



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)**

**ESTUDOS SOBRE O USO DE AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE
CRISÓPOLIS – BAHIA: utilização, comercialização e possíveis
impactos em biomarcadores**

JACIARA PINHEIRO DE SOUZA

**SALVADOR-BA
2022**

ESTUDOS SOBRE O USO DE AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA: utilização, comercialização e possíveis impactos em biomarcadores

JACIARA PINHEIRO DE SOUZA

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. André Lacerda Braga Teles

Linha de Pesquisa: Avaliação de fármacos, biomarcadores, produtos naturais e sintéticos.

**SALVADOR-BA
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA
Biblioteca Professor **Edivaldo Machado Boaventura** - UNEB – Campus I

S729

Souza, Jaciara Pinheiro de

Estudos sobre o uso de agrotóxicos no município de Crisópolis – Bahia: utilização, comercialização e possíveis impactos em biomarcadores / Jaciara Pinheiro de Souza. – Salvador, 2022.
113 f.

Orientador: Drº André Lacerda Braga Teles.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado da Bahia. Departamento Ciências da Vida. Campus I. Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, 2022.

Contém referências, anexos, apêndices.

1. Produtos químicos agrícolas - Toxicologia. 2. Trabalhadores rurais – Saúde e higiene. 3. Produtos químicos agrícolas – Aspecto da saúde. 4. Produtos químicos agrícolas – Aplicação – Crisópolis (BA). I. Teles, André Lacerda Braga. II. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. III. Título.

CDD: 692.95

FOLHA DE APROVAÇÃO
"ESTUDOS SOBRE O USO DE AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS -
BAHIA"

JACIARA PINHEIRO DE SOUZA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 8 de fevereiro de 2022, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:



Professor(a) Dr.(a) ANDRE LACERDA BRAGA TELES
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Universidade Estadual de Feira de Santana



Professor(a) Dr.(a) HEMERSON IURY FERREIRA MAGALHÃES
Universidade Federal da Paraíba - UFPB
Doutorado em Farmacologia
Universidade Federal do Ceará



Professor(a) Dr.(a) LIZ OLIVEIRA DOS SANTOS
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - UFRB
Doutorado em Química
Universidade Federal da Bahia

"[...] meu papel no mundo não é só o de quem constata o que ocorre, mas também o de quem intervém como sujeito de ocorrências. [...]. No mundo da História, da cultura, da política, constato não para me adaptar, mas para mudar."

Paulo Freire

AGRADECIMENTOS

Aos meus Pais, Antônio Pinheiro e Maria Jeosilda Pinheiro, pelos passos apoiados na infância, os conselhos proferidos na adolescência e os ensinamentos de toda uma vida. Aos meus irmãos, sobrinhos e cunhados que estiveram ao meu lado, e que sempre entenderam que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente!

Ao grupo de pesquisadores que foram até Crisópolis-Ba, minha terrinha, para realizar pesquisas com agrotóxicos. Em particular, gostaria de agradecer a Murilo Porto por acreditar no meu potencial e por, inúmeras vezes, aplacar minhas angústias.

Ao meu orientador, Professor Dr. André Lacerda Braga Teles, pelo apoio e dedicação num momento tão importante da minha formação como mestre.

À UNEB, um horizonte que oportunizou transformar a arte de um sonho em realidade.

Aos professores do PPGFARMA que transcenderam o profissionalismo, contribuindo para construção deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas acadêmicos, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Com vocês, as pausas, entre um parágrafo e outro, melhoraram tudo o que tenho produzido na vida. Em especial Allan, Cinara, Emile, Jeferson, Luciano e Maria de Fátima.

Aos professores Dr. Cleber Cremonese, Dr. Hemerson Yuri Ferreira Magalhães e Dr^a Aníbal Freitas Junior, por contribuírem na construção dessa pesquisa.

Aos amigos da UPA de Palame pela motivação e apoio.

Aos agricultores participantes do estudo, por sua confiança e recepção tão amistosa.

Por fim, o meu agradecimento a todos que contribuíram de alguma maneira para a realização dessa pesquisa!

