

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

INCQS - FIOCRUZ

**EFEITOS SOBRE A SAÚDE DO USO DE
AGROTÓXICOS**

KAREN FRIEDRICH

PhD Toxicologia e Saúde Pública

Agosto 2013



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

www.fiocruz.br

PULVERIZAÇÃO AÉREA RIO VERDE, GOIÁS, MAIO 2013

ENGEO PLENO - COMPOSIÇÃO DO PRODUTO

- Ingredientes ativos de agrotóxicos
 - tiametoxam (141g/L)
 - lambda-cialotrina (106 g/L)
- Outros ingredientes (870 g/L)

<http://www.servicos.syngenta.com.br/produtos/ProductDetails.aspx?idProduct=2286>

Lambda-cialotrina

- Piretróide
- Classificação Toxicológica – III
- Meia-vida solo 28-84 dias
- Efeitos sobre a saúde:
 - Neurotoxicidade
 - Toxicidade reprodutiva
 - Nefrotoxicidade (rins)
 - Hepatotoxicidade (fígado)
 - Formação de radicais livres (ROS) – danos ao DNA e sistema respiratório
 - Mecanismo de ação: desregula abertura dos canais de cálcio*

Tiametoxam

- Neonicotinóide
- Classificação Toxicológica – III
- Meia-vida solo 40-300 dias
- Efeitos sobre a saúde:
 - Neurotoxicidade
 - Neurotoxicidade do desenvolvimento (?)
 - Alterações de órgãos reprodutivos
 - Nefrotoxicidade (rins)
 - Hepatotoxicidade (fígado)
 - Câncer fígado em camundongos
 - Possível carcinógeno para seres humanos (USEPA, 2000)
 - Improvável carcinógeno (USEPA, 2007)
 - Mecanismo de ação: agonistas do receptor nicotínico de acetilcolina de insetos e mamíferos*

Lambda-cialotrina

- Piretróide
- Classificação Toxicológica – III
- Meia-vida solo 28-84 dias
- Efeitos sobre a saúde:

Neurotoxicidade

Toxicidade reprodutiva

Nefrotoxicidade (rins)

Hepatotoxicidade (fígado)

Formação de radicais livres (ROS) – danos ao DNA e sistema respiratório

Mecanismo de ação: desregula abertura dos canais de cálcio

Tiametoxam

- Neonicotinóide
- Classificação Toxicológica – III
- Meia-vida solo 40-300 dias
- Efeitos sobre a saúde:

Neurotoxicidade

Neurotoxicidade do desenvolvimento (?)

Alterações de órgãos reprodutivos

Nefrotoxicidade (rins)

Hepatotoxicidade (fígado)

Câncer fígado em camundongos

Possível carcinógeno para seres humanos (USEPA, 2000)

Improvável carcinógeno (USEPA, 2007)

Mecanismo de ação: agonistas do receptor nicotínico de acetilcolina de insetos e mamíferos

Sugestão para o modo de ação indução de câncer - Tiametoxam

TOXICOLOGICAL SCIENCES **86**(1), 36–47 (2005)
doi:10.1093/toxsci/kfi124
Advance Access publication February 16, 2005

Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans Part 1: Mode of Action Studies in the Mouse

Trevor Green,^{*,1} Alison Toghil,^{*} Robert Lee,^{*} Felix Waechter,^{*} Edgar Weber,^{*,2} and James Noakes^{*}

^{*}Syngenta Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom

Received November 7, 2004; accepted January 23, 2005

TOXICOLOGICAL SCIENCES **86**(1), 48–55 (2005)
doi:10.1093/toxsci/kfi125
Advance Access publication February 16, 2005

Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans Part 2: Species Differences in Response

Trevor Green,^{*,1} Alison Toghil,^{*} Robert Lee,^{*} Felix Waechter,^{*} Edgar Weber,^{*,2} Richard Peffer,[†] James Noakes,^{*} and Mervyn Robinson^{*}

