

PREVALÊNCIA DO TREMOR ESSENCIAL EM POPULAÇÃO EXPOSTA OCUPACIONALMENTE A AGROTÓXICOS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

PREVALENCE OF ESSENTIAL TREMOR IN OCCUPATIONALLY EXPOSED POPULATION TO PESTICIDES IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO.

Marlos Fábio Alves de Azevedo¹, Ana Cristina Simões Rosa¹, Sergio Rabello Alves¹, Ariane Leites Larentis¹, Maria de Fátima Moreira¹, Lilliane Reis Teixeira¹, Paula Sarcinelli¹, Rita de Cássia Oliveira da Costa Mattos¹, Armando Meyer².

RESUMO

Introdução: O tremor essencial é um dos distúrbios de movimento mais frequentes em adultos. **Objetivo:** Estimar a prevalência de tremor essencial em um grupo de guardas de endemia expostos cronicamente a agrotóxicos, identificar seus municípios de lotação e os principais inseticidas e larvicidas aplicados. **Método:** Estudo transversal descritivo e inferencial com dados obtidos de prontuários médicos dos guardas de endemias oriundos da Fundação Nacional de Saúde (Funasa), que buscaram atendimento no Ambulatório de Neurotoxicologia Ocupacional e Ambiental do Cesteh/Ensp/Fiocruz no período entre agosto/2010 a setembro/2012. **Resultados:** Foram analisados 383 registros. A estimativa da prevalência de tremor essencial foi de 14,4% (IC95%: 10,9 – 17,9). Foram identificados 19 municípios de lotação e 12 princípios ativos aplicados. **Conclusão:** Observou-se elevada prevalência de tremor essencial nesta amostra. Limitações no desenho devem ser consideradas, sendo necessário avaliar seus resultados com cautela.

Palavras-Chave: praguicidas, exposição ocupacional, tremor essencial.

ABSTRACT

Introduction: Essential tremor is one of the most frequent movement disorders in adults. **Objective:** To estimate the prevalence of essential tremor in a group of public pesticide applicators, identify their counties and the main insecticides and larvicides applied. **Method:** This is a descriptive and inferential, transversal analysis performed from the secondary data obtained from medical records of public pesticide applicators originated from Fundação Nacional de Saúde (Funasa), seeking care at Outpatient Clinic of Occupational and Environmental Neurotoxicology from Cesteh/Ensp/Fiocruz between august/2010 and september/2012. **Results:** In our sample, the estimate of the prevalence of essential tremor was 14.4 % (95%CI: 10,9 to 17,9), 19 counties and 12 pesticides applied were identified. **Conclusion:** It was observed a high prevalence of essential tremor, but this result must be treated with caution.

Keywords: pesticides, occupational exposure, essential tremor.

¹Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

²Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Endereço para correspondência: Marlos Fábio Alves de Azevedo. Neurotoxicologia Ocupacional e Ambiental Cesteh/Ensp/Fiocruz – Sala 51. Av. Leopoldo Bulhões, 1480 – Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil – CEP: 21041-210. Tels.: 2598-2840 e 2598-2682
mfaazevedo@ensp.fiocruz.br.

INTRODUÇÃO

O tremor essencial é uma das doenças neurológicas mais diagnosticadas na prática clínica diária. Cunhado por Pietro Buresi em 1874 sua denominação ganhou notoriedade entre os neurologistas a partir da segunda metade do século XX¹. Diagnósticos realizados *a posteriori* também fazem parte da história dessa doença como no caso do escrivão medieval datada do século XIII, mais conhecido como “As mãos tremulantes de Worcester”^{2,3}. O escultor barroco Magnus Berg e o ex-presidente dos Estados Unidos da América John Adams também se incluem nessa lista^{4,5}. Desde então, um amplo espectro de doenças neurológicas primárias e secundárias têm se manifestado inicialmente por este sinal. Tremor essencial benigno familiar foi outra denominação utilizada por décadas e que posteriormente foi substituída por sua designação atual⁶. Fatores como uma possível associação com doença de Parkinson e a ausência de história familiar podem ter influenciado para isso⁷.

