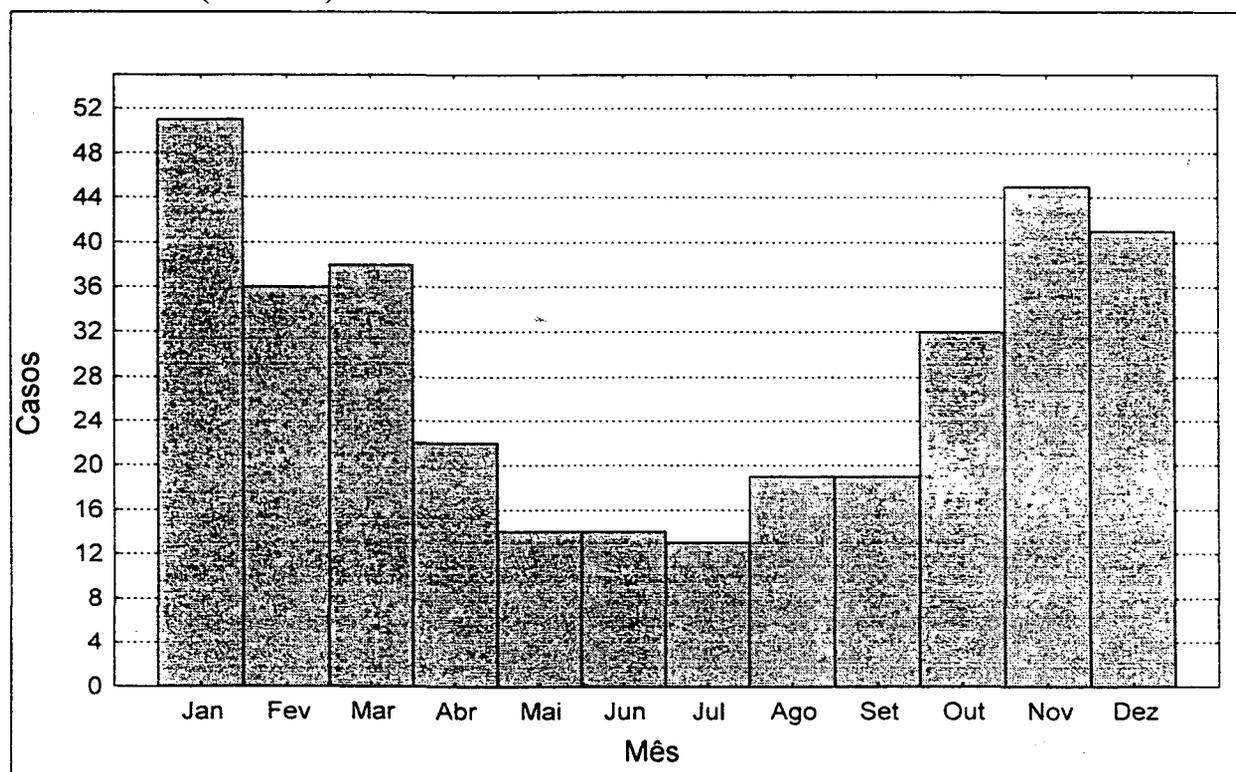
**Tabela 5** - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a circunstância de exposição

Circunstância	N	%	IC 95%
Acidental	78	28.1%	22.9%-33.7%
Ocupacional	96	34.5%	29.0%-40.4%
Intencional	98	35.3%	29.6%-41.2%
Outras	6	2.2%	0.8%- 4.6%
TOTAL	278	100.0%	

Fonte CIT/SC: abril de 1984 a março de 2000.

A sazonalidade dos atendimentos por glifosato, mostra uma maior prevalência das intoxicações nos meses mais quentes.

**Gráfico 2** - Distribuição dos casos envolvendo glifosato de acordo com o mês do atendimento (n = 396)



Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

**Tabela 6 - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a presença de intencionalidade e sintomatologia**

Intenção	Sintomático	Assintomático	TOTAL
Não	163	14	177
Sim	86	15	101
TOTAL	249	29	278

$$\chi^2 = 3,30 \quad p = 0,06908$$

Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

**Tabela 7 - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a presença de intencionalidade e tipo de exposição.**

Intenção	Aguda	Crônica	TOTAL
Não	163	14	177
Sim	86	15	101
TOTAL	249	29	278

$$\chi^2 = 11,05 \quad p = 0,00088$$

**Tabela 8 - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a circunstância de exposição e sexo**

Circunstância	Masculino	Feminino	Total
Acidental	54	24	78
Ocupacional	92	4	96
Intencional	62	36	98
Outras	4	2	6
TOTAL	212	66	278

\* a idade de sete pacientes é ignorada.

Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

**Tabela 9 - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato em grupo etário e circunstância de exposição**

Grupo etário	Acidental	Ocupacional	Tentativa de suicídio	Outras	TOTAL
<1	2	0	0	0	2
1-4	15	0	0	0	15
5-9	6	1	0	1	8
10-14	2	0	2	0	4
15-19	3	4	10	1	18
20-29	16	29	42	2	89
30-39	14	22	21	1	58
40-49	9	14	10	0	33
50-59	3	15	7	1	26
60-69	6	3	4	0	13
70-79	1	4	0	0	5
>80					-
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>	<b>100</b>	<b>96</b>	<b>6</b>	<b>271</b>

\* a idade de sete pacientes é ignorada.

Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

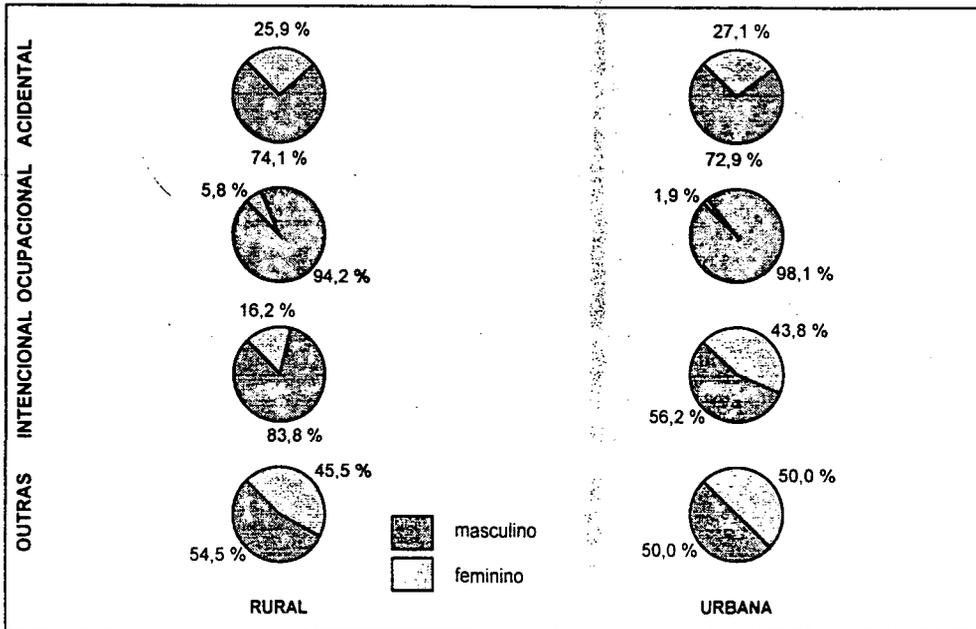
**Tabela 10 - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a circunstância e o local de exposição.**

Circunstância	Urbana	Rural	TOTAL
Acidental	58	20	78
Ocupacional	28	68	96
Intenção	67	31	98
Outras	3	3	6
<b>TOTAL</b>	<b>156</b>	<b>122</b>	<b>278</b>

\* a idade de sete pacientes é ignorada.