^{*}Syngenta Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, and [†]Syngenta Crop Protection Inc., Greensboro, North Carolina

TOXICOLOGICAL SCIENCES **86**(1), 56–60 (2005)
doi:10.1093/toxsci/kfi126
Advance Access publication February 16, 2005

Case Study: Weight of Evidence Evaluation of the Human Health Relevance of Thiamethoxam-Related Mouse Liver Tumors

Timothy Pastoor,^{*,1} Patrick Rose,[†] Sara Lloyd,[†] Richard Peffer,^{*} and Trevor Green[†]

^{*}Syngenta Crop Protection, Inc., P.O. Box 18300, Greensboro, North Carolina 27455, and [†]Syngenta Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom

Received November 7, 2004; accepted January 23, 2005

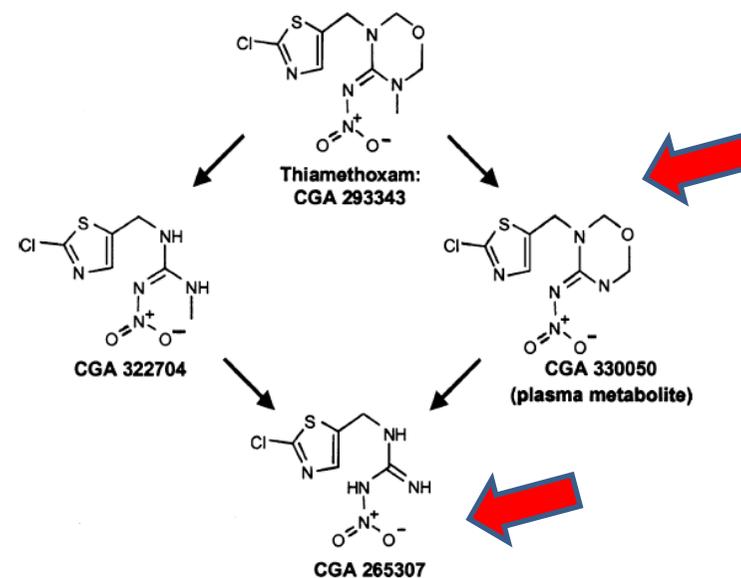


FIG. 1. Thiamethoxam and its major metabolites in mice and rats.

Sugestão para o modo de ação indução de câncer - Tiametoxam

TOXICOLOGICAL SCIENCES **86**(1), 36–47 (2005)
doi:10.1093/toxsci/kfi124
Advance Access publication February 16, 2005

Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans Part 1: Mode of Action Studies in the Mouse

Trevor Green,^{*,1} Alison Toghill,^{*} Robert Lee,^{*} Felix Waechter,^{*} Edgar Weber,^{*,2} and James Noakes^{*}

^{*}Syngenta Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom

Received November 7, 2004; accepted January 23, 2005

TOXICOLOGICAL SCIENCES **86**(1), 48–55 (2005)
doi:10.1093/toxsci/kfi125
Advance Access publication February 16, 2005

Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans Part 2: Species Differences in Response

Trevor Green,^{*,1} Alison Toghill,^{*} Robert Lee,^{*} Felix Waechter,^{*} Edgar Weber,^{*,2} Richard Peffer,[†] James Noakes,^{*} and Mervyn Robinson^{*}

^{*}Syngenta Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, and [†]Syngenta Crop Protection Inc., Greensboro, North Carolina

TOXICOLOGICAL SCIENCES **86**(1), 56–60 (2005)
doi:10.1093/toxsci/kfi126
Advance Access publication February 16, 2005

Case Study: Weight of Evidence Evaluation of the Human Health Relevance of Thiamethoxam-Related Mouse Liver Tumors

Timothy Pastoor,^{*,1} Patrick Rose,[†] Sara Lloyd,[†] Richard Peffer,^{*} and Trevor Green[†]

^{*}Syngenta Crop Protection, Inc., P.O. Box 18300, Greensboro, North Carolina 27455, and [†]Syngenta Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom

Received November 7, 2004; accepted January 23, 2005

Sugestão dos autores: Diferenças no metabolismo resultariam em diferentes produtos (estudos com células de fígado humano, ratos e camundongos)

→ O metabolismo pode ser alterado por diversos fatores como gravidez, exposição concomitante a outros agrotóxicos etc.