Nesse cenário o tremor essencial tem se destacado principalmente por sua extensa variabilidade de prevalência e incidência na população em geral. Alguns estudos observaram em indivíduos a partir dos 40 e 65 anos de idade uma prevalência de 4,0% e 5,5%, respectivamente^{8,9}. Essas taxas variam conforme a população, sexo, idade, etnia, mas em comum diversos estudos observaram maiores taxas com a progressão da idade⁸⁻¹⁰. No Brasil, um estudo realizado em uma cidade do interior de Minas Gerais estimou uma prevalência de 7,4% de tremor essencial¹⁰.

Clinicamente, o tremor essencial deve ser bilateral, podendo ser assimétrico, de predomínio postural ou cinético envolvendo mãos e antebraços de maneira visível e persistente^{11,12}. Tremor cefálico ou de outras partes do corpo podem estar presentes desde que associado ao tremor dos membros superiores e que não haja posturas anormais^{11,12}. Classificado nas formas definido, provável e possível, não obstante ao diagnóstico deve ter um tempo de evolução de cinco e três anos para as duas primeiras apresentações^{11,12}. Sua frequência varia entre 4Hz e 12Hz podendo ser inversamente proporcional a idade¹³. Tende a ter uma evolução arrastada e alterações cognitivas, transtornos de humor e da marcha podem estar associadas⁶. A espectroscopia cerebelar por ressonância magnética (RM), a tomografia por emissão de pósitrons (PET-Scan) e a ultrasonografia transcraniana podem ser úteis para o diagnóstico diferencial com outras patologias¹⁴. Apesar da eletroencefalografia (ENMG) e o acelerômetro serem mais

específicos para a quantificação do tremor, o diagnóstico do tremor essencial ainda continua a ser eminentemente clínico e sua classificação clínica permanece em constante discussão^{7,14}. A presença de história familiar faz parte da anamnese direcionada para os portadores desta doença. Também tem apresentado importante variabilidade sendo estimada entre 20% a 80% conforme o estudo¹⁵. Contudo, a biologia molecular tem feito importantes avanços para a compreensão desta ligação entre gerações. A detecção de uma variação do gene LINGO1 tem sido associada ao tremor essencial em estudos realizados em diversos países^{15,16}. Mesmo com esses avanços ainda permanece em aberto um determinante genético responsável pela doença^{15,16}.

Inúmeros fatores ambientais e ocupacionais podem estar associados ao tremor e alguns destes potencialmente associados ao tremor essencial^{17,18}. Indivíduos expostos cronicamente a alcaloides beta-carbolínicos (harmane e harmine) e chumbo apresentaram um aumento da razão de chances para a doença^{17,18}. Agrotóxicos dos grupos químicos organoclorado, organofosforado e piretroide são associados ao tremor há pelo menos cinco décadas¹⁹⁻²⁴. Inúmeros sistemas podem ser acometidos pela exposição crônica a agrotóxicos, destacando-se o sistema nervoso central e periférico, dermatológico, hematológico, respiratório, imunológico, entre outros. Reações alérgicas, infertilidade, malformações congênitas, genotoxicidade e câncer também são descritos. É possível que o sistema nervoso central e periférico seja um dos mais seriamente comprometidos em indivíduos expostos cronicamente a agrotóxicos. Doença de Alzheimer, parkinsonismo, tremor essencial, neuropatia periférica e esclerose lateral amiotrófica são doenças neurológicas que podem estar associadas a esta exposição³⁰⁻³⁴.

O estudo da relação entre a exposição crônica e em baixas doses de agrotóxicos e seus efeitos sistêmicos é um grande desafio. A intoxicação crônica caracteriza-se por surgimento de doença tardia, após meses ou anos de exposição pequena ou moderada a produtos tóxicos ou a múltiplos produtos podendo acarretar danos irreversíveis. Essas intoxicações não são o reflexo de uma relação simples entre o produto e a pessoa exposta. Vários fatores participam na sua determinação, entre eles: a exposição ocupacional, a utilização de equipamentos de proteção individual e coletiva, a co-exposição a outros agentes tóxicos (sinergismo), a susceptibilidade genética, a idade, o sexo, os aspectos nutricionais e comportamentais, entre outros.

