

ABIGAIL CAMARGO

**ESTUDO DE POSSÍVEIS CORRELAÇÕES ENTRE
MIASTENIA GRAVE E EXPOSIÇÃO CRÔNICA A
PESTICIDAS EM NOSSO MEIO**

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Antônio de Lima Resende

Professor Titular de Neurologia

FMB – UNESP

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Bases Gerais da
Cirurgia, da FMB – UNESP, para
obtenção do Grau de Mestre.

Botucatu

2015

Agradeço à misericórdia de Deus, em nome de Jesus, que possibilitou a realização desta tese.

”Graças te dou, ó Pai, Senhor do céu e da terra, pois revelaste os mistérios do teu reino aos pequeninos, escondendo-os dos doutores” (Matheus 11:25)

“O mérito do homem não está no que ele sabe, mas no que ele faz. A ciência sem as boas obras não o justificará perante Deus, antes, agravará a sua sentença. A ciência incha e alimenta a soberba porque inspira uma secreta preferência de si próprio, preferência esta louca, porque a mais vasta ciência não é mais que um dos gêneros de ignorância, e a verdadeira perfeição consiste unicamente nas disposições do coração.”

(RoquetteJI. Imitação de Christo. Paris: Guillaud Aillaud, 1928)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu *Orientador*, Prof. Titular Luiz Antonio de Lima Resende, pela sua extrema dedicação aos alunos no aprendizado da Neurologia e da Neurofisiologia e por ter me aceitado como aluna de pós-graduação tornando possível a realização desta Dissertação. Agradeço pelo carinho com que me recebeu, pelos ensinamentos e pelas correções que se fizeram necessárias durante todos estes anos de alegre e bom convívio e respeito mútuo.

Também agradeço aos meus *co-orientadores*:

Professor Assistente-Doutor Ronaldo Guimarães Fonseca, da Disciplina de Neurologia, e ao Professosr Assistente-Doutor Raul Lopez Ruiz Júnior, da Disciplina de Cirurgia Torácica, pela paciência, auxílio, dedicação e ensinamentos durante este período de constante aprendizado.

Agradecimento especial ao Professor Acary Souza Bulle de Oliveira, e à diretoria da ABRAMI, da cidade de São Paulo, Andréa Maria Amarante de Oliveira, Lídia Costa e Elizabeth Mira Piola, que contribuíram para a realização desta Dissertação.

CONTEÚDO

Lista de Abreviaturas	6
Lista de Figuras	7
Resumo	8
Summary	9
 I – Introdução	 10
II – Objetivo	24
III – Métodos	25
IV – Resultados	30
V – Discussão	36
VI – Conclusão	38
VII – Referências bibliográficas	39
 Anexos	 50

Lista de Abreviaturas

MG – Miastenia Grave.

spp – abreviatura utilizada em biologia, que significa várias espécies.

Anti-Musk – Auto-anticorpo contra o receptor tirosina quinase músculo-específico.

ENMG – Eletroneuromiográfico ou Eletroneuromiografia.

DDT – Pesticida e inseticida conhecido pelo nome de diclorodifeniltricloroetano.

anti-AChR – Anticorpos contra receptores de acetilcolina.

Hz – Hertz.

% – Por cento.

°C – Graus Celsius.

SBP – Inseticida de piretróide sintético.

Baygon – Inseticida que contém piretróide, ciflutrina, transflutrina e carbamatos, como ingredientes ativos.

RANDAP – Roundup, herbicida com glifosato, popularmente chamado de “mata-mato”.

BHC – Inseticida organoclorado conhecido como *benzeno hexacloro*.

Aldrin – Inseticida sintético do grupo dos organoclorados.

Lindane – Pesticida também conhecido como gama-hexaclorociclohexana.

Lista de Figuras

Figura 1 – Chefe indígena *Opechancanough*, da nação *Powhatan*. Gravura de 1622.

Figura 2 – Médico inglês Thomas Willis. Oxford University, 1669.

Figura 3 – Publicação do livro "*De Anima Brutorum*", de Thomas Willis, em 1672.

Figuras 4 e 5 – Junção Neuromuscular. Representação e descrição esquemática de seus elementos observados à microscopia.

Figura 6 – Pulverização das lavouras, muito comum nas últimas décadas, no interior de São Paulo, região de Botucatu.

Figuras 7 e 8 – Ausência de equipamentos de proteção ao aplicarem-se agrotóxicos, comum em todo o Brasil.

Figura 9 – Inseticidas domésticos de uso comum. Exemplos: SBP e Baygon.

Figura 10 – A planta piretrina que age no sistema nervoso dos insetos e dos seres humanos.

Resumo

No estado de São Paulo é comum aplicação de pesticidas na agricultura sem equipamentos de proteção, com grande exposição dos trabalhadores aos agentes tóxicos. O uso doméstico de inseticidas também é muito difundido. Foram demonstrados defeitos da transmissão neuromuscular, com miastenia, relacionados a pesticidas organofosforados. Inseticidas do grupo químico das piretrinas e piretróides, de uso doméstico, atuam sobre o sistema nervoso dos insetos e dos seres humanos.

O objetivo deste trabalho foi procurar correlações entre Miastenia Grave e exposição crônica a pesticidas em nosso meio.

Foi aplicado questionário sobre exposição a pesticidas em 217 pacientes com diagnóstico clínico e ENMG de Miastenia Grave, sendo 163 mulheres e 54 homens, com idades de 14 a 84 anos, provenientes dos serviços médicos da UNESP e UNIFESP, e em 227 controles, sendo 179 mulheres e 48 homens, com idades de 17 a 78 anos. Os dados foram analisados estatisticamente pelo Teste de Associação do Qui-quadrado. A análise estatística do total de pacientes expostos e não expostos sugeriu possível associação de exposição a pesticidas com miastenia grave ($p < 0.0001$).

Summary

In the São Paulo state is very common application of pesticides in agriculture without protective equipment, with great exposure of workers to the toxic agents, and domestic use of insecticides is also widespread. Neuromuscular transmission defects with myasthenia related to the organophosphate pesticides were demonstrated in human and animals. The chemical group of pyrethrins and pyrethroids has action on the peripheral nervous system of insects and humans.

The aim of this study was to search correlations between Myasthenia Gravis and chronic exposure to pesticides in our geographic region.

Questionnaires were applied on exposure to pesticides in 217 patients with clinical and EMG diagnosis of Myasthenia Gravis, 163 women and 54 men, aged from 14-84 years, seen in two medical services of UNESP and UNIFESP, and in 227 controls, 179 women and 48 men, aged from 17-78 years. Data were statistically analyzed by the Association Chi-square test. The statistical analysis of all patients exposed or not exposed suggested possible association of myasthenia gravis with chronic exposure to pesticides ($p < 0.0001$).

I – Introdução

O primeiro relato conhecido possivelmente relacionado a Miastenia Grave (MG) foi o do chefe indígena *Opechancanough*, da nação *Powhatan*, que viveu entre 1550 e 1644, no sudeste do estado da Virgínia (Asikinack et al, 1997), nas proximidades de Jamestown, nos Estados Unidos da América. Ele foi responsável por severos massacres ocorridos nas colônias americanas. Quando capturado, em 1644, foi descrita a sua condição clínica, iniciada após os 70 anos de idade, com queda das pálpebras e fraqueza muscular progressiva no decorrer do dia, que está documentada em correspondência da colônia com a Inglaterra (Marsteller, 1988; Keesey, 2002).