→ Por ex: lambda-cialotrina altera enzimas responsáveis pelo metabolismo de neonicotinóides

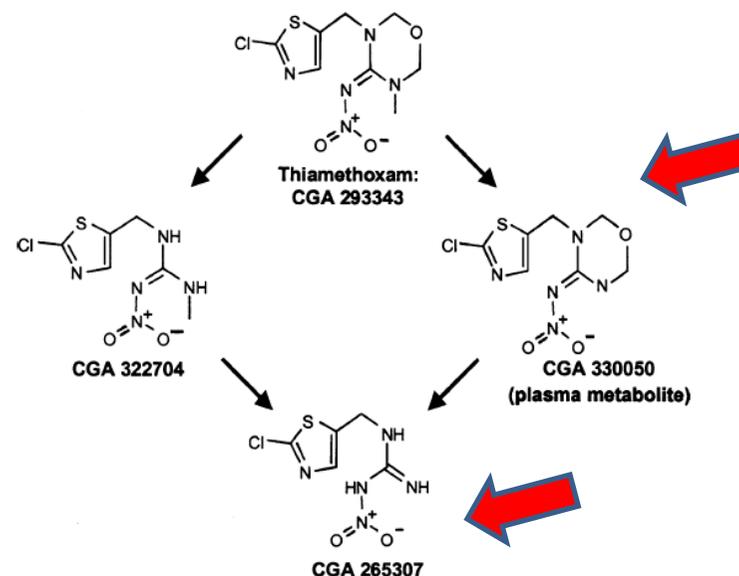


FIG. 1. Thiamethoxam and its major metabolites in mice and rats.

Published in final edited form as:

J Agric Food Chem. 2009 June 10; 57(11): 4861–4866. doi:10.1021/jf900250f.

Enzymes and Inhibitors in Neonicotinoid Insecticide Metabolism

Xueyan Shi[†], Ryan A. Dick, Kevin A. Ford, and John E. Casida^{*}

Environmental Chemistry and Toxicology Laboratory, Department of Environmental Science, Policy and Management, University of California, Berkeley, California 94720-3112

Relaciona enzimas responsáveis pelo metabolismo do tiametoxam

➔ Essas enzimas podem ter suas funções alteradas, incluindo a quantidade de produtos formados, a partir da ação de outras substâncias, por ex. organofosforados, piretróides

Toxicology Letters 216 (2013) 139–145

Neonicotinoid formaldehyde generators: Possible mechanism of mouse-specific hepatotoxicity/hepatocarcinogenicity of thiamethoxam

Tami L. Swenson, John E. Casida^{*}

Environmental Chemistry and Toxicology Laboratory, Department of Environmental Science, Policy and Management, University of California, Berkeley, CA 94720-3112, United States

Demonstra que outras vias metabólicas podem estar envolvidas no metabolismo do tiametoxam além das propostas nos estudos da Syngenta de 2005.

Lambda-cialotrina

- Piretróide
- Classificação Toxicológica – III
- Meia-vida solo 28-84 dias
- Efeitos sobre a saúde:

Neurotoxicidade

Toxicidade reprodutiva

Nefrotoxicidade (rins)

Hepatotoxicidade (fígado)

Formação de radicais livres (ROS) – danos ao

DNA e sistema respiratório

Mecanismo de ação: desregula abertura dos canais de cálcio

Tiametoxam

- Neonicotinóide
- Classificação Toxicológica – III
- Meia-vida solo 40-300 dias
- Efeitos sobre a saúde:

Neurotoxicidade

Neurotoxicidade do desenvolvimento (?)