A Organização Internacional do Trabalho (OIT) estima que os agrotóxicos causem anualmente 70 mil intoxicações agudas e crônicas que evoluem para óbito e pelo menos 7 milhões de doenças agudas e crônicas não-fatais²⁵. O Anuário da Saúde do Trabalhador de 2015 publicado pelo Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Econômicos - DIEESE apontou que trabalhadores do setor agropecuário ocupam o segundo lugar em número de notificações de acidentes de trabalho graves no Brasil²⁶. Em 2015, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (Sinan/MS) registrou 7.171 casos de intoxicação exógena por agrotóxicos de uso agrícola e/ou uso doméstico, produtos veterinários e raticidas²⁷. Além disso, entre 2007 a 2015 evidenciou-se que a taxa de notificação de intoxicação exógena ocupacional por agrotóxicos de uso na saúde pública permaneceu no primeiro lugar na maior parte do período²⁸.

Os guardas de endemias são trabalhadores que atuam no controle de vetores urbanos (saúde pública) estando expostos ocupacionalmente a agrotóxicos. Aplicam inseticidas/larvicidas durante as visitas domiciliares, em pontos estratégicos como cemitérios, ferros velhos, barracarias e em logradouros públicos. Como instrumentos de trabalho utilizam dosadores, bombas manuais e motorizadas, carros fumacês, entre outros.

O estado do Rio de Janeiro possui uma população estimada de 16.635.996 milhões de habitantes e 92 municípios que se distribuem em seis mesorregiões: Baixadas, Centro Fluminense, Metropolitana do Rio de Janeiro, Noroeste Fluminense, Norte Fluminense, Sul Fluminense²⁹.

Segundo dados dos três principais sindicatos da categoria estima-se que no estado do Rio de Janeiro estejam sindicalizados aproximadamente 16.000 guardas de endemia.

A escassez de estudos clínico-epidemiológicos avaliando a relação entre doenças neurológicas e a exposição crônica a agrotóxicos dificulta o seu entendimento. Neste contexto o objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de tremor essencial, identificar os municípios de lotação e os princípios ativos aplicados em um grupo de guardas de endemias do estado do Rio de Janeiro expostos cronicamente a agrotóxicos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo e inferencial, realizado a partir da análise de dados secundários obtidos de 442 prontuários médicos dos guardas de endemias oriundos da Fundação Nacional de Saúde (Funasa), que buscaram atendimento no Ambulatório de Neurotoxicologia Ocupacional e Ambiental do Cesteh/Ensp/Fiocruz no período entre agosto/2010 a setembro/2012.

Os critérios de inclusão para a seleção dos prontuários foram guardas de endemias com exposição crônica a agrotóxicos. Foram excluídos 59 prontuários da amostra devido à doença neurológica previamente à exposição, causas secundárias que pudessem estar associadas ao desfecho de interesse (endócrina, metabólica, infecciosa, carencial, adicção, medicamentosa), internação hospitalar decorrente de intoxicação aguda ou por não ter concluído o protocolo de avaliação (Figura 1).