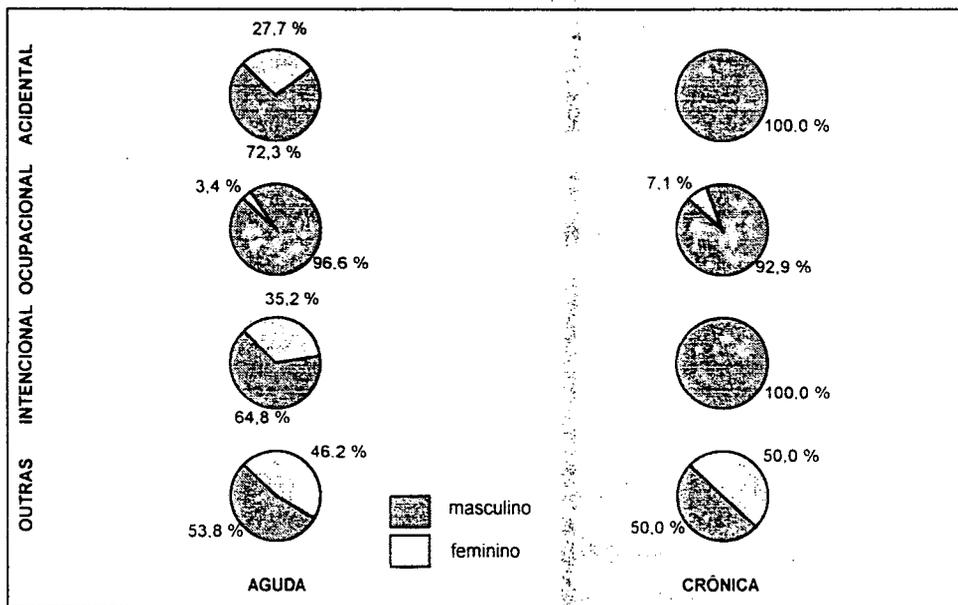
Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

**Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a circunstância, zona de ocorrência e sexo.**



Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

**Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a circunstância, tipo de exposição e sexo.**



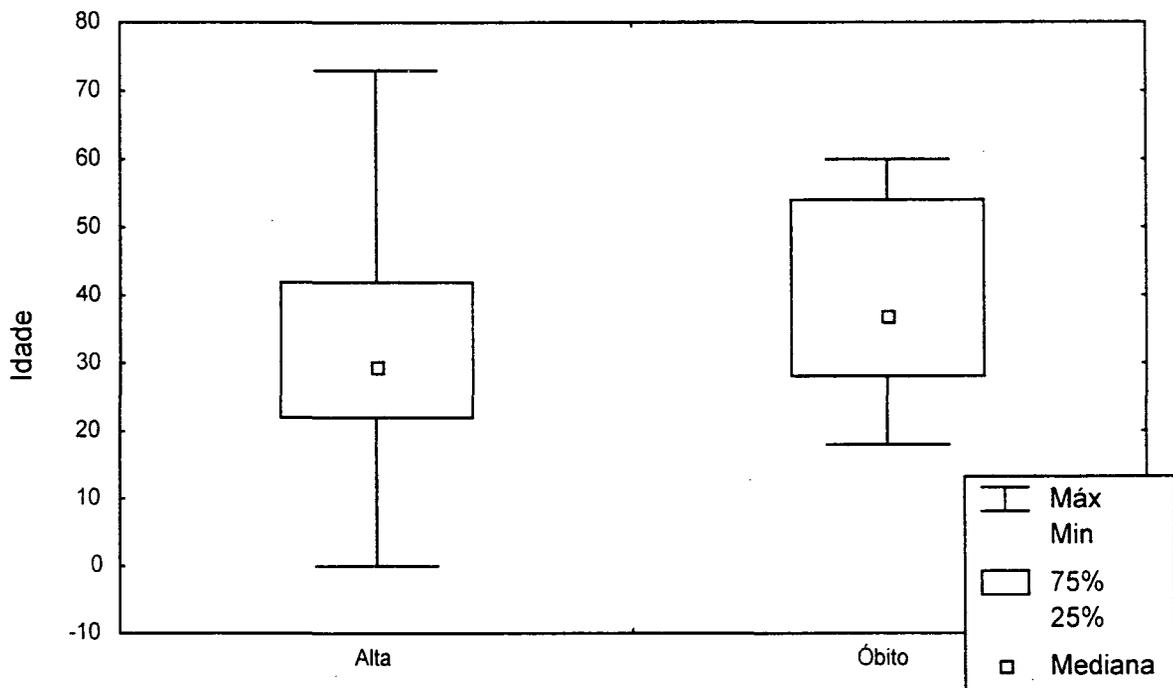
Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

**Tabela 11** - Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a via principal de exposição

Via de exposição	Frequência	%
Oral	122	43.9%
Cutânea	77	27.7%
Inalatória	77	27.7%
Outras	2	0.8%
<b>TOTAL</b>	<b>278</b>	<b>100.0%</b>

Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

**Gráfico 5** – Distribuição dos pacientes intoxicados por glifosato de acordo com a idade e evolução.



Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

Os pacientes sobreviventes à intoxicação por glifosato tinham idade média  $\pm$  desvio padrão de  $31.8 \pm 15,4$  e os pacientes que evoluíram para o óbito,  $40,7 \pm 16,2$  anos. O H de Kruskal-Wallis é de 2.051 com  $p = 0,15213$ .

**Tabela 12** - Freqüência dos principais sinais e sintomas registrados entre os pacientes intoxicados por glifosato

Sintoma	Freqüência	%
Náuseas	108	38,8
Vômitos	94	33,8
Dor abdominal	61	21,9
Cefaléia	50	18,0
Tontura	37	13,3
Dor	30	10,8
Diarréia	26	9,4
Dispnéia	21	7,6
Mal-estar	21	7,6
Hiperemia	19	6,8
Odinodisfagia	19	6,8
Febre	18	6,5
Oligúria	16	5,8
Astenia	13	4,7
Edema	13	4,7
Tremores	13	4,7
Anúria	11	4,0
Hipotensão	11	4,0
Sudorese	11	4,0
Taquicardia	10	3,6
Sialosquise	9	3,2
Agitação psicomotora	7	2,5
Anorexia	7	2,5
Dermatite/eczema	7	2,5
Insuficiência renal	7	2,5
Mialgia	7	2,5

Fonte: CIT/SC, abril de 1984 a março de 2000.

## 6. DISCUSSÃO

É inegável que os produtos químicos exercem impacto sobre a sociedade. Em 1968, Jordi já abordava a associação entre a medicina social e a exposição ocupacional a substâncias tóxicas<sup>42</sup>. Kohlhausen, em 1970, afirmava que as drogas são um problema médico, político e social<sup>43</sup>. Truhaut (1991) analisa a toxicologia sob o prisma das ciências sociais. Em suas palavras, “a toxicologia é uma questão humanitária”<sup>44</sup>.

Exemplos notáveis desta afirmação podem ser encontrados nos estudos de toxicologia do desenvolvimento e a teratologia funcional, que ao abordar a susceptibilidade singular do conceito, pode auxiliar na precisão das informações sobre as estruturas e funções neuronais<sup>45</sup>. Embora o glifosato não seja reconhecido como agente mutagênico, carcinogênico e mutagênico<sup>4</sup>, novos estudos têm revelado alterações endocrinológicas, através de uma disfunção na expressão da proteína reguladora da esteroidogênese aguda<sup>46</sup>, bem como um aumento na incidência de abortamento espontâneo. Deve-se ressaltar que Weiss (1983) já alertava que os efeitos neuropsicológicos a longo prazo após exposição tóxica no período pré-natal devem ser investigados<sup>47</sup>. Embora esta série tenha registrado 3 casos com gestantes, a ausência de um serviço médico de Toxicologia impede que tais casos sejam acompanhados, comprometendo o seguimento dos pacientes e o adequado estabelecimento das relações exposição-efeito.