Alterações de órgãos reprodutivos

Nefrotoxicidade (rins)

Hepatotoxicidade (fígado)

Câncer fígado em camundongos

Possível carcinógeno para seres humanos (USEPA, 2000)

Improvável carcinógeno (USEPA, 2007)

Mecanismo de ação: agonistas do receptor nicotínico de acetilcolina de insetos e mamíferos

CONSIDERAÇÕES FINAIS (I)

SOBRE A PULVERIZAÇÃO AÉREA EM RIO VERDE

- Não existem estudos científicos que comprovem a segurança do uso desses agrotóxicos, especialmente do tiametoxam em conjunto com outras substâncias
- Ingredientes das formulações finais do produto podem interagir de modo a aumentar o potencial de efeito tóxico
- Sintomas relatados pelas pessoas intoxicadas na E.M. São José do Pontal, após a pulverização aérea do Engeo Pleno, coincidem com o descrito em estudos científicos publicados em periódicos renomados (sistema nervoso, renal, hepático e respiratório)
- Elevada persistência no ambiente – *“Protege mais porque dura muito”*
- Necessidade de capacitação dos profissionais de saúde para a assistência de populações expostas aos agrotóxicos (além dos já relatados, alergias, doenças infecciosas, distúrbios endócrinos, câncer etc)
- Adoção de medidas eficazes de vigilância das populações nesta, e em demais regiões do Estado e do país, onde os agrotóxicos são utilizados

CONSIDERAÇÕES FINAIS (II)

SOBRE AGROTÓXICOS

- Dificuldades para extrapolação dos resultados dos estudos experimentais. Tanto nos casos em que SÃO ENCONTRADOS efeitos tóxicos, mas principalmente nos casos em que **NÃO SÃO OBSERVADOS** efeitos nos estudos realizados
- Testes realizados para avaliar a toxicidade, e apresentados no momento do registro, em geral são realizados com apenas um agrotóxico
- Podem causar efeitos agudos (horas ou dias após a exposição), subagudos e subcrônicos (semanas ou meses) e crônicos (anos ou décadas)
- Além dos efeitos diretos, as pessoas podem tornar-se mais suscetíveis a outras doenças
- Rápida eliminação do organismo NÃO significa que os efeitos tóxicos são menos graves
- O registro *ad eternum* dificulta a tomada de decisão pelas autoridades competentes fundamentadas em estudos científicos mais recentes
- **A prática da pulverização aérea não permite o total controle sobre a área de dispersão do agrotóxico; contamina solo, água, animais, alimentos; intoxica direta ou indiretamente crianças, adultos, idosos, imediatamente ou posteriormente à aplicação, podendo levar a efeitos agudos e crônicos.**