Figura 1. Chefe *Opechancanough*. Gravura de 1622.

Em sua época os índios nativos norte-americanos utilizavam como veneno grande variedade de plantas ou produtos vegetais, entre elas a *Cicuta* spp, *Datura* spp, e o *Aconitum* spp. A *Datura Stramonium*, ou erva daninha de *Jamestown*, envenenou acidentalmente, através do tempero de alimentos, soldados enviados a Jamestown em 1676. O veneno de flecha utilizado pela nação *Powhatan* e por algumas nações indígenas vizinhas era preferencialmente o veneno das glândulas da cobra cascavel, mas também utilizavam o veneno derivado de plantas e raízes na caça e na pesca, em hábitos ritualísticos, no hábito de mascagem de pequenas porções, no uso como repelente de pele, no cultivo de pequenas lavouras contra pragas, na proteção de túmulos novos e no uso medicinal. O conhecimento indígena de venenos, para a época, e suas utilizações, eram avançados (Jones, 2007; Abler, 2008).

Está descrito em relatos do capitão John Smith, de 1621, que *Opechancanough* tentou matar membros da expedição inglesa na Virgínia enviando-lhes comida contaminada. O Capitão Smith também relatou uma tentativa de *Wecuttanow*, filho de um chefe *Powhatan*, para envenená-lo, e que membros de sua própria tribo envenenavam potenciais chefes indígenas que foram considerados incapazes de governar (Jones, 2007; Abler, 2008).

A primeira descrição da Miastenia Grave foi feita pelo médico inglês Thomas Willis, em 1672, sendo publicada no livro “De anima brutorum”, (Rengachary et al, 2008; Hughes, 2000).

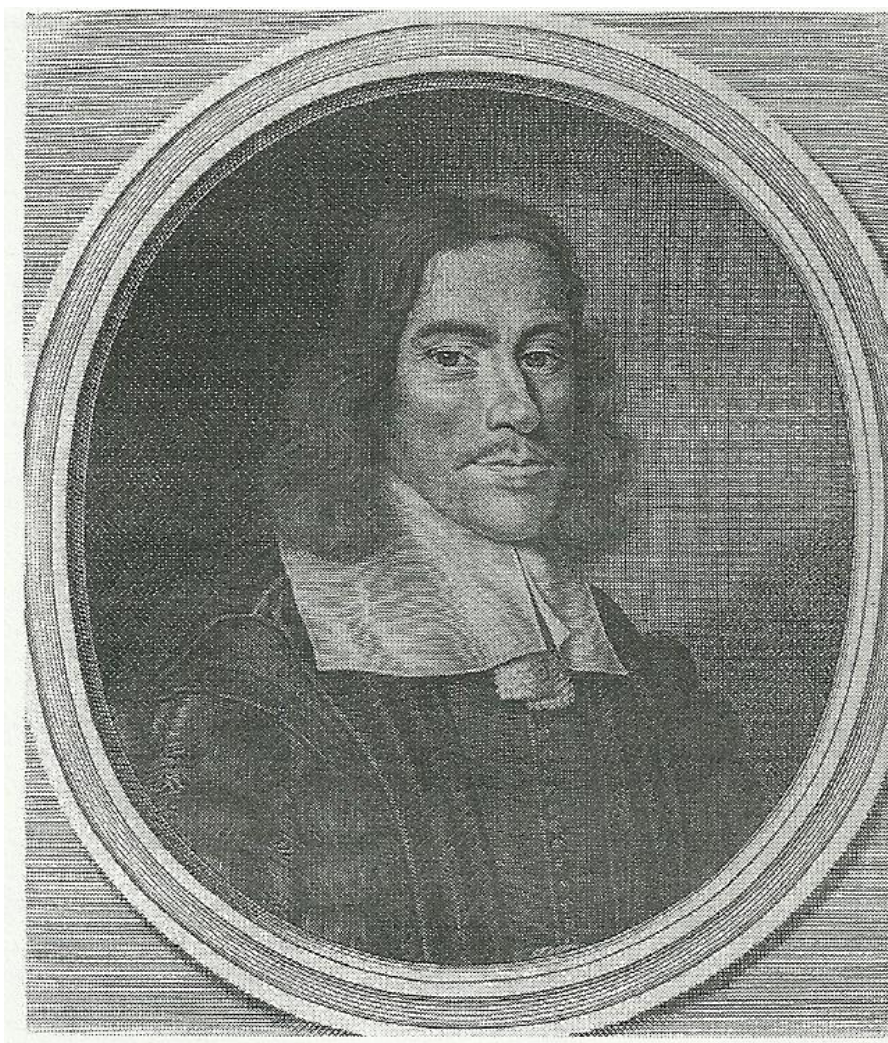


Figura 2. Thomas Willis, Gravura, Oxford University, 1669.

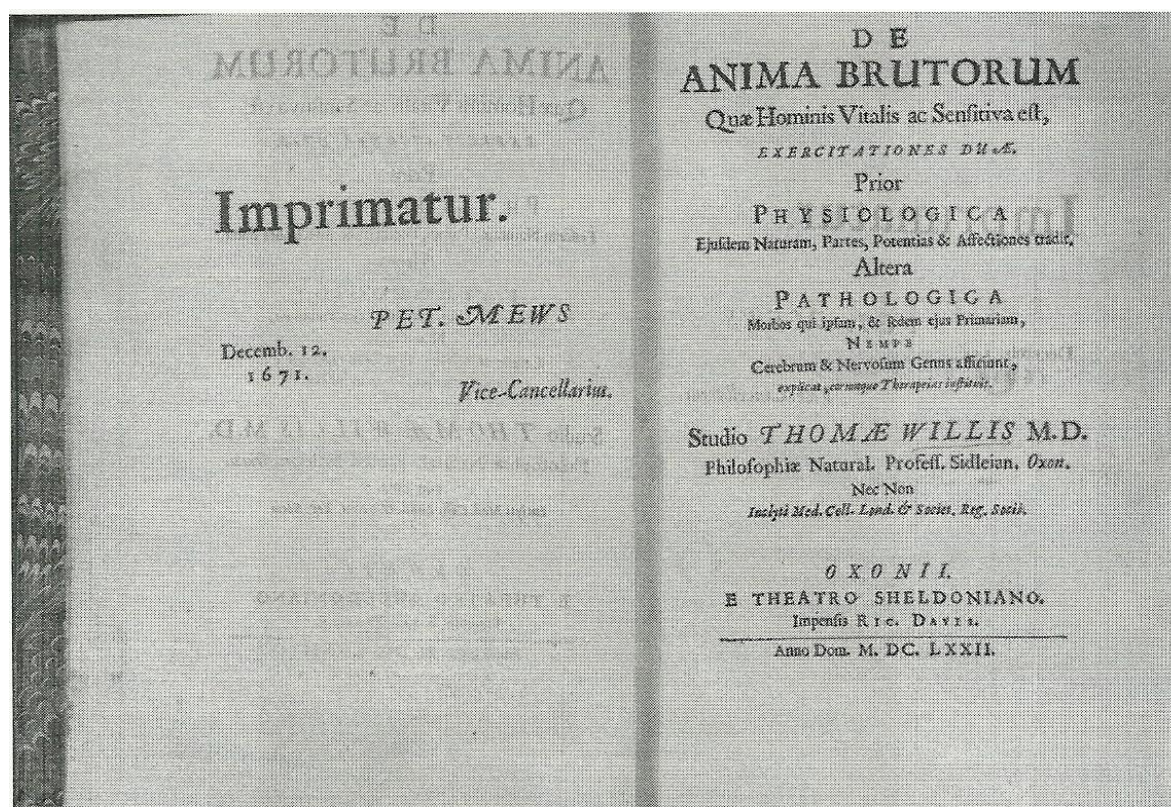


Figura 3. Frontispício da publicação do livro de Thomas Willis, em 1672.