A falta de conhecimento a respeito dos mecanismos de ação tóxica é outro fator que pode prejudicar a identificação dos casos de intoxicação ocupacional e ambiental, bem como causar erros no diagnóstico diferencial, induzindo os profissionais de saúde a descartarem a possibilidade de efeitos tóxicos do glifosato como causa da sintomatologia. É interessante notar que o registro de quadros clínicos incomuns, associados de forma circunstancial e temporal com a exposição a pesticidas já introduzidos no mercado há décadas continua a ocorrer.

Em seu trabalho sobre inseticidas piretróides (usados na agricultura, em campanhas de saúde pública e no ambiente domiciliar), Müller-Mohnssen (1999) associou esta classe de substâncias à ocorrência de novos sintomas até então não descritos, a saber: doenças autoimunes, deficiência na imunidade celular e humoral (infecções dos tratos gastrintestinal, respiratório e urinário), bem

como neuropatias central (evidenciada por déficit cognitivo e parkinsonismo), periférica e autonômica<sup>48</sup>.

Cabe ressaltar que o glifosato também foi recentemente associado a parkinsonismo. Este efeito se daria através dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos do tipo NMDA, que contém uma subunidade receptora para a glicina, e que controla o influxo de cálcio e outros íons. O influxo de cálcio dependente de NMDA é responsável pela plasticidade neuronal, indispensável para funções cognitivas nobres, como a memória e o aprendizado; mas ao mesmo tempo, é responsável pela excitotoxicidade que, em última análise, culmina com a morte celular<sup>11</sup>. Ainda que nesses trabalhos as hipóteses fisiopatológicas tenham apenas caráter especulativo, e não se possa comprovar de modo definitivo o nexo causal com a exposição tóxica; eles servem de alerta às instituições oficiais e aos profissionais de saúde sobre a necessidade premente de valorizar a exposição química na avaliação clínica das morbidades e de notificar os casos suspeitos aos Centros de Informação Toxicológica.

A despeito do fato de que estudo de avaliação de segurança e identificação de riscos do glifosato de Williams *et al* (2000) afirmar audaciosamente e categoricamente que seu efeito tóxico em humanos é similar ao de xampu para bebês<sup>4</sup>, deve-se reforçar o fato de que suas conclusões, mesmo utilizando metodologias internacionalmente consagradas, são embasadas eminentemente em estudos com animais, realizados majoritariamente pela companhia produtora da principal formulação comercial do princípio ativo. Mesmo que não tenha havido qualquer forma de conflito de interesses, a validação de estudos experimentais em animais permanece questionada por alguns autores. Alguns progressos merecem destaque, já que cientistas periodicamente estabelecem novos métodos para a extrapolação dos dados de animais para o homem<sup>49,50</sup>. Russell (1991) acredita que os modelos animais são importantes, mas limitações existem e a extrapolação dos dados em animais para humanos deve ser reconsiderada a partir da criação de cada modelo<sup>51</sup>. Dean (1999) sustenta que apenas um ambiente enriquecido para as cobaias pode tornar a toxicologia regulatória confiável<sup>52</sup>. A despeito de todos os avanços, Ricciardi (2000) considera que fatores psicológicos, escolhas bioéticas e subjetividades sociais, biológicas e genéticas devem prevalecer sobre uma entidade abstrata e eminentemente estatística<sup>54</sup>.

Sexton *et al* (1993, 1999) afirmam que para a conquista de uma “justiça ambiental” a pesquisa deve exercer um papel central no estabelecimento de decisões informadas

fundamentadas em estudos científicos confiáveis<sup>54,55</sup>. Dieter *et al* (1997) afirmam que as decisões devem ser socialmente consensuais, mas, que geralmente, certos segmentos da sociedade consideram e toleram os efeitos adversos das exposições inevitáveis de forma diferente entre si, gerando conflitos<sup>56</sup>.

Além da descoberta de novos efeitos clínicos potencialmente atribuíveis a piretróides e glifosato, outra ligação entre tais compostos, é sua associação com a controversa condição denominada *multiple chemical sensitivity* (múltipla sensibilidade química ou hiperssensibilidade a múltiplos agentes químicos), também chamada *idiopathic environmental intolerance* (intolerância ambiental idiopática), pois a denominação anterior leva a uma interpretação errônea a respeito dos mecanismos potencialmente envolvidos<sup>48,57</sup>. Em 1987, Cullen criou critérios diagnósticos utilizados até hoje para esta enfermidade, sobre a qual ainda hoje pairam dúvidas a respeito de sua existência como entidade clínica real e distinta: trata-se do surgimento de sintomas após exposição a doses subtóxicas de várias substâncias químicas, de maneira consistente e similar a exposições prévias com outro(s) agente(s) tóxicos, sem que haja a comprovação de alguma alteração patológica aos exames clínico e laboratorial<sup>58</sup>.

Embora muitos autores acreditem que tal enfermidade seja puramente psicogênica, já que não existe uma explicação fisiopatológica razoável para a explicação dos sintomas, alguns pacientes exibem evidências de alterações tóxicas nos sistemas nervoso e imunológico. Um dos mecanismos envolvidos parece ser o de luta ou fuga, como nos modelos experimentais para respostas condicionadas a estímulo aversivos; neste caso, representado pela intolerância extrema certos odores. Outras explicações incluem a coexistência de transtornos de estresse pós-traumático e do pânico. Ao mesmo tempo em que fatores psicologicamente estressantes estão intimamente associados à deflagração do quadro, sabe-se que o estresse psíquico está relacionado ao aumento da toxicidade de substâncias neurotóxicas<sup>59,60</sup>.

Em 1994, Sparks admitiu que MCS têm sérias implicações sociais e econômicas<sup>61</sup>. Em 1999, Rowat nos brindou com uma revisão sobre como as substâncias químicas, mostrando que através dos mecanismos de toxicidade, bem como sua interferência na complexa interação neuroendócrina-imune, podem revelar as bases biológicas da psicossomática<sup>62</sup>.

Citada pioneiramente por El-Fawal *et al* (1999) e aprimorada em 2000 por Lawrence e Kim, a Neuroimunotoxicologia é uma área de estudo que pode contribuir para desvendar a fisiopatologia

de enfermidades diversas como a esclerose múltipla, as Doenças de Parkinson e Alzheimer, a artrite reumatóide, o lúpus, o diabetes melito, entre outras condições<sup>63.64</sup>. A possibilidade de explicar doenças com componente psicossomático através de biologia molecular, obriga-nos a pensar em um novo paradigma epistemológico transdisciplinar de investigação, que pode finalmente consolidar os conceitos biopsicossociais de multicausalidade no processo saúde-doença.

A percepção do risco e a referência a sintomas podem sofrer influência de uma certa "histeria" sobre a tecnologia química sem que sustentação teórica adequada<sup>65</sup>. Mesmo assim, admite-se que efeitos sutis em populações expostas cronicamente ainda são desconhecidos<sup>15</sup>. Neste ínterim, as interações gene-ambiente não podem ser desprezadas. A perspectiva da toxicogenética evidencia a possibilidade do uso errôneo da tecnologia, no intuito de culpabilizar os pacientes por suas susceptibilidades individuais na metabolização de xenobióticos.