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA.....	16
1.1	Problemática.....	19
2.0	OBJETIVOS.....	20
2.1	Objetivo Geral.....	20
2.2	Objetivos Específicos.....	20
3.0	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
3.1	Agrotóxicos: Aspectos Históricos, Conceituais e Classificatórios.....	21
3.1.1	<i>Agrotóxico: Agricultura e a origem.....</i>	<i>21</i>
3.1.2	<i>Agrotóxicos: conceito.....</i>	<i>23</i>
3.1.3	Utilização dos agrotóxicos no Brasil.....	24
3.1.4	<i>Classificações dos agrotóxicos.....</i>	<i>26</i>
3.2	Toxicologia dos Agrotóxicos.....	29
3.2.1	<i>Inseticidas.....</i>	<i>30</i>
3.2.1.1	<i>Organoclorados.....</i>	<i>30</i>
3.2.1.2	<i>Piretroides.....</i>	<i>31</i>
3.2.1.3	<i>Organofosforados E Carbamatos: Agrotóxicos Inibidores Da Acetilcolinesterase.....</i>	<i>32</i>
3.2.1.4	<i>Sulfonamida Fluoroalifática.....</i>	<i>36</i>
3.2.2	<i>Agrotóxicos Herbicidas.....</i>	<i>37</i>
3.2.2.1	<i>Glicinas Substituídas.....</i>	<i>37</i>
3.2.2.2	<i>Ácido Ariloxialcanóico.....</i>	<i>38</i>
3.2.2.3	<i>Triazinas.....</i>	<i>39</i>
3.2.3	<i>Fungicidas.....</i>	<i>40</i>
3.2.3	<i>Derivados Dos Azóis: Ditiocarbamatos.....</i>	<i>41</i>
3.3	Biomarcadores De Exposição A Agrotóxicos.....	41
3.3.1	Agrotóxico: Impacto Sobre Sistema Endócrino.....	41
3.3.1.1	<i>Desreguladores Endócrinos.....</i>	<i>41</i>
3.3.1.2	<i>Efeitos dos agrotóxicos no sistema endócrino.....</i>	<i>44</i>

3.3.1.3	<i>Exposição a Agrotóxicos a Níveis de Hormônios Reprodutivos.....</i>	46
3.3.2	Enzimas Colinesterases.....	50
3.3.2.1	<i>Fisiologia das Colinesterases.....</i>	50
3.3.2.2	<i>Diagnóstico Clínico e Laboratorial das Intoxicações por Inibidores de Colinesterase.....</i>	53
3.3.2.2.1	<i>Diagnóstico Clínico.....</i>	53
3.3.2.2.2	Diagnóstico Laboratorial.....	53
3.3.2.2.3	Exames Gerais.....	54
4.0	METODOLOGIA GERAL.....	56
5.0	ESTUDO 1.....	57
6.0	ESTUDO 2.....	87
7.0	ESTUDO 3.....	113

APÊNDICES

APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS- ESTUDO 1

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DE PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA MEDIANTE RESPOSTAS AO QUESTIONÁRIO - ESTUDO 1

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DO RESPONSÁVEL PELO MENOR- ESTUDO 1

APÊNDICE D - TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR- ESTUDO 1

APÊNDICE E – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADO INSTRUMENTODE COLETA DE DADO- SAÚDE REPRODUTIVA- ESTUDO 2

APÊNDICE F- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DE PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA MEDIANTE FORNECIMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO PARA ANÁLISES LABORATÓRIAS- ESTUDO 2

APÊNDICE G – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS COMERCIANTES DE AGROTÓXICOS- ESTUDO 3

APÊNDICE H - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DE PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA PARA COMERCIANTES DE AGROTÓXICOS MEDIANTE RESPOSTAS AO FORMULÁRIO-ESTUDO 3

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO

ANEXO C- CAPÍTULO PUBLICADO

LISTA DE ABREVIATURAS

ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
Acetil-coa	Acetilcoezima A
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ACS's	Agentes Comunitários de Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BA	Bahia
BChE	Butirilcolinesterase
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Conselho de Ensino e Pesquisa
CEP	Código de Endereçamento Postal
CEREST	Centro de Referência em Saúde do Trabalhador
CESAT	Centro Estadual de Referência em Saúde do Trabalhador
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COREN	Conselho Regional de Enfermagem
COVAP	Coordenação de Vigilância de Ambientes e Processos de Trabalho
COVID19	Doença do Coronavírus
CPF	Cadastro de Pessoas Físicas
DCNT's	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Departamento de Ciências da Vida
DDT	Dicloro-Difenil-Tricloroetano
DF	Distrito Federal
DIVAST	Diretoria de Vigilância e Atenção à Saúde do Trabalhador
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Dr	Doutor
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
FISPQ	Informações de Segurança de Produtos Químicos
FSH	Hormônio Folículo Estimulante