Samuel Wilks descreveu, em 1877, o primeiro caso de paralisia bulbar relacionado com Miastenia Grave (Viets, 1953) e Aleksei Yakovlevich Kozhevnikov (1900) descreveu a doença em livro texto (Keesey, 2002).

O neurologista alemão Wilhelm Heinrich Erb, em 1878 e Goldflam em 1893, foram responsáveis pela descrição mais completa da doença, chamada desde então de enfermidade de Erb-Goldflam. A descrição da Miastenia Grave pseudoparalítica foi feita de 1895, e nesta época Friedrich Jolly fez a primeira descrição empregando o termo Miastenia Grave (Keynes, 1961, Pascuzzi; 1994).

Edward Farquahar Buzzard, em 1905, demonstrou pequenos acúmulos de linfócitos entre as fibras musculares, nos casos de Miastenia Grave (Hughes, 2005).

Henry Dale (1936) demonstrou ações da acetilcolina em diferentes receptores e sinapses e a aplicação de drogas como fisostigmina, na Miastenia Grave. Porém o uso da fisostigmina para o tratamento de Miastenia é atribuído a Mary Broadfoot Walker, publicado em 1934 (Alvarado et al, 2007).

Carl Weigert chamou a atenção para a relação entre hipertrofia do timo e Miastenia Grave, em 1901, e Ernst Ferdinand Sauerbruch indicou timectomia para o seu tratamento em 1911. Alfred Blalock publicou, em 1939, o tratamento da Miastenia associada com tumores do timo pela exérese da glândula (Keesey, 2002; Hughes, 2005).

Harriet Isabel Edgeworth, em 1930, descreveu os efeitos benéficos da efedrina. Lazar Reman introduziu e publicou o uso de neostigmina no tratamento da Miastenia Grave em 1932. No mesmo ano Walter Meredith Boothby introduziu o ácido aminoacético para o seu tratamento. Ann Stone Minot usou primeiramente guanidina no tratamento de Miastenia com publicação em 1938 e em 1954, uma nova droga, o brometo de piridostigmina, foi introduzido por Kermit Osserman e colaboradores, para o tratamento de Miastenia (Alvarado et al, 2007).

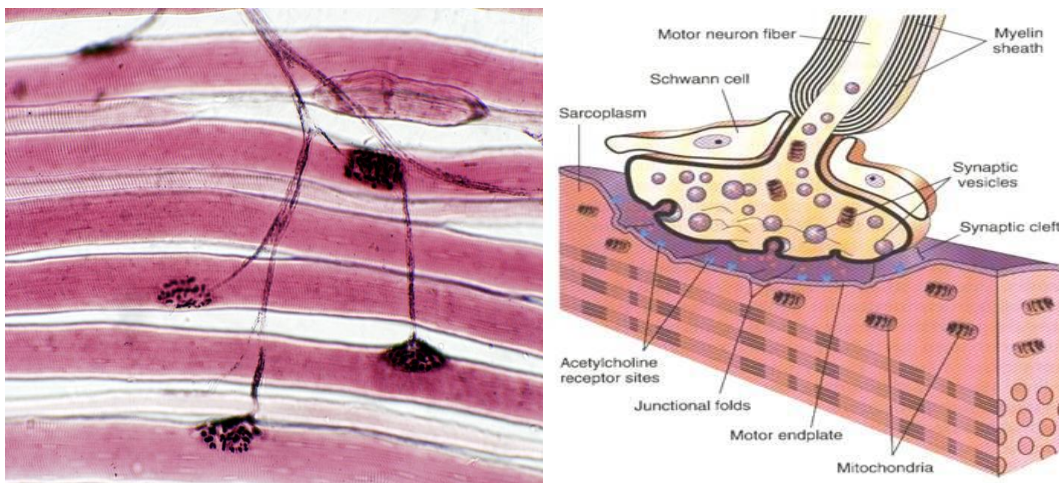
Ao longo do século XX, diversos cientistas publicaram trabalhos descrevendo casos de Miastenia Grave envolvendo músculos oculares, da

deglutição, respiratórios, da musculatura dos membros e do tronco (Pereira, 2010).

Simpson, em 1958, revisou mais amplamente os benefícios da timectomia e recordou a associação da Miastenia com outras doenças, na época supostamente autoimunes. Simpson, em 1960, sugeriu que a doença poderia ser de origem autoimune, com alteração localizada na junção neuromuscular. Patrick et al, em 1973, demonstraram a origem autoimune da Miastenia Grave ao imunizar coelhos com receptores de acetilcolina. Os coelhos tornavam-se miastênicos após o procedimento (Patrick et al, 1973; Pereira, 2010).

Harvey e Masland, em 1941, desenvolveram um método quantitativo de estimulação nervosa repetitiva supramáxima, demonstrando que a resposta do músculo de pacientes miastênicos era similar à dos músculos parcialmente curarizados (Alvarado et al, 2007). Atualmente continua sendo utilizado o teste de estimulação repetitiva supramáxima, que foi originalmente descrito por Jolly em 1895, e o teste do Tensilon. Ekstedt e Stalberg apresentaram, em 1964 e em 1969, o registro neurofisiológico da despolarização de uma fibra muscular isolada, que daria origem ao estudo da eletromiografia de fibra única (Ekstedt, 1964; Eksted et al, 1969; Litchy, 2008).

Com o advento da microscopia eletrônica, Santa, Engel e Lambert, em 1972, conseguiram avanços na observação da junção neuromuscular.



Figuras 4 e 5. Junção neuromuscular.

Fambrough comparou a localização específica de uma toxina radioativa e de marcadores de acetilcolinesterase na placa terminal das fibras musculares de ratas, revelando que todos os receptores marcados estavam localizados na placa terminal pós-sináptica (Fambrough, 1970). Fambrough et al usaram a mesma técnica em fibras musculares humanas, demonstrando redução do número de receptores de acetilcolina nos músculos miastênicos (Fambrough et al, 1973; Drachman et al, 1973).

Almon, Andrew e Appel, em 1974, descobriram as primeiras evidências da presença de anticorpos contra os receptores de acetilcolina, em trabalho realizado no músculo desnervado de ratas. Pinching e Peters, em 1976, confirmaram o papel da autoimunidade mediada por anticorpos ao realizar trocas plasmáticas diárias, com remoção do conteúdo sérico e de seus anticorpos, em pacientes miastênicos. Nos últimos anos observaram-se avanços na caracterização dos anticorpos contra os receptores de acetilcolina e no estudo dos pacientes

soronegativos. Hoch et al, em 2001, descreveram que alguns pacientes soronegativos teriam anticorpos anti-Musk positivos.

Apesar destes avanços conseguidos nas últimas décadas, a causa da doença permanece desconhecida.

No interior do Estado de São Paulo é comum visualizarmos trabalhadores braçais desprotegidos em relação à aplicação de agrotóxicos.



Figura 6. Pulverização das lavouras com agrotóxicos, muito comum nas últimas décadas , no interior de São Paulo, regiões de Botucatu, São Manuel, Barra Bonita e Jaú.