O instrumento utilizado foi um questionário con-

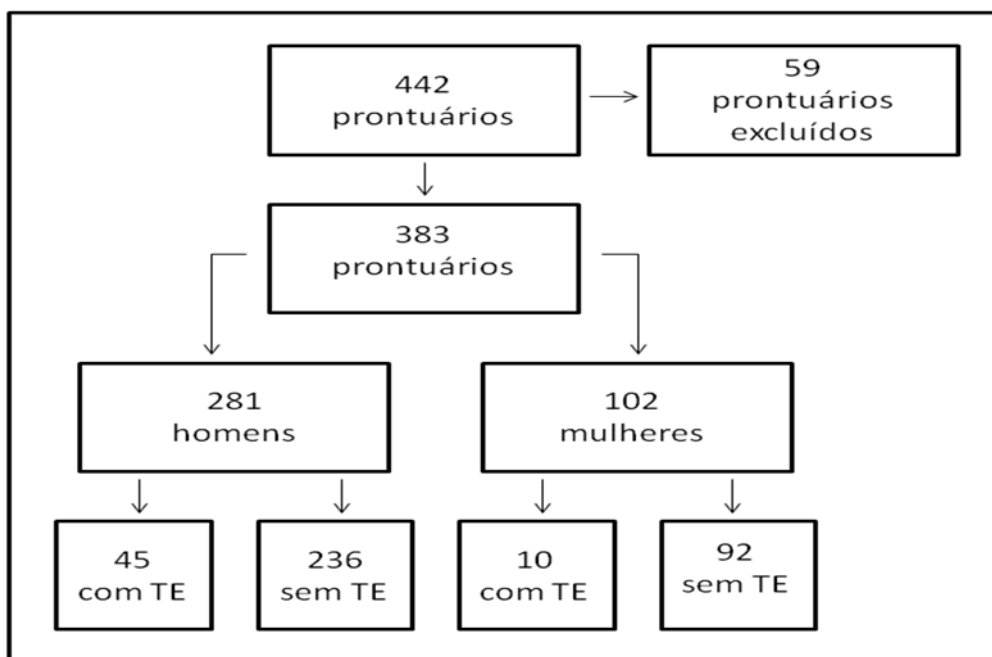


Figura 1: Fluxo de seleção de prontuários para o estudo de prevalência

tendo variáveis referentes aos aspectos demográfico, clínico, ocupacional e toxicológico. O protocolo de avaliação constituiu-se da aplicação do questionário e rotina laboratorial a fim de descartar doenças endócrinas, metabólicas, infecciosas, autoimunes e deficiências nutricionais que contribuíssem para o desfecho clínico. Os trabalhadores portadores de tremor essencial foram submetidos à tomografia computadorizada de crânio e quando necessário a exames neurofisiológicos a fim realizar outros diagnósticos diferenciais.

O diagnóstico de tremor essencial baseou-se nos critérios clínicos estabelecidos pelo Consenso da *Movement Disorder Society on Tremor* de 1997¹¹. Foi realizado o cálculo do intervalo de confiança de 95% para as prevalências encontradas. Esse estudo foi aprovado em 31/10/2013 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – CEP/Ensp com parecer de número 440.972.

RESULTADOS

Dos 383 prontuários remanescentes observou-se entre os guardas de endemias uma prevalência de 14,4% (IC95% 10,9 – 17,9) de tremor essencial. A prevalência do tremor essencial entre homens foi 16% (IC95% 11,7 – 20,3) e entre mulheres 9,8% (IC95% 4 – 15,6) (Tabela 1). Foram identificados 19 municípios de lotação, que foram: Angra dos Reis, Armação de Búzios, Belford Roxo, Campos dos Goytacazes, Duque de Caxias, Itaboraí, Japeri, Macaé, Mangaratiba, Nilópolis, Niterói, Maricá, Nova Iguaçu, Queimados, Rio de Janeiro, São Gonçalo, São João de Meriti, Seropédica e Volta Redonda. Organoclorado, organofosforado, piretroide, biológico e a benzoilureia foram os grupos químicos citados, tendo sido relatado a aplicação dos seguintes inseticidas/larvicidas: diclorodifeniltricloroetano (DDT), hexacloro benzeno (BHC), malation, fenitroton, temefós, cipermetrina, alfacipermetri-

na, deltametrina, lambda-cialotrina, *Bacillus thuringiensis israelensis* (BTI), diflubenzuron e novaluron.