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INPEV	Instituto Nacional Processamento Embalagens
Kg	Quilograma
LH	Hormônio Luteinizante
M1	Receptor Muscarínicos Um
M2	Receptor Muscarínicos Dois
M3	Receptor Muscarínicos Três
M4	Receptor Muscarínicos Quatro
MG	Minas Gerais
mg/Kg	Miligramas por Kilo
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
Ng/mL	Nanogramas por mililitro
nº	Número
OIT	Organização Internacional do Trabalho
OMS	Organização Mundial de Saúde
OP	Organosfosforados
pg/mL	Picograma por Mililitro
PPGFarma	Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
PROF	Professor
Qb	Membrana dos Plastoquinona
RENAST	Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador
RENAST	Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador
SHBG	Globulina ligadora dos Hormônios Sexuais
RL	Radicais Livres
RG	Registro Geral
s/n	Sem número

SESAB	Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
SESAU	Serviços Vinculados a Secretaria de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
STATA	Statistics/Data Analysis
SUS	Sistema Único de Saúde
SUVISA	Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
u/L	Unidade por Litro
UNEB	Universidade do Estado da Bahia

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Principais categorias de agrotóxicos conforme finalidade e grupo químico.....	28
Quadro 2-	Classificação quanto aos danos e risco à saúde do trabalhador.....	30
Quadro 3-	Classificação relativa ao potencial de periculosidade ambiental.....	30
Quadro 4-	Classificação da gravidade da intoxicação por IChE de acordo com o quadro clínico.....	36
Quadro 5-	Principais agrotóxicos organizados por classe química, potencialmente desreguladores endócrinos.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Número de novos registros de agrotóxicos no Brasil por ano (2005 - 2019).....	26
Gráfico 2-	Consumo de pesticidas no Brasil entre 2009-2017	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Sinapse colinérgica na ausência e na presença de um IChE.....	33
Figura 2-	Disfunções endócrinas: a) resposta normal; b) efeito agonista; c) efeito antagonista.....	43
Figura 3-	Mecanismo de <i>feedback</i> negativo na regulação hormonal masculina..	47
Figura 4-	Localização geográfica do município de Crisópolis no mapa do estado da Bahia.....	62

LISTA DE TABELAS

ESTUDO 1

Tabela 1-	Características sociodemográficas do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$	65
Tabela 2-	Características dos hábitos do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$	68
Tabela 3-	Características do trabalho agrícola com uso de agrotóxicos dos trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba (N=70).....	70
Tabela 4-	Classificações dos agrotóxicos utilizados por trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba, 2020-2021 (N=70).....	72
Tabela 5-	Aspectos relacionados a compra, armazenamento de agrotóxicos e descarte das suas embalagens, Crisópolis-BA, Brasil, 2020-2021 (N=70).....	74
Tabela 6-	Características do uso dos equipamentos de proteção individual pelos trabalhadores rurais, Crisópolis – Ba, Brasil, 2020-2021 (N=70).....	77
Tabela 7-	Antecedentes obstétricos do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$	79
Tabela 8-	Comorbidades dos trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$	81

Tabela 9-	Sinais e sintomas autorreferidos do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$	84
------------------	--	----

ESTUDO 2

Tabela 1-	Características sociodemográficas do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$	95
Tabela 2-	Características do trabalho agrícola com uso de agrotóxicos dos trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba (N=30).....	98
Tabela 3-	Sinais e sintomas autorreferidos do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$	100
Tabela 4-	Biomarcadores do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$	102
Tabela 5-	Análise de regressão logística multivariada para os níveis da AChe e hormônios reprodutivos dos trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba, Brasil, 2020-2022 (N=30).....	110

ESTUDO 3

Tabela 1 -	Tempo (anos) e legalidade para comercialização de agrotóxicos, Crisópolis-Ba, Brasil, 2020-2021 (N=2).....	118
Tabela 2-	Principais agrotóxicos comercializados em Crisópolis-Ba no ano de 2021 pelos estabelecimentos comerciais pesquisados (N=2),	

	ordenados por volume de vendas.....	119
Tabela 3 -	Vendas de agrotóxico sob prescrição e recolhimento das embalagens vazias no comércio de Crisópolis-Ba, Brasil, 2021(N=2).....	122
Tabela 4-	Tipos de orientações técnicas realizadas pelas empresas de venda de agrotóxicos aos trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba, Brasil, 2021(N=2).....	123
Tabela 5-	Parâmetros de adequação dos estabelecimentos comerciais no espaço específico para armazenamento dos agrotóxicos, Crisópolis-Ba, Brasil, 2020 (N=2).....	124

RESUMO

SOUZA, J. P. **Estudos sobre o uso de agrotóxicos no município de Crisópolis - Bahia** (Dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2021; 175p.