Nas grandes lavouras de cana de açúcar da região de Barra Bonita, por exemplo, é comum vermos da estrada aviões pulverizando agrotóxicos enquanto trabalhadores braçais atuam com roupas comuns, sem equipamentos de proteção.



Figuras 7 e 8. A falta de proteção na aplicação dos agrotóxicos é comum em todo o Brasil.

Embora quadros clínicos de intoxicações agudas sejam freqüentes em Serviços de Emergência de nossa região, os quadros crônicos, sobretudo complicações neurológicas, são pouco documentados.

Em 1993 atendemos a 2 pacientes, Patrão e Empregado, que manipularam organoclorados juntos, desenvolveram quadro clínico e eletroneuromiográfico (ENMG) de Enfermidade Crônica de Motoneurônios, e vieram a falecer. Na ocasião foi possível comprovar intoxicação por inseticidas organoclorados (Fonseca et al, 1993). Recentemente surgiram evidências de que exposição ocupacional a agrotóxicos é fator de risco para o desenvolvimento de Esclerose Lateral Amiotrófica (Bonvicini et al, 2010).

Em 1995 surgiram evidências de que intoxicação crônica por organoclorados possa ser fator etiológico na Síndrome de Fadiga Crônica (Dunstan et al, 1995). Outros possíveis fatores tóxicos ambientais para Síndrome de Fadiga Crônica já foram identificados, como intoxicação por *ciguatera* ou solventes orgânicos (Racciati et al, 2001).

Em estudos experimentais, foram demonstrados defeitos da transmissão neuro-muscular, com miastenia, relacionados a pesticidas organofosforados (Xiao et al, 2003). Os organofosforados inibem irreversivelmente a enzima acetilcolinesterase. As alterações observadas nos estudos de fibra única e os decrementos dos potenciais de ação musculares compostos são semelhantes aos encontrados na miastenia humana (Yang et al, 2001).

Alguns autores propuseram o nome de “Síndrome Miastênica Intermediária”, para o quadro clínico e ENMG muito semelhante à miastenia grave, em pacientes humanos intoxicados com organofosforados (De Wilde et al, 1991; He et al, 1998; Jayawardane et al, 2009). Tal síndrome é idêntica à Síndrome Miastênica Intermediária experimental induzida em ratos por

organofosforados (Dongren et al, 1999). Alterações nas estimulações tetânicas, de alta frequência, sugeriram participação de mecanismos pré-sinápticos (Jayawardane et al, 2009; Thiermann et al, 2009). Organofosforados podem causar miopatia (Marrs, 1993).

Sais de carbamato e ésteres de carbamato são análogos sintéticos do alcalóide fisiostigmina (eserina), e podem atuar direta ou indiretamente na junção neuro-muscular. Inibem a enzima acetilcolinaesterase, de modo análogo aos organofosforados. São rapidamente absorvidos pelo sistema nervoso central devido à lipossolubilidade. A neurotoxicidade é rápida e as taxas de mortalidade são altas, em até 40% das vítimas de intoxicação aguda (Tsao et al, 1990; Howard, 2003).

Inseticidas, inclusive os de uso doméstico, possuem maior quantidade de substâncias potencialmente antigênicas para o homem (Shafer, 2005; Ross, 2006; Guerrero, 2006).



Figura 9. Inseticidas domésticos de uso comum. Exemplos: SBP e Baygon.

Os inseticidas como o SBP pertencem ao grupo químico das piretrinas e piretróides, que são derivados da planta crisântemo e considerados os menos tóxicos para os mamíferos; porém são venenos e agem no sistema nervoso dos insetos e dos seres humanos.



Figura 10. Planta piretrina, com substâncias que agem no sistema nervoso dos insetos e dos seres humanos.

Têm efeito similar ao DDT nos canais de sódio. Na intoxicação aguda causam reações de hipersensibilidade e hiperexcitabilidade neuronal provocando conjuntivite, parestesia da língua, irritação das vias aéreas, edema de orofaringe, pneumonite, asma e broncoespasmo (Henk et al, 1990; Chen et al, 1991; Howard, 2003; Davies et al, 2007; Power et al, 2007). Os sinais e sintomas neurológicos residuais da intoxicação aguda humana mais frequentemente encontrados foram redução da performance intelectual, distúrbios visuais e auditivos, polineuropatia sensitivo-motora e alterações neurovegetativas. Mais raramente, alguns pacientes desenvolveram síndrome miastênica. Foram encontradas evidências laboratoriais de distúrbios da imunidade celular e humoral, nestes pacientes (Müller-Mohnssen, 1999). Piretróides possuem grande quantidade de substâncias

potencialmente antigênicas para o homem (Soderlund 1992; Shafer et al, 2005; Sudakin et al, 2006; Ross et al, 2006; Guerrero et al, 2006).

Diferentemente do sistema nervoso central, onde a barreira hêmato-encefálica protege contra agentes estranhos, na junção neuro-muscular não existe este mecanismo protetor (Howard, 2003). A região da placa motora é usualmente exposta a substâncias estranhas que circulam pelo sangue periférico.

A Miastenia Grave é causada por defeito na transmissão neuromuscular, por anticorpos contra receptores de acetilcolina (anti-AChR), localizados na membrana pós-sináptica das junções neuromusculares, na placa motora. É doença auto-imune, que pode ocorrer em qualquer idade atingindo crianças, adultos e idosos. Sua incidência tem aumentado nos últimos anos (Engel, 2005; Penn et al , 2007; Sanders et al, 2008). A causa da formação dos auto-anticorpos patogênicos ainda é pouco conhecida (Engel, 2005; Penn et al , 2007; Sanders et al, 2008; Abbas, 2005, Kaminski, 2003). Em muitos pacientes com miastenia grave não é possível detectar anticorpos anti-AChR (Soliven et al, 1998), tais pacientes são soro-negativos (Kaminski, 2003; Soliven et al, 1998). A tendência atual é classificar os pacientes miastênicos em 3 grandes grupos, I - aqueles soropositivos para anti-AChR, II - soronegativos para anti-AChR porém com positividade para anticorpos anti-MuSK, e III - os soronegativos para anti-AChR e anti-MuSK (Kaminski, 2003; Leite et al, 2010; Motomura, 2010).

Os inseticidas e venenos são fabricados para agir no sistema nervoso e neuromuscular dos insetos, mas infelizmente agem inadvertidamente nos seres humanos, levando a reações de hipersensibilidade, e distúrbios neuronais

(Holland, 2006; Davies et al, 2007; Rang et al, 2008; Jett et al, 2009; Defaix et al, 2009). São produtos tóxicos que causam danos nos axônios periféricos, desorganizam a bainha de mielina e rompem axônios (Wolansky et al, 2009; Kamel et al, 2004; Shafer et al, 2005). Vários autores referem-se à grande quantidade de substâncias estranhas ao homem, dos pesticidas, potencialmente antigênicas para seres humanos (Soderlund 1992; Sudakin et al, 2006; Ross et al, 2006; Guerrero et al, 2006).

Infelizmente o uso de pesticidas é comum e difundido em todo o mundo, em todas as culturas, e a literatura registra numerosas complicações do sistema nervoso periférico do homem relacionado a pesticidas.

Nossa hipótese, neste trabalho, é que as diferentes substâncias químicas contidas nos pesticidas, estranhas ao homem, possam agir como estímulos antigênicos para o desenvolvimento da miastenia grave.

Os fatos acima descritos justificaram a proposição desta pesquisa.