A responsabilidade social da toxicologia é um assunto de saúde pública que exige medidas sistemáticas em prevenção e tratamento. Programas interdisciplinares e interinstitucionais são louváveis e devem ser incorporados ao atendimento e à intervenção. Deve-se observar que apesar dos inúmeros estudos sobre a influência dos fatores psicológicos, sociodemográficos e ambientais nas condições de saúde da população, a ausência de repostas condizentes com o enfrentamento destas situações é um sintoma da falta de progressos em saúde coletiva.

## 7. CONCLUSÕES

1. As intoxicações por glifosato apresentam considerável morbi-letalidade em Santa Catarina.
2. Os grupos mais freqüentemente observados nas intoxicações por glifosato sem menção a outros agentes tóxicos são os indivíduos do sexo masculino, a faixa etária entre 20 e 39 anos, residentes na zona urbana, em circunstâncias não-intencionais, pelas vias cutânea e inalatória. Incluindo-se os casos de associação, a zona rural predomina.
3. A letalidade das intoxicações por glifosato, nos casos intencionais e não-intencionais em que não houve menção a outros agentes tóxicos envolvidos na exposição, é de aproximadamente 3%.
4. A sintomatologia dos pacientes expostos aguda e cronicamente é multissistêmica e, de modo geral, consistente com os registros da literatura nos casos de ingestão. Nos casos por outras vias de exposição, a literatura é escassa e não fornece meios de comparação.;
5. A natureza telefônica da maioria dos atendimentos, a ausência de um programa sistemático e interinstitucional de investigação epidemiológica dos casos suspeitos de intoxicação por agrotóxicos, a indisponibilidade de exames complementares, bem como a falta de seguimento desses indivíduos a longo prazo, são fatores que dificultam o estabelecimento da relação dose-efeito e do nexos causal, particularmente nos sintomas registrados em intoxicações crônicas.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado conforme a Resolução Normativa n. 001/2001 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson JP, Casey PB, Vale JA. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales 1990-1991. *Hum Exp Toxicol* 1995 14:437-445.
2. Litovitz TL, Klein-Schwartz, MPH, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, Drab A, Benson BE. 2000 Annual Report of the American Association of Poison Control Center Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2001 19(5):337-395).
3. Petkewich R. Do roundup ready soybeans require more herbicide? *Environ Sci Technol* 2001 Jul 1;35(13):276A-277A.
4. Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000 Apr;31(2 Pt 1):117-65.
5. Temple WA & Smith NA: Glyphosate herbicide poisoning experience in New Zealand. *New Zealand Med J* 1992; 105:173-174.
6. Tominack RL, Yang GY, Tsai WJ et al: Taiwan National Poison Center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29:91-109.
7. Talbot AR, Shiaw MH, Huang JS et al: Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Round-up'): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:1-8.
8. Lee HL, Chen KW, Chi CH et al: Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Acad Emerg Med* 2000; 7:906-910.
9. Chang CY, Peng YC, Hung DZ et al: Clinical impact of upper gastrointestinal tract injuries in glyphosate-surfactant oral intoxication. *Human Exp Toxicol* 1999; 18:475-478.
10. Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M et al: Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate (letter). *Lancet* 1988; 1:299.
11. Barbosa ER, Leiros da Costa MD, Bacheschi LA, Scaff M, Leite CC. Parkinsonism after glycine-derivate exposure. *Mov Disord* 2001 May;16(3):565-8.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Intoxicações por agrotóxicos. In: Guia de vigilância epidemiológica. 4. ed. 1998. p. 234-250.

13. Grando M. Intoxicações humanas por agrotóxicos em Santa Catarina: um perfil dos casos registrados pelo Centro de Informações Toxicológicas. Florianópolis, 1998. 134 p. Dissertação (Mestrado). Curso de Pós-Graduação em Ciências dos Alimentos.
14. Bateman DN. Management of pyrethroid exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 38(2):107-9, 2000.
15. Ray DE. Pesticide neurotoxicity in Europe: real risks and perceived risks. *Neurotoxicology* 21(1-2):219-21, 2000.
16. Altenkirch H, Hopmann D, Brockheimer B, Walter G. Neurological investigations in 23 cases of pyrethroid intoxication reported to the German Federal Health Office. *Neurotoxicology* 17(3-4):645-652, 1996.
17. Feldman RG. *Occupational & Environmental Neurotoxicology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 500 p. 1998.
18. World Health Organization. *Environmental Health Criteria. Glyphosate*. Geneva: WHO, 1994.
19. Amaral DA. Intoxicações por agrotóxicos: diagnóstico e tratamento. Centro de Informações Toxicológicas: Florianópolis, 1998
20. Gallo MA, Lawryk NJ. Organic phosphorous pesticides. In: Hayes WJ, Laws ER (editors). *Handbook of pesticide toxicology*. Academic Press: San Diego, 1991. vol. 2. p. 917-1123.
21. Monsanto do Brasil. Institucional: Monsanto no Brasil. 2001. [<http://www.monsanto.com.br/institucional/brasil>]
22. Goellner CI. Utilização dos defensivos agrícolas no Brasil: análise do seu impacto sobre o ambiente e na saúde humana. São Paulo: Artgraph, 1993.
23. Brewster DW, Warren J & Hopkins WE II: Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. *Fund Appl Toxicol* 1991; 17:43-51.
24. Wester RC, Melendres J, Sarason R et al: Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. *Fund Appl Toxicol* 1991; 16:725-732.
25. Tai T, Yamashita M & Wakimori H: Effect of Roundup on isolated rat cardiac muscle. *Ann Emerg Med* 1995; 26:721.

26. Acquavella JF, Weber JA, Cullen MR et al: Human ocular effects from self-reported exposures to Roundup(R) herbicides. *Human Exper Toxicol* 1999; 18:479-486.
27. Honcharak L, Marcus S: Dilution in corrosive ingestions: primum non nocere? *Vet Hum Toxicol* 1989; 31:338.
28. Barceloux D, McGuigan M, Hartigan-Go K: Position statement: cathartics. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Clin Toxicol* 1997; 35:743-752.
29. Chyka PA, Seger D: Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Clin Toxicol* 1997; 35:721-736.
30. Brower RG, Matthay AM, Morris A and the Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 2000; 342:1301-1308.
31. Tsuda K, Yamauchi N, Okazaki N et al: A comparative study between direct hemoperfusion and hemodialysis for removing glyphosate. *Jpn J Clin Toxicol* 1989; 2:393-396.
32. Crain EF, Gershel JC & Mezey AP: Caustic ingestions; symptoms as predictors of esophageal injury. *Am J Dis Child* 1984; 138:863-865.
33. Gaudreault P, Parent M & McGuigan MA: Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* 1983; 71:761-770.
34. Nuutinen M, Uhari M, Karvali T et al: Consequences of caustic ingestions in children. *Acta Paediatr* 1994; 83:1200-1205.
35. Vergauwen p, Moulin D, Buts JP et al: Caustic burns of the upper digestive and respiratory tracts. *Eur J Pediatr* 1991; 150:700-703.
36. Gorman RL, Khin-Maung-Gyi MT, Klein-Schwartz W et al: Initial symptoms as predictors of esophageal injury in alkaline corrosive ingestions. *Am J Emerg Med* 1992; 10:89-94.
37. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S et al: The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:165-169.