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS CONSULTADAS

- ABRASCO. Dossiê da ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde, **2012**
- ABASS K, TURPEINEN M, PELKONEN O. An evaluation of the cytochrome P450 inhibition potential of selected pesticides in human hepatic microsomes. *J Environ Sci Health B*;44(6):553-63, 2009.
- ABDALLAH FB, FETOUI H, ZRIBI N, FAKHFAKH F, KESKES L. Protective role of caffeic acid on lambda cyhalothrin-induced changes in sperm characteristics and testicular oxidative damage in rats. *Toxicol Ind Health*. Aug;28(7):639-47. **2012**
- AL-SARAR AS, ABOBAKR Y, BAYOUMI AE, HUSSEIN HI, AL-GHOTHEMI M. Reproductive toxicity and histopathological changes induced by lambda-cyhalothrin in male mice. *Environ Toxicol*. **2012**
- BEN ABDALLAH F, FETOUI H, ZRIBI N, FAKHFAKH F, KESKES L. Quercetin attenuates lambda cyhalothrin-induced reproductive toxicity in male rats. *Environ Toxicol*. 2011
- EATON DL. Biotransformation enzyme polymorphism and pesticide susceptibility. *Neurotoxicology*. 21(1-2):101-11., 2000
- ECOBICHON D J. Toxic effects of pesticides. In: KLASSEN, C.D. *Casarett & Doull's Toxicology. The basic science of poisons*. New York: McGraw-Hill, p.763 – 810, 2001
- FETOUI H, FEKI A, BEN SALAH G, KAMOUN H, FAKHFAKH F, GDOURA R. Exposure to lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid, increases reactive oxygen species production and induces genotoxicity in rat peripheral blood. *Toxicol Ind Health*. **2013**
- FORTIN MC; ALEKSUNES LM; RICHARDSON JR. Alteration of the expression of pesticide-metabolizing enzymes in pregnant mice: potential role in the increased vulnerability of the developing brain. *Drug Metab Dispos*. Feb;41(2):326-31, **2013**
- FRIEDRICH K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. *Vigilância Sanitária em Debate* 1 (2):2-15, **2013**.
- GREEN T; TOGHILL A; LEE R; WAECHTER F; WEBER E; NOAKES J. Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans. Part 1: Mode of Action Studies in the Mouse. *Toxicological Sciences*, 86:1, p.36-47, 2005
- GREEN T; TOGHILL A; LEE R; WAECHTER F; WEBER E; PEFFER R; NOAKES J; ROBINSON M. Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans. Part 2: Species Differences in Response. *Toxicological Sciences*, 86:1, p.48-55, 2005
- Gupta S, Gajbhiye VT, Gupta RK. Soil dissipation and leaching behavior of a neonicotinoid insecticide thiamethoxam. *Bull Environ Contam Toxicol*. 80(5):431-7, 2008.
- PASTOOR T; ROSE P; LLOYD S; PEFFER R; GREEN T. Case Study: Weight of Evidence Evaluation of the Human Health Relevance of Thiamethoxam-Related Mouse Liver Tumors. *Toxicological Sciences*, 86:1, p.56-60, 2005.
- ŠKRINJARIĆ-ŠPOLJAR M, MATTHEWS HB, ENGEL JL, CASIDA JE. Response of hepatic microsomal mixedfunction oxidases to various types of insecticide chemical synergists administered to mice. *Biochem. Pharmacol* 20:1607–1618, 1971
- SWENSO TL; CASIDA JE. Neonicotinoid formaldehyde generators: Possible mechanism of mouse-specific hepatotoxicity/hepatocarcinogenicity of thiamethoxam. *Toxicology Letters* 216 139– 145, **2013**.
- SYNGENTA. Produtos. Engeo Pleno. <http://www.servicos.syngenta.com.br/produtos/ProductDetails.aspx?pidProduct=2286>
- TOMIZAWA M; CASIDA JE. NEONICOTINOID INSECTICIDE TOXICOLOGY: Mechanisms of Selective Action. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 45:247–68, 2005
- UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Thiamethoxam. Report of the Cancer Risk Assessment Review Committee. 2000.
- UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Thiamethoxam. 2nd Report of the hazard identification assessment review committee. 2001.
- UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Thiamethoxam; pesticide tolerance. *Federal Register* 72, 34401–34409, 2007.
- Usatyuk PV, Kotha SR, Parinandi NL, Natarajan V. Phospholipase D signaling mediates reactive oxygen species-induced lung endothelial barrier dysfunction. *Pulm Circ*. Jan;3(1):108-15. doi: 10.4103/2045-8932.109925, 2013 .
- WOLANSKY, M. J.; GENNINGS, C.; CROFTON, K. M. Relative potencies for acute effects of pyrethroids on motor function in rats. *Toxicological Sciences*, v. 89, p. 1, p. 271-7, 2006.