II - OBJETIVO

Procurar correlações entre miastenia grave e exposição crônica a pesticidas, em nosso meio.

III - MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da FMB – UNESP (vide anexo, no final).

Grupo I

Pacientes com anamnese e exame clínico sugestivos de miastenia grave foram encaminhados ao Laboratório de Eletroneuromiografia (ENMG) da FMB – UNESP para diagnóstico de defeito pós-sináptico da transmissão neuro-muscular, incluindo-se os seguintes testes eletrofisiológicos:

- a) estudos de condução nervosa sensitiva nos nervos ulnares e surais, com técnicas antidrômicas, com eletrodos de superfície; e estudos de condução nervosa motora dos nervos fibulares profundos, para exclusão de polineuropatia periférica;
- b) estimulações repetitivas, em pelo menos um músculo distal e proximal da cinturas escapular, com o protocolo proposto por Kimura (1983), incluindo:
 - estimulação repetitiva a 3hz, para pesquisa de decrementos dos potenciais de ação musculares compostos maiores que 10%; se ocorrer o decremento:
 - pesquisa da facilitação sináptica, com esforço isométrico máximo durante 10 segundos, seguindo-se nova estimulação repetitiva a 3hz, para pesquisa de melhora do decremento anteriormente obtido; se ocorrer melhora:

- pesquisa da depressão sináptica, com estimulações repetitivas realizadas 2 a 4 minutos após esforço isométrico máximo durante 1 minuto, para verificação de decrementos maiores que o inicial. Dez minutos após os procedimentos, será realizada pelo menos uma série de estimulações repetitivas de alta frequência (10 ou 20 hz), para exclusão de defeito pré-sináptico da transmissão neuro-muscular.

Nos meses frios, de maio a agosto, a temperatura ambiente da sala de exames foi mantida acima de 25 graus, com auxílio de aquecedor ambiente. A temperatura da pele do paciente, no membro examinado, foi controlada e mantida acima de 30 °C. Em pacientes com resultados ENMG limítrofes o membro examinado foi aquecido durante 10 minutos (com aquecedores de fluxo de ar disponíveis comercialmente).

O grupo controle foi constituído por outros pacientes internados e ambulatoriais, das diferentes disciplinas de Clínica Médica.

Grupo II

Em parceria com o Serviço de Doenças Neuromusculares da UNIFESP, foram entrevistados pacientes da grande São Paulo, com anamnese, exame clínico e ENMG de Miastenia Grave, cadastrados na Associação Brasileira de Miastenia Grave, com sede na cidade de São Paulo.

O grupo controle foi constituído por cidadãos comuns entrevistados na UNIFESP e adjacências, nos meses de outubro, novembro e dezembro de 2012.

Após preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, todos os pacientes responderam a questionário padrão para interrogatório sobre exposição crônica a pesticidas, apresentado a seguir:

Questionário padrão

Nome:

Idade:

Sexo:

Cor:

Profissão atual:

Profissões antigas (ordem cronológica):

Endereço:

Tem Miastenia Grave há quanto tempo?

Classificação de Osserman. Inicial:

Atual:

Tem outras doenças (auto-imunes – alergias, lúpus, etc.) associadas?

Já usou veneno de matar formiga (qual)? Com que frequência?

Já usou veneno de matar carrapato (qual)? Com que frequência?

Já usou repelente de insetos na pele (qual)? Com que frequência?

Já usou venenos para matar insetos caseiros, SBP (qual)? Com que frequência?

Já plantou eucaliptos?

Já trabalhou em lavouras de tomates e frutas cítricas?

Teve relação entre usar o veneno e aparecer a doença Miastenia Grave?

Teve relação entre usar o veneno e piorar sua doença? Em quanto tempo apareceu nova crise?

Considerando-se nossas experiências prévias com questionários, de respostas extremamente vagas e heterogêneas, foram INCLUÍDOS como expostos a pesticidas pacientes cujas exposições, em nossa opinião, seriam suficientes para estimulação antigênica (pacientes que forneceram os nomes dos pesticidas, e confirmaram as exposições, citando modo de uso e épocas em que usaram). Foram EXCLUÍDOS pacientes e controles com respostas do tipo “acha” que já usou inseticidas ou outros venenos; pacientes que só utilizaram pesticida uma vez na vida; pacientes que moraram em casas onde outras pessoas aplicaram veneno, porém não eles próprios; pacientes com respostas evasivas do tipo “acho que usei raramente” ou “acho que de vez em quando eu usei” ou “usei algumas vezes antigamente, mas não sei o nome do produto”. Também foram excluídos questionários incompletamente preenchidos.

Ao final da coleta de dados, foram 4 as variáveis para analisar:

Grupo I – a) Pacientes com miastenia expostos a pesticidas; b) pacientes sem miastenia expostos a pesticidas (controles) – de Botucatu e região;

Grupo II – a) Pacientes com miastenia expostos a pesticidas; b) pacientes sem miastenia expostos a pesticidas – da Grande São Paulo (controles).

Os dados acima descritos foram submetidos a análise estatística pelo Teste de Associação do Qui-quadrado.

IV - RESULTADOS

A seguir são apresentados os resultados do Grupo I (pacientes de Botucatu) e Grupo II (pacientes de São Paulo).

Considerações gerais sobre as respostas dos pacientes

As respostas foram bastante heterogêneas, a saber:

Quanto ao tipo de pesticida:

- pacientes que usaram só inseticidas;
- pacientes que usaram só formicidas;
- pacientes que usaram só carrapaticidas (por exemplo, sabonetes para banhos em cachorros, duas ou três vezes por semana, durante anos);
- pacientes que usaram formicidas e carrapaticidas;
- pacientes que usaram formicidas e inseticidas;
- pacientes que usaram carrapaticidas e inseticidas;
- pacientes que usaram formicidas, carrapaticidas e inseticidas, ou mesmo outros venenos, como RANDAP, utilizado em pulverização para matar pragas vegetais.

Quanto ao tempo de exposição:

- alguns que usaram pesticidas diariamente, ou várias vezes por semana, durante poucos meses;
- outros que usaram pesticidas poucas vezes por semana, durante vários meses ou anos;
- outros que usaram por dias ou semanas, com intervalos de vários meses ou anos entre as exposições, porém, se expondo durante muitos anos;
- outros que usaram inseticidas apenas no período de férias, devido à alta prevalência dos pernilongos nas praias do Sudeste do Brasil; tais exposições foram por poucos dias ou semanas, porém, tendo ocorrido durante vários anos, nos períodos de férias em praias;
- outros tiveram alta exposição antes de se mudarem para a cidade, quando trabalhavam em lavouras no interior de São Paulo ou em outros Estados.

Quanto à exposição e desenvolvimento da miastenia grave:

- O tempo entre a exposição e o início da miastenia grave variou muito; alguns pacientes relataram concomitância dos dois eventos, havendo aqueles que acreditavam que o uso do pesticida foi responsável pelo aparecimento da doença; em raras ocasiões, pacientes tiveram crises miastênicas precipitadas pelo uso dos venenos.