DISCUSSÃO

O tremor essencial é o distúrbio do movimento mais frequente em adultos. Sabe-se que a prevalência do tremor essencial pode variar conforme o sexo, cor, etnia e tende a aumentar com a idade. Foi observada uma prevalência bruta de tremor essencial 3,6 e 2,6 vezes maior do que quando comparada a populações não expostas ocupacionalmente a agrotóxicos com idade a partir de 40 e 65 anos, respectivamente^{8,9}. Mesmo considerando possíveis limitações em nosso estudo chama a atenção pela elevada prevalência para a faixa etária da amostra. Em estudo publicado pela *American Health Study* (AHS) sobre a saúde dos agricultores, utilizando-se um questionário autoaplicado, a prevalência do tremor foi de 5% naquela população³⁵. Foi um estudo que analisou sinais e sintomas e não o tremor essencial, além de ter sido utilizado um questionário autoaplicado o que poderia subestimar seus resultados. Fatores relacionados à dose de exposição como frequência de aplicação, intensidade, duração, equipamentos de proteção individual (EPI) e décadas de exposição direta ou indireta a agrotóxicos, talvez possam ter contribuído para essa elevada prevalência. Paradoxalmente, a doença de Parkinson possui evidências científicas mais consistentes associada ao agrotóxico^{36,37}. Alguns estudos relatam em pacientes portadores de tremor essencial um risco quatro vezes maior para a doença quando comparados àqueles sem qualquer tipo de tremor³⁸. Diferenças de evolução clínica, anatomopatológica e genética são marcantes, mas é possível a sua coexistência, o que frequentemente torna desafiador o seu diagnóstico³⁹.

Entre 2010 e 2012 foram avaliados aproximadamente três por cento da população estimada de guardas de endemias sindicalizados no estado do Rio de Janeiro.

Tabela 1. Prevalência de tremor essencial nos guardas de endemias segundo sexo e idade

Faixa etária (anos)	Masculino		Feminino		Total	
	No. de pacientes	Prevalência (IC95%)	No. de pacientes	Prevalência (IC95%)	No. de pacientes	Prevalência (IC95%)
40 - 45	12	12,4 (5,8 – 19)	2	4,8 (1,7 – 11,3)	14	10,1 (5,1 – 15,1)
46 - 50	11	12,4 (5,6 – 19,2)	3	10,3 (0,8 – 21,4)	14	11,7 (5,9 – 17,5)
≥ 51	22	23,2 (14,7 – 31,7)	5	16,1 (3,2 – 29)	27	21,4 (14,2 – 28,6)
Total:	45	16 (11,7 – 20,3)	10	9,8 (4 – 15,6)	55	14,4 (10,9 – 17,9)

IC95%: intervalo de confiança

Mesmo assim, a prevalência de tremor essencial nestes trabalhadores chama atenção. Principalmente por tratar-se de doença que pode impor limitações físicas e/ou psíquicas importantes. Um estudo transversal com um pequeno N amostral ocasionando uma possível superestimação dos resultados deve ser considerado. Também a ausência de comparabilidade da prevalência de tremor essencial entre outros grupos expostos ocupacionalmente a agrotóxicos foram limitações importantes deste estudo.

Erro no diagnóstico do tremor essencial pode variar entre 37% a 50% dos casos⁴⁰. É importante salientar que alguns dos principais diagnósticos diferencias com tremor essencial são a doença de Parkinson, distonia, tremor fisiológico exacerbado, tremor psicogênico, tremor induzido por drogas e o tremor tóxico⁴⁰. Todos possuem critérios diagnósticos bem definidos, contudo considerando a exposição crônica da população a agrotóxicos fazem-se necessárias algumas considerações sobre as duas últimas condições. Usualmente, os quadros de tremor induzido por droga ou medicamento tende a desaparecer com a retirada do agente, e quanto à intoxicação aguda por agrotóxicos costuma ser grave e pode deixar sequela residual. Nenhuma das duas condições foi observada nessa amostra.

Sob a insígnia de “essencial” o código internacional de doenças (CID X) relaciona doenças como a trombocitemia essencial (hemorrágica), trombocitose essencial, deficiência de ácido graxo essencial, tremor essencial, hipertensão essencial (primária) e a hipertensão essencial pré-existente complicando a gravidez, o parto e o puerpério⁴¹. Outros estudos ainda acrescentam a anisocoria essencial e a mioclonia essencial¹. A constante transformação de sua classificação clínica incluindo uma vasta fenomenologia do tremor incluindo aspectos motores e não motores, a elevada extensão de sua prevalência, a falta de consenso em seus aspectos patológicos e de seu prognóstico a longo prazo, em especial, a possibilidade de associação com doença de Parkinson, doença de Alzheimer e paralisia supranuclear progressiva, faz com que atualizações frequentes sobre o tema sejam necessárias^{40,42}. Independente de possíveis aspectos semânticos e epistemológicos nosso estudo abre uma discussão sobre a influência do ambiente e do trabalho no aparecimento das doenças neurológicas.