38. Chang S, Hung D, Chow W et al: Endoscopy survey of glyphosate-surfactant intoxication (abstract 176). *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:553.
39. Howell JM, Dalsey WC, Hartsell FW et al: Steroids for the treatment of corrosive esophageal injury: a statistical analysis of past studies. *Am J Emerg Med* 1992; 10:421-425.
40. Aceto T Jr, Terplan K, Fiore RR et al: Chemical burns of the esophagus in children and glucocorticoid therapy. *J Med* 1970; 1:101-109.
41. Rosenberg N, Kunderman PJ, Vroman L et al: Prevention of experimental esophageal stricture by cortisone II. *Arch Surg* 1953; 66:593-598.
42. Jordi A. Industrial toxicology and social medicine. *Praxis* 1968 Jun 4;57(22):785-93.
43. Kohlhausen K. Drugs: a sociomedical and sociopolitical problem. *Med Klin* 1970 Dec 4;65(49):2170-3.
44. Truhaut R. Toxicology, social science and the humanitarian. *Bull Acad Natl Med* 1991 Dec;175(9):1385-402.
45. Fujii T. Integrative assessment of the developmental pharmacology and developmental toxicology, with special reference to the brain. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1991 Dec;98(6):419-34.
46. Walsh LP, McCormick C, Martin C, Stocco DM. Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Environ Health Perspect* 2000 Aug;108(8):769-76.
47. Weiss B. Behavioral toxicology and environmental health science. Opportunity and challenge for psychology. *Am Psychol* 1983 Nov;38(11):1174-87.
- X 48. Müller-Mohnssen H. Chronic sequelae and irreversible injuries following acute pyrethroid intoxication. *Toxicology Letters* 107:161-75, 1999.
49. Winneke G, Lilienthal H. Extrapolation from animals to humans: scientific and regulatory aspects. *Toxicol Lett* 1992 Dec;64-65 Spec No:239-46.
50. Burbacher TM, Grant KS. Methods for studying nonhuman primates in neurobehavioral toxicology and teratology. *Neurotoxicol Teratol* 2000 Jul-Aug;22(4):475-86.
51. Russell RW. Essential roles for animal models in understanding human toxicities. *Neurosci Biobehav Rev* 1991 Spring;15(1):7-11.

52. Dean SW. Environmental enrichment of laboratory animals used in regulatory toxicology studies. *Lab Anim* 1999 Oct;33(4):309-27.
53. Ricciardi C. Bioethics and toxicology. *Ann Ist Super Sanita* 2000;36(3):369-74.
54. Sexton K, Adgate JL. Looking at environmental justice from an environmental health perspective. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1999 Jan-Feb;9(1):3-8.
55. Sexton K, Olden K, Johnson BL. "Environmental justice": the central role of research in establishing a credible scientific foundation for informed decision making. *Toxicol Ind Health* 1993 Sep-Oct;9(5):685-727.
56. Dieter HH, Grohmann A, Thompson D. Specific contributions of Politics, Economics, and Toxicology in setting socially consensual limit values. *Environ Manage* 1997 Jul;21(4):505-15.
57. Altenkirch H. Multiple chemical sensitivity (MCS) - differential diagnosis in clinical neurotoxicology: a German perspective. *Neurotoxicology* 21(4):589-97, 2000.
- ✕ 58. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med.* 1987 Oct-Dec;2(4):655-61.
- ✕ 59. Woolf A. A 4-year-old girl with manifestations of multiple chemical sensitivities. *Environ Health Perspect.* 2000 Dec;108(12):1219-23.
- ✕ 60. Labarge AS, McCaffrey RJ. Multiple chemical sensitivity: a review of the theoretical and research literature. *Neuropsychol Rev.* 2000 Dec;10(4):183-211.
- ✕ 61. Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, Terr AI. Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. II. Evaluation, diagnostic testing, treatment, and social considerations. *J Occup Med* 1994 Jul;36(7):731-7.
62. Rowat SC. Integrated defense system overlaps as a disease model: with examples for multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect.* 1998 Feb;106 Suppl 1:85-109.
63. El-Fawal HA, Waterman SJ, De Feo A, Shamy MY. Neuroimmunotoxicology: humoral assessment of neurotoxicity and autoimmune mechanisms. *Environ Health Perspect* 107(Suppl 5):767-75, 1999.
64. Lawrence DA, Kim D. Central/peripheral nervous system and immune responses. *Toxicology* 142:189-201, 2000.

65. MacGregor DG, Fleming R. Risk perception and symptom reporting. Risk Anal 1996 Dec;16(6):773-83.

## APÊNDICE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS  
PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS - AGROTÓXICOS

### DADOS DO ATENDIMENTO

Hospital: \_\_\_\_\_

Ficha:  Ano:  Telefone: \_\_\_\_\_

Data de Atendimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora de Atendimento: \_\_\_\_:\_\_\_\_

Data de Exposição: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora de Exposição: \_\_\_\_:\_\_\_\_

Nome do requisitante: \_\_\_\_\_ Código: 

1. Médico	3. Farmacêutico-Bioquím.	5. Paciente	7. Ignorado
2. Enfermeira	4. Agrônomo	6. Familiares	8. Outro:

Município de Atendimento: \_\_\_\_\_

### DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_ Iniciais: Município de Residência: \_\_\_\_\_ R.-S.: Idade: a m Ocupação:  Sexo:  I. M 2. F  
3. Ign.Peso: kg Instrução:  1. Analfabeto 3. 2º Grau 9. Ignorado  
2. 1º Grau 4. SuperiorGestante:  1. 1º Trimestre 2. 2º Trimestre 3. 3º Trimestre 4. Ignorado

Atendimento: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	14. Hospital - UTI	19. Outros CITS	23. Enfermaria
<b>TELEFÔNICO</b>	15. Centro de Saúde	20. Local trabalho	24. UTI
11. Hospital - PS	16. Consultório/Clinica	<b>DIRETO</b>	29. Outros
12. Ambulatório	17. Indústria	21. PS	30. Tel.+Hosp.
13. Enfermaria	18. Domicílio	22. Ambulatório	

### DADOS DA EXPOSIÇÃO

Exposição:  1. Aguda 2. Sub-aguda 3. Sub-crônica 4. Crônica Evolução: 

Circunstância: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 06. Erro administração	12. Tent. de suicídio	18. Aliment.
01. Acid. individual	07. Auto-medicação	13. Tent. de homicídio
02. Acidental coletivo	08. Indicação leiga	14. Tent. de abortamento
03. Acid. ambiental	09. Abuso	15. Duvidosa
04. Ocupacional	10. Maus tratos	16. Abstinência
05. Prescrição médica	11. Violência	17. Uso Terapêutico

Ocorrência:  2. Exposição 4. Diag. Diferencial 6. Ignorada  
1. Intoxicação 3. Reação adversa 5. Não Intox./Não Exp. 7. Outra

Local de exposição: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
URBANA	RURAL
11. Residência	21. Residência
12. Local de trabalho	22. Local de trabalho
13. Serviço de saúde	23. Serviço de saúde
14. Escola/creche	24. Escola/creche
15. Ambiente externo	25. Ambiente externo
16. Traj. de trabalho	26. Traj. de trabalho
17. Outro	27. Outro

18. Desconhecido 28. Desconhecido

99. DESCONHECIDO

Via de exposição:  1  2  3 

1. Oral	7. Retal
2. Cutânea	8. Endovenosa
3. Inalatória	9. Intramuscular
4. Ocular	10. Subcutânea
5. Intranasal	11. Outras:
6. Vaginal	12. Ignorada