Foram documentados relatos inusitados, caracterizando casos pitorescos, e infelizmente indicadores do baixo nível cultural de nossa população, como:

- “Misturei bastante BHC na tinta suvinil para pintar a casa, para ficar livre dos insetos; o cheiro só ficou forte por alguns meses”;
- “Usei muito BHC, Aldrin e Lindane em lavouras de tomate, dos 7 aos 10 anos; depois, só fosforados em lavouras de feijão, por uns 30 anos; mas meu colega que aplicava morreu intoxicado”;
- “Nos últimos meses, estou usando SBP com cheirinho de limão diariamente; além de matar os pernilongos a casa fica toda perfumada”;
- “Proibiram BHC há muitos anos, mas até hoje ainda conseguimos comprar; é caro mas é muito bom, não tem igual para matar formigas”;
- “Tínhamos grande estoque de BHC pra matar formigas, mas quando soubemos que a Vigilância Sanitária viria fiscalizar, jogamos tudo dentro do rio”.
- “Tínhamos grande estoque de BHC, quando ficou proibido, enterramos num lugar bem escondido do sítio”.

RESULTADOS NUMÉRICOS

Grupo I – Pacientes atendidos em Botucatu

I.A - Com Miastenia Grave – 106 pacientes

Quanto ao sexo: 79 mulheres, 27 homens.

Expostos = 95 (89,6%)

Não expostos = 11 (10,3%)

Dentre os 95 expostos:

Inseticidas = 94 relatos, formicidas = 11 relatos, carrapaticidas = 5 relatos;

A associação tóxica mais comum foi formicida + inseticida = 10 relatos.

I.B – Sem Miastenia Grave (Controles) – 111 entrevistados

Quanto ao sexo: 87 mulheres, 24 homens.

Expostos= 64 (57,6%)

Não expostos = 47 (42,3%)

Dentre os 64 expostos:

Inseticidas = 64 relatos, formicidas = 6 relatos, carrapaticidas = 3 relatos;

Grupo II – Pacientes da Grande São Paulo

II.A - Com Miastenia Grave – 111 pacientes

Quanto ao sexo: 84 mulheres, 27 homens.

Expostos = 87 (78,3%)

Não expostos = 24 (21,6%)

Dentre os 87 expostos:

Inseticidas = 68 relatos, carrapaticidas = 38 relatos, formicidas = 13 relatos;

A associação tóxica mais comum foi carrapaticida + inseticida = 28 relatos.

II.B – Sem Miastenia Grave (Controles) – 116 voluntários.

Dados obtidos em parceria com o Serviço de Doenças Neuromusculares da UNIFESP, pessoas da grande São Paulo.

Quanto ao sexo: 92 mulheres, 24 homens.

Expostos = 88 (75,8%)

Não expostos = 28 (24,1%)

GRUPO III – TOTAL DE EXPOSTOS E NÃO EXPOSTOS (BOTUCATU + SÃO PAULO)

Quanto ao sexo: 163 mulheres, 54 homens

Do total de 217 pacientes com MG a exposição a pesticidas foi encontrada em 182 pacientes (83,8%) e pacientes com MG não expostos foram 35 (16,1%).

Do total de 227 controles (sem MG), a exposição a pesticidas foi encontrada em 152 pacientes (66,9%) e não expostos foram 75 (33%).

Pacientes miastênicos foram mais expostos aos pesticidas, com $p < 0,0001$ = altamente significativo.

Análise estatística por grupos :

Grupo I: $p < 0.0001$ (altamente significativo)

Grupo II: $p < 0.652$ (não significativo)

Grupo III – Total de expostos e não expostos (Botucatu + São Paulo):

$p < 0.0001$ (altamente significativo).

V – DISCUSSÃO

Conforme apresentado no início dos resultados, os tipos de pesticidas variaram bastante, inseticidas, formicidas, carrapaticidas e múltiplas maneiras diferentes de combinações entre eles.

O tempo de exposição também foi bastante variável, nas respostas dos pacientes, de modo que seria muito difícil obtenção de um grupo homogêneo, para fins de pesquisa. Entretanto, expusemos nos métodos que respostas evasivas ou incertas foram critérios de exclusão. Os pacientes incluídos na tabulação numérica foram aqueles que certamente apresentaram exposição a pesticidas.

A relação entre exposição e aparecimento de miastenia grave foi variável, mas a Proponente deste trabalho atendeu a duas pacientes que relataram início dos sinais e sintomas da miastenia imediatamente após exposição a piretróides. Estes achados foram recorrentes. São casos raros, mas motivaram a Proponente a formular e a conduzir esta pesquisa.

As informações dadas por alguns pacientes, que misturaram BHC na tinta Suvinil para pintar a casa, ou a preferência de comprar SBP “com cheirinho de limão” para perfumar os ambientes, ou sitiantes que “enterraram BHC” quando veio a proibição, são alarmantes, e indicam que pesticidas são usados de modo indiscriminado, vendidos em supermercados até para crianças, sem nenhum controle governamental, constituindo grave problema de saúde pública em nosso meio.

Em relação aos valores numéricos, sobre associação entre miastenia e exposição aos pesticidas, os entrevistados em Botucatu apresentaram dados com significância estatística maior em relação aos entrevistados na Grande São Paulo. Obviamente pessoas do interior estão mais próximas às grandes lavouras e às exposições a pesticidas, do que pessoas paulistanas. Quando os números de expostos e não expostos foram somados (Botucatu + São Paulo), também ocorreu

significância estatística. Segundo o Professor de estatística que analisou os dados, a associação altamente significativa dos dados dos entrevistados em Botucatu “puxou” a significância estatística dos dados somados.

Existem escassas evidências na literatura de associação entre exposição a pesticidas e Esclerose Lateral Amiotrófica (Fonseca et al, 1993; Bonvicini et al, 2010), e Síndrome de Fadiga Crônica (Dunstan et al, 1995). Estudos experimentais demonstraram defeitos da transmissão neuromuscular induzidos por organofosforados (Yang et al, 2001; Xiao et al, 2003), que também podem causar miopatia (Marrs, 1993). Piretróides possuem grande quantidade de substâncias potencialmente antigênicas para o homem (Soderlund 1992; Shafer et al, 2005; Sudakin et al, 2006; Ross et al, 2006; Guerrero et al, 2006), e é sabido que na junção neuro-muscular não existe o mecanismo protetor da barreira hêmato-encefálica, de modo que a junção mio-neural frequentemente é exposta a substâncias estranhas que circulam pelo sangue periférico (Howard, 2003).

Estes dados, os casos esporádicos atendidos pela Proponente deste trabalho e pelo Orientador, de associação temporal entre exposição a pesticidas e aparecimento de miastenia, e os resultados desta pesquisa, permitem a formulação de uma hipótese: é possível que as diferentes substâncias existentes nos pesticidas atuem como estimulação antigênica para o desenvolvimento de miastenia grave. Novos estudos, com casuísticas mais amplas, serão necessários para confirmar (ou não) esta hipótese.

VI – CONCLUSÃO

- É possível que as diferentes substâncias químicas existentes nos pesticidas atuem como estimuladores antigênicos para o desenvolvimento de miastenia grave, em nosso meio.

VII – Referências bibliográficas

Asikinack B, Scarborough K. Explorando a América do Norte. São Paulo: Ática;1997. p. 12-3.

Marsteller H B. The First American Case of Myasthenia Gravis. Arch Neurol. 1988; 45:185-7.

Keesey J. Early History of Myasthenia Gravis. Myasthenia Gravis: An Illustrated History. 2002; Last Updated 07/05/2008. Disponível em:
http://pages.prodigy.net/stanley.way/myasthenia/history_keesey_book.htm
Acesso em: 12/06/2010.

Jones D E. Poison Arrows. Houston: Texas University Press. 2007.p. 11-113.

Abler T S. Poison Arrows North American. Am Anthropologist. 2008; 110(1): 116-7.