A elevada prevalência e a precocidade do início de instalação do tremor essencial encontradas nessa população são critérios que favorecem o raciocínio da possibilidade de doença relacionada ao trabalho⁴³. O Manual de Doenças Ocupacionais do Ministério da Saúde, capítulo

11 - doenças neurológicas relacionadas ao trabalho classifica o tremor como *outras formas especificadas de tremor* (CID 10 - G25.2)⁴⁴. Trabalhadores expostos ocupacionalmente ao mercúrio e seus compostos, brometo de metila, clordecone e o tetracloroetano excluídas outras causas não-ocupacionais podem apresentar tremor essencial devendo ser considerado doença relacionada ao trabalho do Grupo I da Classificação de Schilling⁴⁴. Necessita de afastamento da atividade nos casos de exposição persistente e há a obrigatoriedade de emissão do comunicado de acidente de trabalho (CAT) e notificação dos sistemas de informação em saúde (SINAN)⁴⁴. Essas condições já previstas no âmbito ocupacional para metais e solventes orgânicos reforçam a importância do aprofundamento dos estudos na relação entre agrotóxicos e tremor essencial.

CONCLUSÃO

Foi observada neste estudo uma elevada prevalência de tremor essencial. Novos estudos são necessários a fim de estimar a prevalência desta doença em populações expostas ocupacionalmente a agrotóxicos, contribuindo para uma melhor compreensão do fenômeno, e, consequentemente, a melhoria das políticas públicas de vigilância em saúde voltada para esses trabalhadores.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P. Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. *Neurol* 2008;9:856-9.
- Thorpe DE, Alty JE. What type of tremor did the medieval 'Tremulous Hand of Worcester' have? *Brain* 2015;138:3123-7.
- Elan D. Louis. Essential tremor in 'The tremulous hand of Worcester': additional comments. *Brain* 2016;139:1-2.
- Stien, R. Magnus Berg - the sculptor with the "strong trembling hands". A contribution to the history of essential tremor. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997;117(30):4415-7.
- Louis ED, Kavanagh, P. John Adam's essential tremor. *Mov Disord* 2005;20(12):1537-42.
- Louis ED, Okun MS. It is time to remove the 'benign' from the essential tremor label. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:516-20.
- Yahr, M. D.; Orosz, D.; Purohit, D. P. Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:225-31.
- Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, Kaleagasi H, Un S, Louis, ED. Prevalence of essential tremor Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurol* 2003;61:1804-6.
- Louis ED, Thawani SP, Andrews HF. Prevalence of Essential tremor in a Multiethnic, Community-Based Study in Northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiol* 2009;32:208-14.
- Barbosa MT, Caramelli P, Cunningham MCQ, Maia DP, Lima-Costa MFF, Cardoso F. Prevalence and Clinical Classification of Tremor in Elderly - A Community-Based Survey in Brazil. *Mov Disord* 2013;28:640-6.

11. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor: Ad Hoc scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13(3):2-23.
12. Elble, RJ. Viewpoint report from a U.S. Conference on Essential Tremor. *Mov Disord* 2006;21(12):2052-61.
13. Louis, ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100-10.
14. Hess CW, Pullman SL. Tremor: clinical phenomenology and assessment techniques. *Tremor Other Hyperkinet Movements*, 2012. Disponível em: <<http://tremorjournal.org/article/view/65>>. Acesso em: 27 jan. 2014.
15. Clark LN et al. Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population. *Eur J Hum Genet - Nature* 2010;18:838-43.
16. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, Agúndez JAG. Update on genetics of essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2013;128:359-71.
17. Louis ED. Environmental Epidemiology of Essential Tremor. *Neuroepidemiol* 2008;31:139-49.
18. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;268:157-77.
19. Faff J, Borkowska G, Bak W. Therapeutic effects of some cholinolytics in organophosphate intoxications. *Arch Toxicol* 1976;36:139-46.
20. Verschoyle RD, Aldridge WN. Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. *Arch Toxicol* 1980;45:325-29.
21. Tilson HA, Hong JS, Mactutus CF. Effects of 5,5-diphenylhydantoin (phenytoin) on neurobehavioral toxicity of organochlorine insecticides and permethrin. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:285-9.
22. Gershon S, Shaw FH. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet* 1961;1:1371-74.
23. Taylor, J. R. et al. Chlordecone intoxication in man, I. Clinical observations. *Neurology* 1978;28:626-30.
24. Miyamoto, J. et al. Pyrethroids, nerve poisons: how their risks to human health should be assessed. *Toxicol Lett* 1995;82-83:933-40.
25. ILO. International Labor Organization. World Day for Safety and Health at Work: A Background Paper. In: Focus Programme on SafeWork. International Labour Office, The World Health Organization, Geneva; 2005.
26. BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Agrário. Estatísticas do meio rural 2010-2011. Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos. Núcleo de Estudos Agrários e Desenvolvimento Rural. 4.ed. São Paulo: DIEESE; NEAD; MDA, 2011. Disponível em: <https://www.dieese.org.br/anuario/2016/Anuario_Saude_Trabalhador.pdf>. Acesso em: 15 já. 2017.
27. SINITOX. Sistema Nacional de Informações Toxicológicas. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?tpl=home>. Acesso em: 11 jan. 2017.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29892176&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defectohtm.exe?sinanet/cnv/Intox>>. Acesso em: 17 jan 2017.
29. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=rj>>. Acesso em: 01 abr. 2015.
30. Jiménez-Jiménez FJ, Toledo-Heras M, Alonso-Navarro H, Ayuso-Peralta L, Arévalo-Serrano J, Ballesteros-Barranco A, Puertas I, Jabbour-Wadih T, Barcenilla B. Environmental Risk Factors for Essential Tremor. *Eur Neurol* 2007;58:106-13.
31. Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(5):558-61.
32. Lee DH, Jacobs DR, Steffes M. Association of organochlorine pesticides with peripheral neuropathy in patients with diabetes or impaired fasting glucose. *Diabetes* 2008;57(11):3108-11.
33. Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyytinen J, Reunanen A, Laden F, Altshul L, Ascherio A. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010;74(13):1055-61.
34. Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA. Cache County Study Investigators. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology* 2010;74(19):1524-30.
35. Kamel F, Engel LS, Gladen BC, Hoppin JA, Alavanja MCR, Sandler DP. Neurologic Symptoms in Licensed Private Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005;113:877-82.
36. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26(S1):1-58.
37. Kamel F, Tanner CM, Umbach DM, Hoppin JA, Alavanja MCR, Blair A, Comyns K, Goldman SM, Korell M, Langston JW, Ross GW, Sandler DP. Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:364-74.
38. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:423-5.
39. Zimprich A. Genetics of Parkinson's disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2011;24:318-23.
40. Espay AJ, Lang AE, Erro R, Merola A, Fasano A, Berardelli A, Bhatia KP. Essential Pitfalls in "Essential" Tremor. *Mov Disord* 2017;00:00. Published online 00 Month 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.26919.
41. Organização Mundial de Saúde. Organização Panamericana de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Décima Revisão. Volume 1. 8a. ed - São Paulo - 2000. 1191pp.
42. Louis ED. 'Essential Tremor' or 'the Essential Tremors': Is This One Disease or a Family of Diseases? *Neuroepidemiol* 2014;42:81-9.
43. Buschinelli, JT. Manual de orientação sobre controle médico ocupacional da exposição a substâncias químicas. [texto] / José Tarcísio Buschinelli. - São Paulo: Fundacentro, 2014. 88 pp.
44. BRASIL. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde no Brasil. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. 2001. 580pp. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/manuais_seguranca%20e%20saude%20no%20trabalho/Saudedotrabalhador.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2012.