Manif. clínicas:  1. Sim 2. Não 3. Ign.Internação:  1. S 2. N 3. ? Dias Nesta tarjeta use os  
códigos do GEETFicha GEET: Data /\_\_\_\_/\_\_\_\_Ano: Atendim.: Exposição: Circunst.: Ocorrência: 

Iniciais: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Estado: Idade .\_\_\_\_Sexo: 

Ocupação:

 Gr.Ins.: Local Exp.: Vial  2  3 Manifestações Internação: Dias: Análises 

Toxicante

1 2 3 Análises: 

1. Sim

2. Não

3. Ignorado

1. Cura

2. Sequela

3. Complicações

4. Óbito

9. Ignorado

Evolução:

**DADOS DO AGENTE TOXICANTE**

Nome Genérico 1.1.: _____	Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg <input type="text"/> ml <input type="text"/>
Nome Genérico 1.2.: _____	Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg <input type="text"/> ml <input type="text"/>
Nome Genérico 1.3.: _____	Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg <input type="text"/> ml <input type="text"/>

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: (marque com X)****GERAIS:**

1. Anasarca	5. Cianose	9. Febre	13. Lipotímia	17. Prurido	21. Sialosquise
2. Anorexia	6. Distrofia	10. Hipertermia	14. Mal-estar	18. Rubor facial	22. Síncope
3. Astenia	7. Dor	11. Hipotermia	15. Mialgia	19. Sangramento	23. Sudorese
4. Cefaléia	8. Edema	12. Icterícia	16. Palidez	20. Sialorréia	24. Tontura

**NEUROLÓGICAS / PSÍQUICAS:**

1. Abalos muscul.	8. Coma	15. Fasciculações	22. Irritabilidade	29. Paresia	36. Visão turva
2. Agitação	9. Conf. mental	16. Hiperatividade	23. Letargia	30. Parestesia	37. Zumbido
3. Agressividade	10. Convulsões	17. Hiperreflexia	24. Midríase	31. Ptose palpebral	38. Outras:
4. Alucinação	11. Diplopia	18. Hipertonia	25. Miose	32. Sonolência	
5. Anisocoria	12. Discinesia	19. Hipoatividade	26. Nistagmo	33. Torpor	
6. Arreflexia	13. Distonia	20. Hiporreflexia	27. Opistótono	34. Tremores	
7. Ataxia	14. Dist. da fala	21. Hipotonia	28. Paralisia	35. Vertigem	

**GASTRINTESTINAIS:**

1. Cólicas	3. Dor abdominal	5. Hematêmese	7. Náuseas	9. Vômitos	11. Outros
2. Diarréia	4. Enterorragia	6. Melena	8. Obstipação	10. Odínofagia	

**RESPIRATÓRIAS:**

1. Apnéia	3. Dispnéia	5. Rinorréia	7. Sibilos	9. Tosse	11. Outros
2. Bradipnéia	4. Estertores	6. Roncos	8. Taquipnéia	10. Secr brônquica	

**CARDIOVASCULARES:**

1. Arritmia	3. Dor precordial	5. Hipotensão	7. Taquicardia	9. Parada cardiorrespiratória
2. Bradicardia	4. Hipertensão	6. Má perf. perif.	8. Palpitações	10. Outros

**RENAIS:**

1. Anúria	3. Disúria	5. Oligúria	7. Sedim. urinário	9. Incontinência urinária
2. Colúria	4. Hematúria	6. Poliúria	8. Polaciúria	10. Outras:

**CUTÂNEO-MUCOSA:**

1. Abscesso	4. Equimose	7. Hematoma	10. Pápulas	13. Vesículas	16. Dermate
2. Bolhas	5. Enantema	8. Hiperemia	11. Petéquias	14. Gengivorragia	17. Outros:
3. Discromia	6. Exantema	9. Necrose	12. Pústulas	15. Epistaxe	

**DIAGNÓSTICOS SINDRÔMICOS:**

1. Choque	4. Dist. hidroeletrolítico	7. Insuf. hepática	10. Metemoglobinemia	13. Sindr. hemorrágica
2. Desidratação	5. Distúrbio metabólico	8. Insuficiência renal	11. Sepses	14. Outros:
3. Acidose/Alcalose	6. Insuficiência cardíaca	9. Insuf. respiratória	12. Sindr. hemolítica	

## ANEXO

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA

GLIFOSATO

### I - PRECAUÇÕES DE USO

**PRECAUÇÕES GERAIS:** Leia e siga as instruções desta bula e rótulo; Utilize sempre os Equipamentos de Proteção; Mantenha o produto afastado de crianças, animais domésticos, alimentos ou ração animal; Não coma, não beba, e não fume durante o manuseio ou aplicação do produto; Não utilize equipamento com vazamento; Não desentupa bicos, orifícios, válvulas, tubulações, etc. com a boca.

**PRECAUÇÕES NO MANUSEIO:** Utilize macacão com mangas compridas, luvas e protetor facial (viseira); Manuseie o produto em local arejado; O produto concentrado pode ser irritante para pele e olhos. Em caso de contato, siga as recomendações de Primeiros Socorros.

**PRECAUÇÕES DURANTE A APLICAÇÃO:** Utilize macacão com mangas compridas, luvas e botas; Não aplique o produto na presença de ventos fortes ou nas horas mais quentes; Mantenha afastado das áreas de aplicação, crianças, animais domésticos e pessoas desprotegidas;

**PRECAUÇÕES APÓS APLICAÇÃO:** Após a aplicação do produto, tome banho, troque e lave suas roupas; Mantenha seu Equipamento de Proteção sempre limpo e em ordem; Mantenha o restante dos produtos adequadamente fechado e armazenado na embalagem original longe do alcance de crianças e animais.

**OBSERVAÇÕES GERAIS:** Para maior segurança e conforto do aplicador, recomendamos que as roupas a serem utilizadas (macacão ou calça e camisa de mangas compridas) sejam de algodão, com tratamento hidropelente. Lembramos ainda que o ideal nestes casos é que as luvas a serem utilizadas sejam de nitrila. Para segurança adicional, recomendamos que no manuseio do produto seja utilizado avental impermeável e bonés com protetor lateral.

**PRIMEIROS SOCORROS:** Procure imediatamente assistência médica em qualquer caso de suspeita de intoxicação, levando uma embalagem com rótulo legível e/ou a bula. **INGESTÃO:**

Em caso de ingestão não provoque vômito e procure um médico imediatamente. OLHOS: Em caso de contato, lave-os imediatamente com água corrente em abundância. Persistindo a irritação, procure um médico. PELE: Em caso de contato, lave as partes atingidas com água e sabão em abundância. Persistindo a irritação procure um médico. INALAÇÃO: Em caso de inalação procure local arejado. Havendo sinais de intoxicação procure um médico.

**ANTÍDOTO E TRATAMENTO:** Não há antídoto específico. Tratamento sintomático. Não é um produto organofosforado. Não administrar atropina.

**INTERVALO DE SEGURANÇA:** cacau, nectarina, pêssego, banana, citrus: 30 dias, ameixa, uva: 17 dias, café, maçã, pêra: 15 dias, cana-de-açúcar (maturador): 30 dias. Nas culturas de milho, arroz, soja, cana-de-açúcar, trigo e pastagens. O Intervalo de Segurança não é determinado devido à modalidade de emprego.

**MECANISMOS DE AÇÃO, ABSORÇÃO E EXCREÇÃO:** A alta solubilidade do Glifosate em água e baixa solubilidade em lipídios sugerem que ele não deveria bioacumular e, de fato, dados científicos comprovam este fato. Os estudos efetuados mostram claramente que o GLIFOSATE é muito lentamente absorvido através da membrana gastro-intestinal e que há um mínimo de retenção nos tecidos e uma rápida eliminação de resíduos em várias espécies animais. A não retenção e rápida eliminação do GLIFOSATE, indica que mesmo no caso de exposição repetida, o produto não é acumulado no corpo.

**EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS:** Testes de curto prazo mostram que o GLIFOSATE e suas formulações apresentam baixo nível de toxicidade aguda. Os estudos toxicológicos crônicos (alimentação em espécies roedoras e não roedoras durante 2 anos), não apresentam efeitos adversos significativos.

**EFEITOS COLATERAIS:** Todos os estudos demonstram que o produto não apresenta efeito colateral, quando utilizado de acordo com as instruções de rótulo e bula.

## II - PRECAUÇÕES DE USO E ADVERTÊNCIAS QUANTO AOS CUIDADOS DE PROTEÇÃO AO MEIO AMBIENTE:

Este produto é PERIGOSO ao meio ambiente. (CLASSE III). Este produto é ALTAMENTE TÓXICO para microorganismos de solo. Evite a contaminação ambiental - Preserve a Natureza. Não utilize equipamento com vazamentos. Aplique somente as doses recomendadas. Não aplique o produto na presença de ventos fortes ou nas horas mais quentes. Não execute aplicação aérea de agrotóxicos em áreas situadas a uma distância inferior a 500 (quinhentos) metros de povoação e de mananciais de água para abastecimento público e de 250 (duzentos e cinqüenta) metros de mananciais de água, moradias isoladas, agrupamentos de animais e culturas suscetíveis a danos. Observe as disposições constantes na legislação estadual e municipal concernentes às atividades aeroagrícolas. Não lave as embalagens ou equipamento aplicador em lagos, fontes, rios e demais corpos d'água. Descarte corretamente as embalagens e restos do produto - siga as instruções da bula.

**INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO:** Mantenha o produto em sua embalagem original, sempre fechada. O local deve ser exclusivo para produtos tóxicos, devendo ser isolado de alimentos, bebidas ou outros materiais. A construção deve ser de alvenaria ou de material não comburente. O local deve ser ventilado, coberto e ter piso impermeável. Coloque placa de advertência com os dizeres: CUIDADO VENENO. Tranque o local, evitando o acesso de pessoas não autorizadas, principalmente crianças. Deve haver sempre embalagens adequadas disponíveis, para envolver embalagens rompidas ou para o recolhimento de produtos vazados. Em caso de armazéns, deverão ser seguidas as instruções constantes da NBR 9843. Observe as disposições constantes da legislação estadual e municipal.

**INSTRUÇÕES EM CASO DE ACIDENTE:** Contate as autoridades locais competentes e a Empresa. Utilize o equipamento de proteção individual - EPI (macacão de PVC, luvas e botas de borracha, óculos protetores e máscara contra eventuais vapores). Isole e sinalize área contaminada. Em caso de derrame, estanque o escoamento, não permitindo que o produto entre em bueiros, drenos ou corpos d'água. Siga as instruções: Piso pavimentado: Coloque material absorvente (por exemplo: serragem ou terra) sobre o conteúdo derramado, recolha o material com auxílio de uma pá e coloque em recipiente lacrado e identificado devidamente. O produto derramado não deverá mais ser utilizado. Neste caso, contate a Empresa ou o distribuidor ou qualquer representante da Empresa na região. O produto deverá ser desativado conforme orientações de destinação de resíduos e embalagens. Lave o local com grande quantidade de água; Solo: Retire as camadas de terra contaminada até atingir o solo não contaminado, e adote os mesmos procedimentos acima descritos para recolhimento e destinação adequada; Corpos d'água: Interrompa imediatamente a captação para o consumo humano e animal e contate o centro de emergência da Empresa, visto que as medidas a serem adotadas dependem das proporções do acidente, das características do recurso hídrico em questão e da quantidade do produto envolvido. Em caso de incêndio, use extintores de água em forma de neblina, CO<sub>2</sub> ou pó químico ficando a favor do vento para evitar intoxicação.

**DESTINAÇÃO DE RESÍDUOS E EMBALAGENS:** As embalagens rígidas devem ser enxaguadas três vezes (tríplice lavagem) e a calda resultante acrescentada à preparação para pulverização. Não reutilize embalagens. As embalagens devem ser perfuradas de maneira a torná-las inadequadas para outros usos (exceto em caso de existência do recolhimento das mesmas pela Empresa). Observe as legislações Estadual e Municipal específicas. Fica proibido enterrar embalagens. Consulte o Órgão Estadual de Meio Ambiente. Para desativação de restos de produto, contate a Empresa e o Órgão Estadual de Meio Ambiente. A desativação do produto é feita através de incineração em fornos destinados para este tipo de operação e aprovados pelo Órgão Estadual responsável, equipados com câmaras de lavagem de gases efluentes.

### III – TECNOLOGIA DE APLICAÇÃO

**INSTRUÇÕES DE USO:** Recomendado para o controle não seletivo de plantas infestantes nas seguintes situações: Eliminação de plantas infestantes em áreas cultivadas (pós-emergência das culturas e das plantas infestantes), nas culturas de: ameixa, banana, cacau, café, cana-de-açúcar, citrus, maçã, nectarina, pêra, pêssego, uva e pastagens. Aplicação em área total em pré-plantio

(pré-plantio da cultura e pós-emergência das plantas infestantes) - sistema de plantio direto para as culturas de: arroz, soja, milho e trigo e na eliminação do arroz vermelho. Eliminação da soqueira de cana-de-açúcar e como maturador da cana-de-açúcar.

**ELIMINAÇÃO DA SOQUEIRA DE CANA-DE-AÇÚCAR:** A dosagem indicada varia de acordo com o cultivar e está em função dos equipamentos empregados:

CULTIVAR, EQ.CONV.(L/ha), EQ.CDA/BENTLEY (L/ha): IAC: 5.0: 4.0, NA: 5.0: 4.0, CB: 4.0: 3.0, SP: 5.0: 3.0, CO/CP: 5.0: 4.0. A aplicação deve ser feita quando a média das folhas estiver entre 0,6 m a 1,2 m de altura medida a partir do chão, ou quando a última lígula visível estiver a 40 cm do solo. É fundamental que a aplicação seja feita antes da formação de colmos na soqueira.

**MATURADOR DA CANA-DE-AÇÚCAR:** O ROUNDUP ORIGINAL pode ser utilizado como maturador em cana-de-açúcar, em qualquer época de safra com os seguintes direcionamentos:

**INÍCIO DA SAFRA:** visando antecipar a maturação, devido a condições pouco favoráveis de maturação natural, onde nem mesmo as variedades mais precoces estão no seu potencial máximo de acúmulo de sacarose.

**MEIO DA SAFRA:** com o objetivo de maximizar a qualidade da matéria-prima e antecipar a liberação de área de reforma para o preparo do solo e plantio de cana de ano ou cereais.

**FINAL DA SAFRA:** com o objetivo mínimo de manter um bom nível de maturação, evitando a queda natural que ocorre com o início das chuvas, podendo ainda elevar o potencial natural de maturação daquelas variedades plantadas como cana de ano ou cortadas no final da safra anterior.

**ÁREAS COM EXCESSO DE VINHAÇA:** com o objetivo de elevar o nível de maturação, normalmente baixo nestas áreas, devido ao alto vigor vegetativo apresentado pela cultura.

**PERÍODO ENTRE APLICAÇÃO E COLHEITA/DOSE:** O período entre aplicação e colheita pode ser manejado em função de doses, massa verde e época de aplicação que possibilita uma adequada flexibilidade de safra. No geral está entre 42 a 56 dias (6 a 8 semanas) para a dose recomendada de 0,6 L/ha do produto.