Rengachary S S, Xavier A, Manjila S et al. The llegendary contributions of Thomas Willis. J Neurosurg.2008 ; 109:765-75.

Hughes J T. Thomas Willis.J.Neurol. 2000; 247:151-2.

Wilks (1877). Citado por Viets H R. A historical review of Myasthenia Gravis from 1672 to 1900. JAMA. 1953; 153 (14): 1273-80.

Kozhevnikov AY (1900).Citado por Keesey J, 2002.

Keynes G. The history ou Myasthenia Gravis. The Grey Tuner Memorial Lecture, Durham University, Newcastle-upon-Tyne. 1961; 313-26.

Jolly F (1895). Citado por Pascuzzi R M.The History of Myasthenia Gravis. Neurol Clin North Am. 1994; 12(02): 231-41.

Buzzard EF (1905).Citado por Hughes T. Historical paper the early history of Myasthenia Gravis. Neuromuscular Disorders.2005; 15:878-86.

Walker MB (1934). Citado por Alvarado A M, Zenteno J F T, Ramos G G et al. La historia de la Miastenia Gravis. Neurologia.2007; 22:1-8.

Blalock (1939). Citado por Keesey J, 2002 e Hughes T, 2005.

Ossermam, Teng, Kaplan (1954). Citados por Alvarado et al, 2007.

Pereira B H A. Miastenia Grave. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 1-3.

- Simpson JA. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain*. 1958;81(1):112-44.
- Simpson JA. Myasthenia Gravis: a new hypothesis. *Scott Med J*. 1960;5:419-436.
- Patrick J, Lindstrom J, Culp B, McMillan J. Studies on purified the acetylcholine receptor and anti-acetylcholine receptor antibody. *Proc Nat Acad Sci* 1973; 70(12):3334-8.
- Ekstedt J. Human single muscle fiber action potentials. *Acta Physiol Scand*. Suppl. 1964; 226:1.
- Ekstedt J, Stalberg E, Broman A. Are all motor end-plates equally affected in a myasthenic muscle? A single fiber electromyography study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969;27(7):726-7.
- Litchy WJ. Avaliação do paciente com suspeita de distúrbio da junção neuromuscular. In: Johnson EW et al. *Eletromiografia Prática*. 4^{ed}. Rio de Janeiro: Dilivros; 2008. Cap. 15. p.395-412.
- Santa T, Engel AG, Lambert EH. Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure. I. Myasthenia Gravis. *Neurology*. 1972; 22(1):71-82.

Fambrough DM. Acetylcholine sensitivity of muscle fiber membranes:
mechanism of regulation by motoneurons. *Science*.1970; 168:372-3.

Fambrough DM,Drachman DB,Satyamurti S.Neuromuscular junction in
myasthenia gravis:decreased acetylcholine receptors.*Science*.1973;182:293-
5.

Drachman DB,Fambrough DM,Satyamurty S.Reduced acetylcholine receptors in
myasthenia gravis.*Trans Am Neurol Assoc*. 1973; 98:93-5.

Almon RR,Andrew CG,Appel SH.Serum globulin in myasthenia gravis:
inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors.
Science.1974;186:55-7.

Pinching AJ,Peters DK.Remission of myasthenia gravis following plasma-
exchange.*Lancet*.1976; 2:1373-6.

Hoch W,McConville J,Helms S, Newsom-Davis J,Melms A,Vincent A.Auto-
antibodies to the receptor tyrosine kinase Musk in patients with myasthenia
gravis without acetylcholine receptor antibodies.*Nat Med*.2001;7(3):365-8.

Fonseca RG, Resende LA, Silva MD, Camargo A. *Acta NeurolScand*. 1993;
88(1):56-8.

Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J, Pietrini V, Vinceti M. Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Int Super Sanita*. 2010; 46(3):284-7.

Dunstan RH, Donohoe M, Taylor W, Roberts TK, Murdoch RN, Watkins JA, McGregor NR. A preliminary investigation of chlorinated hydrocarbons and chronic fatigue syndrome. *Med J Aust* 1995; 163(6):294-7.

Racciatti D, Vecchiet J, Ceccomancini A, Ricci F, Pizzigallo E. Chronic fatigue syndrome following a toxic exposure. *Sci Total Environ*. 2001; 270(1-3):27-31.

Xiao C, He FS, Li QS, Niu Y, Yu T. Potential biochemical mechanisms of neuromuscular junction transmission dysfunction induced by organophosphorus insecticides. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing ZaZhi*. 2003; 21(3):191-3 (abstract).

Yang D, He F, Li T. Repetitive nerve stimulation and stimulation single fiber electromyography studies in rats intoxicated with single or mixed insecticides. *Toxicology*. 2001; 161(1-2):111-6.

De Wilde V, Vogelaers D, Colardyn F, Vanderstraeten G, Van Der Neucker K, De Bleecker J, De Reuck J, Van den Heede M. Postsynaptic neuromuscular

dysfunction in organophosphate induced intermediate syndrome.
KlinWochenschr. 1991; 69(4):177-83.

He F, Xu H, Qin F, Xu L, Huag J, He X. Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning- an analysis of 21 cases. Hum ExpToxicol. 1998; 17(1):40-5.

Jayawardane P, Senanayaks N, Dawson A. Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. ClinToxicol (Phila). 2009; 47(3):193-205.

Dongren Y, Tao L, Fengsheng H. Electroneurophysiological studies in rats of acute dimethoate poisoning. ToxicolLett 107(1-3):249-54.

Thiermann H, Zilker T, Eyer F, Felgenhauer N, Eyer P, Worek F. Monitoring of neuromuscular transmission in organophosphate pesticide-poisoning patients. ToxicolLett. 2009; 191(2-3):297-304.

Marrs TC. Organophosphate poisoning. Pharmacol Ther. 1993; 58:51-66.

Tsao TC, Juang Y, Lan R, Shieh W, Lee C. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. Chest 1990; 98:631-6.

Howard JF. Toxic Neuromuscular Transmission Disorders. In: Kaminski HJ. Myasthenia Gravis and Related Disorders. Totowa: Humana Press, 2003. Cap. 15, p. 327-54.

Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM. Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs. Environ Health Perspect. 2005; 113:123-136.

Ross MK, Borazjani A, Edwards CC et al. Hydrolytic metabolism of pyrethroids by human and other mammalian carboxylesterases. Biochemical Pharmacology. 2006; 71: 657-69. (abstract).

Guerrero FD, Barros TM. Role of Kdr and Esterase-Mediated Metabolism in Pyrethroid-Resistant Populations of *Haematobia irritans irritans* (Diptera: Muscidae) in Brazil. J Med Entomol. 2006; 43 (5): 896-901.

Henk PM, Bercken V and J. Neurotoxicological Effects and the mode of action of Pyrethroid Insecticides. Toxicology. 1990; vol 21 (2): 105-126.

Chen S, Zhang Z, He F et al. An Epidemiological study on occupational acute pyrethroid poisoning in cotton farmers. Br J Ind Med. 1991; 48: 77-81.

Davies TGE, Field LM, Usherwood PNR at al. Critical Review. DDT, Pyrethrins, Pyrethroids and Insect Sodium Channels. IUBMB Life. 2007; 59 (3): 151-162.

Power LE, Sudakin DL. Pyrethrin and pyrethroid exposures in the United States: a longitudinal analysis of incidents reported to poison centers. J Med Toxicol. 2007; 3:94-99.

Müller-Mohnssen H. Chronic sequelae and irreversible injuries following acute pyrethroid intoxication. Toxicol Lett 1999; 107(1-3):161-76.

Soderlund DM. Metabolic considerations in pyrethroid design. Xenobiotica. 1992; 22: (9/10): 1185-94.

Sudakin DL, MD, MPH at al. Pyrethroid Insecticides: Advances and Challenges in Biomonitoring. Clin Toxicol. 2006; 44(1): 31-7. (abstract).

Engel AG. Distúrbios da transmissão neuromuscular. In: Goldman L, Ausiello D. Tratado de Medicina Interna: Cecil. 22^a ed. San Francisco: Saunders; 2005. Cap. 464, p. 2806-10.

Penn A S, Rowland LP. Miastenia Grave. In: Rowland LP. Tratado de Neurologia: Merrit. 11^a edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. Cap 121, p. 813-20.

Sanders DB, Howard Jr JF. Disorders of Neuromuscular Transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM et al. Neurology in Clinical Practice. 5th Ed, Miami: Butterworth Heinemann, 2008. Vol II, cap. 82, p. 2383-402.

Abbas AK. Doenças da Imunidade. In: Kumar VK, Abbas AK, Fausto N. Patologia – Bases Patológicas das Doenças. Robbins & Cotran. 7^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 203-280; 743-6.

Kaminski HJ. Myasthenia Gravis and Related Disorders. Totowa: Humana Press, 2003.

Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger D, Jaretzki A, Lovelace RE, Rowland LP. Seronegative myasthenia gravis. Neurology. 1998; 38:514-7.

Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010; 43(5-6):371-9.

Motomura M. Pathogenic antibodies in myasthenia gravis. Brain Nerve. 2010; 62(4):411-8.

- Holland MG. Insecticides: Organic Chlorines, Pyrethrins/Pyrethroids, and DEET. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS at al. Toxicologic Emergencies: Goldfrank's. 8th ed., New York: Mac Graw Hill, 2006. Cap. 110, p. 1523-35.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM at al. Farmacologia: Rang&Dale. 6^a ed., Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. Cap 44, p 638-44.
- Jett DA, Richardson JR. Neurotoxic Pesticides. In: Dobbs MR. Clinical Neurotoxicology. Philadelphia: Saunders, 2009. Cap. 44, p. 491-9.
- Defaix CL, Moignot B, Legros Christian at al. How Does Calcium – Dependent Intracellular Regulation of Voltage-Dependent Sodium Current Increase the Sensitivity to the Oxadiazine Insecticide Indoxacarb Metabolite Decarbomethoxylated JWo62 (DCJW) in Insect Pacemaker Neurons? Pharmacol. 2009; 333 (1): 264-72.
- Wolansky MJ, Gennings C, De Vito MJ at al. Evidence for Dose-Additive Effects of Pyrethroids on Motor Activity in Rats. Environ Health Perspect. 2009; 117: 1563- 70.
- Kamel Freya, Hoppin JA. Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease. Environ H Perspect. 2004; 112 (9): 950-8.

Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice. FA Davis: Philadelphia, 1983.

ANEXOS

Anexo A – Autorização com aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Anexo B – Autorização com aprovação para mudança do Título do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado para os pacientes com diagnóstico definido de Miastenia Grave.

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado para os pacientes do grupo controle.

Anexo A. Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 02 de agosto de 2010.

Of. 357/10-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Luiz Antônio de Lima Resende
Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Luiz,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3633-2010) "**Origem dos auto-anticorpos patogênicos que induzem à Miastenia Grave**" a ser conduzido por Abigail Camargo, orientada por Vossa Senhoria, co-orientada pelo Prof. Dr. Ronaldo Guimarães Fonseca e com o Apoio Técnico de Marcelo Fernando Zeugner Bertotti, recebeu do relator **parecer favorável**, aprovado em reunião de 02/08/2010.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo B. Mudança do Título do projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 10 de janeiro de 2011.

Of. 001/11-CEP

Ilustríssimo Senhor

Prof. Dr. Luiz Antônio de Lima Resende

Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Luiz Antônio,

Informo que nesta data (07/01/2011), foi alterado o título do Projeto "Origem dos auto-anticorpos patogênicos que induzem à Miastenia Grave", para "Estudo de possíveis correlações entre Miastenia Grave e pesticidas em nosso meio", a ser conduzido pela Dr^a. Abigail Camargo, orientada por Vossa Senhoria, aprovado em reunião do CEP de 02/08/2010.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP

Anexo C.Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado para os pacientes com diagnóstico definido de Miastenia Grave.

UNESP - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu
Hospital das Clínicas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Carta Convite

Ao Sr(a) _____ estamos lhe convidando para participar de pesquisa sobre a causa da Miastenia Grave com objetivo de melhorar seu tratamento e sua prevenção. A Miastenia Grave é uma doença que afeta os nervos e os músculos e evolui com fraqueza do corpo e queda das pálpebras, causada por um sistema de auto-agressão. Solicitamos apenas que por aproximadamente quinze minutos nos responda um questionário simples de perguntas e respostas sobre contato antigo ou recente com inseticidas e venenos que nos será muito útil. Seu prontuário médico poderá ser utilizado para complementar informações sobre sua doença.

O Sr(a) tem liberdade de recusar ou retirar este consentimento sem que este cause algum prejuízo para o seu tratamento e para o acompanhamento da sua doença. Garantimos seu sigilo e privacidade.

Uma via deste documento já com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa lhe será entregue.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Pesquisador

Abigail Camargo
Rua Hermínio Sacilotto, 495
Bela Vista - Americana - SP
Fone (19) 3461-4069
e-mail: doutacamargo@ig.com.br

Orientador

Luiz Antonio de Lima Resende
Av. Bons Ares, 625
Recanto Azul - Botucatu - SP
Fone (14) 3815-6680
e-mail: luanlire@hotmail.com

Anexo D.Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado para os pacientes do grupo controle.

UNESP - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu
Hospital das Clínicas

Referente ao Projeto de Pesquisa intitulado: Estudo de possíveis correlações entre Miastenia Grave e exposição crônica a pesticidas em nosso meio.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Carta Convite

Ao Sr(a) _____ estamos lhe convidando para participar de pesquisa sobre a causa da Miastenia Grave com objetivo de melhorar o tratamento e a prevenção desta doença. A Miastenia Grave é uma doença que afeta os nervos e os músculos e evolui com fraqueza do corpo e queda das pálpebras, causada por um sistema de auto-agressão. O Sr(a) participará como grupo controle sendo que o Sr(a) não tem a doença que vamos estudar e será feito este controle apenas para comparação estatística dos dados obtidos. Solicitamos apenas que por aproximadamente quinze minutos nos responda um questionário simples de perguntas e respostas sobre contato antigo ou recente com inseticidas e venenos que nos será muito útil. Seu prontuário médico poderá ser utilizado para complementar informações.

O Sr(a) tem liberdade de recusar ou retirar este consentimento sem que este cause algum prejuízo para o seu tratamento e para o seu acompanhamento. Garantimos seu sigilo e privacidade.

Uma via deste documento já com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa lhe será entregue.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Pesquisador

Abigail Camargo
Rua Hermínio Sacilotto, 495
Bela Vista - Americana - SP
Fone (19) 3461-4069
e-mail: doutacamargo@ig.com.br

Orientador

Luiz Antonio de Lima Resende
Av. Bons Ares, 625
Recanto Azul - Botucatu - SP
Fone (14) 3815-6680
e-mail: luanlire@hotmail.com