**IDADE DA CULTURA:** A área a ser aplicada deve estar com um rendimento agrícola estabilizado, devendo-se lembrar sempre que o único objetivo da aplicação é melhorar a qualidade de matéria-prima, ou seja, elevar o teor de sacarose.

**VARIEDADES FLORÍFERAS:** A aplicação de ROUNDUP ORIGINAL como maturador é viável mesmo após a diferenciação floral até o estágio de pavio de vela. Em cana pronta para florescer, essa aplicação é recomendada estrategicamente, para manter e melhorar a qualidade dessa matéria-prima. Não se deve realizar aplicação quando o processo de florescimento estiver em fase adiantada (cartucho).

**APLICAÇÃO:** A aplicação deve ser realizada por avião, utilizando-se barra com bicos convencionais, e um consumo de calda na faixa de 30-40 L/ha, para as culturas de milho, arroz, cana-de-açúcar, soja, trigo, pastagens e maturador de cana-de-açúcar.

**OBSERVAÇÃO GERAL:** As dosagens indicadas (ver tabela), aplicadas de acordo com as instruções desta bula, controlam as plantas infestantes desde a fase jovem até a adulta. Doses menores são usadas nos casos de baixa infestação.

**DOSE (l/ha): FOLHA ESTREITA:** 0,5-6,0 l/ha. **FOLHA LARGA:** 1,0-5,0 l/ha. Dependente do estádio de desenvolvimento da planta infestante - menores doses para a fase inicial de desenvolvimento; maiores doses para a fase adulta ou perenizada.

**MODO DE APLICAÇÃO:**

**ÉPOCA:** O melhor período para controlar as espécies perenes é próximo a/ou durante a floração. Para plantas infestantes anuais, o melhor período situa-se entre a fase jovem até a formação dos botões florais. **IMPORTANTE:** aplicar ROUNDUP ORIGINAL quando o mato estiver em boas condições de desenvolvimento sem efeito de stress hídrico (condições de seca ou excesso de água). ROUNDUP ORIGINAL não tem ação sobre as sementes existentes no solo.

**FREQÜÊNCIA:** ROUNDUP ORIGINAL, aplicado no período adequado, conforme recomendação, controlará as plantas infestantes, com uma única aplicação. Exceção feita para a tiririca que, em função de sua fisiologia, exigirá 3-4 aplicações com intervalos de 20-40 dias.

**FORMA:** ROUNDUP ORIGINAL pode ser aplicado através de equipamentos terrestres e aéreos, observando-se as recomendações que se seguem:

**EQUIPAMENTO:** Tratorizado Convencional: TIPOS DE BICOS: 80.03/80.04/110.03/110.04: VAZÃO (L/ha): 200-400: PRESSÃO (lb/pol<sup>2</sup>): 30-40: TAMANHO(µM) DE GOTAS: 300-600: DENSIDADE (GOTAS/cm<sup>2</sup>): 30-40. **EQUIPAMENTO:** Bentley/BT-3: TIPOS DE BICOS: X-2: VAZÃO (L/ha): 80-120: PRESSÃO (lb/pol<sup>2</sup>): 40-60: TAMANHO(µM) DE GOTAS: 200-300: DENSIDADE (GOTAS/cm<sup>2</sup>): 50-100. **EQUIPAMENTO:** Costal Manual: TIPOS DE BICOS: 110.01/TK-05: VAZÃO (L/ha):150-200: PRESSÃO (lb/pol<sup>2</sup>): 20-30: TAMANHO(µM) DE GOTAS: 200-400: DENSIDADE (GOTAS/cm<sup>2</sup>): 20-30. **EQUIPAMENTO:** Costal Manual: TIPOS DE BICOS: 80.02/110.02: VAZÃO (L/ha): 300-400: PRESSÃO (lb/pol<sup>2</sup>): 20-30: TAMANHO(µM) DE GOTAS: 200-600: DENSIDADE (GOTAS/cm<sup>2</sup>): 20-30.

**APLICAÇÃO AÉREA:** Barra com bicos para aeronaves de asa fixa - Ipanema (qualquer modelo). Volume de aplicação 40-50 L/ha. Altura de vôo - 4-5 m. do topo da cultura. Largura da faixa de deposição - 15m. Tamanho de gotas - 110-120 µm. Densidade de gotas - mínimo 20 gotas/cm<sup>2</sup> (DMV-420-450 u). Bicos de pulverização: Utilizar bicos de jato cônico vazão da série D ou similar, com difusores em cone adequado a uma cobertura uniforme sem escoamento do produto de forma a obter uma deposição mínima sobre o alvo de 20 gotas/cm<sup>2</sup> com DMV 420-450 u) à pressão de 15-30 psi. Com aviões do tipo Ipanema (qualquer modelo) poderão ser utilizados barra de pulverização, com um total de 40-42 bicos. Os bicos da extremidade da asa

em número de 4-5 em cada uma delas, deverão ser fechados a fim de evitar a influência e arraste das gotas de pulverização pelos vórtices da ponta da asa. Os bicos da barriga em número de 8, deverão permanecer abertos e no mesmo ângulo dos bicos utilizados nas asas. Para outros tipos de aeronave consultar o departamento de Desenvolvimento de Produtos da Empresa..

**CONDIÇÕES CLIMÁTICAS:** Temp.Max.: 28°C, U.R.Min. : 55%, Vel.Vento Max: 10 km/h 3 m/s). Para as culturas indicadas, aplica-se ROUNDUP ORIGINAL em jato dirigido ou protegido, tomando-se o necessário cuidado para não atingir as partes verdes das plantas úteis (folhas, ramos ou caule jovem). Em plantio direto, aplicar antes do plantio da cultura. Aplica-se ROUNDUP ORIGINAL em faixa, área total ou coroamento, carregadores, curva de nível, ou então, somente onde houver manchas de mato. No caso de eliminação de soqueira, aplicar sobre as folhas em área total.

"ROUGHING": A eliminação da cana-de-açúcar doente ou indesejável pode ser feita aplicando-se ROUNDUP ORIGINAL diretamente no cartucho da planta através de pulverizador tipo "trombone" na base de 6% de concentração.

#### LIMITAÇÕES DE USO:

**FITOTOXICIDADE:** Durante a aplicação, deve-se evitar que a solução herbicida atinja as partes das plantas úteis. ROUNDUP ORIGINAL não danifica as plantas com caules suberizados. caso os atinja.

**OUTRAS RESTRIÇÕES:** Armazenar e manusear apenas em recipientes plásticos, fibra de vidro, alumínio ou aço inoxidável. Não armazenar a solução herbicida em recipientes de ferro galvanizado, ferro ou aço comum. Sob ameaça de chuva, suspenda a aplicação. Caso ocorra chuva nas primeiras 4 horas após a aplicação, a eficiência do produto pode diminuir. Este intervalo de tempo é necessário para a absorção do produto pelas folhas e sua translocação pela planta. A eficiência do produto é visualizada entre o 4o e o 10o dia após o tratamento. Para garantia final de eficiência é essencial que se utilize água limpa (sem argilas em suspensão).

Não aplicar ROUNDUP ORIGINAL com as folhas das plantas infestantes cobertas de poeira, porque nestas condições pode diminuir a ação do produto (adsorção). Não capinar ou roçar o mato antes ou logo após aplicação de ROUNDUP ORIGINAL. Evitar o pastoreio ou ingestão de plantas infestantes por animais logo após a aplicação de ROUNDUP ORIGINAL.