Introdução: A ampla utilização de agrotóxicos no Brasil acende o alerta acerca da exposição ocupacional a esses produtos por trabalhadores rurais. Um cenário preocupante de utilização desses produtos de forma inadequada é retratado em estudos anteriores no município de Crisópolis-BA, evidenciando a necessidade de investigar o impacto dessa situação na saúde dessa população. **Objetivos:** caracterizar a exposição a agrotóxicos por trabalhadores rurais do município de Crisópolis-BA, suas possíveis implicações na saúde dessa população e os possíveis fatores determinantes para tal. **Metodologia:** três estudos transversais foram conduzidos. No primeiro estudo, um questionário semiestruturado foi aplicado a indivíduos residentes no município, sendo 70 trabalhadores rurais em contato com agrotóxicos (grupo exposto) e 70 trabalhadores da zona urbana sem contato laboral com essas substâncias (controle). No segundo estudo, partiu-se para o doseamento de hormônios sexuais (testosterona total: LH e FSH) e atividade da acetilcolinesterase em 60 sujeitos do primeiro estudo (30 expostos / 30 controle). Estudo três: aplicação de questionário às empresas de comercialização de produtos agrotóxicos do município. **Resultados:** No primeiro estudo, o grupo exposto apresentou nível de escolaridade predominante no ensino fundamental incompleto (37,1% dos participantes), enquanto o grupo controle em nível superior completo (55,7%). Os agrotóxicos mais utilizados foram as iscas formicidas granuladas (83%), seguido da associação de 2,4-D e picloram (78,5%), produto classe tóxica I (extremamente tóxico). Quanto a fatores de segurança, 76% dos entrevistados não recebiam orientações no momento da aquisição de agrotóxicos, 77% não leem a bula dos produtos e 74% armazenam esses produtos em locais inapropriados. Nenhum dos participantes utiliza o receituário agrônomo como parâmetro de dosagem para aplicação, tampouco utiliza EPIs de forma adequada e apenas 16% descartavam da maneira correta as embalagens dos produtos. No segundo estudo, observou-se diferença estatística entre os valores encontrados nos grupos exposto e controle para a AChE ($p < 0.01$), LH ($p 0.03$) e testosterona ($p 0.01$), os dois últimos dados sugerem que tais alterações pode vir a afetar a saúde reprodutiva dessa população no futuro se nada for feito. Além disso, a redução da atividade da enzima acetilcolinesterase eritrocitária desses indivíduos, corroborando vários sinais e sintomas autorreferidos por esses trabalhadores rurais, dá fortes indícios de intoxicação por exposição laboral a agrotóxicos. O terceiro estudo desmocha tendência de vendas da associação dos ativos 2,4-D e picloram, extremamente tóxica, sendo motivo de preocupação. Verificou-se ainda a falta de conhecimento dos vendedores acerca do uso seguro dos agrotóxicos, o que implica em maior risco de exposição do usuário e demais envolvidos. **Considerações finais:** Os dados demonstram uso inadequado de agrotóxicos e alterações nos níveis de hormônios de indivíduos como consequências da exposição inadequada a esses produtos. Faz-se necessária fiscalização e intervenção junto à comunidade e aos estabelecimentos comerciais para evitar exposição da população por esses produtos.

Palavras-chave: Agrotóxicos; Trabalhadores rurais; Biomarcadores

ABSTRACT

SOUZA, J. P. **Estudos sobre o uso de agrotóxicos no município de Crisópolis - Bahia (Dissertação)**. Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2021; 175p.

Introduction: The wide use of pesticides in Brazil raises the alarm about occupational exposure to these products by rural workers. A worrying scenario of inappropriate use of these products is portrayed in previous studies in the city of Crisópolis-BA, highlighting the need to investigate the impact of this situation on the health of this population.

Objectives: to characterize the exposure to pesticides by rural workers in the city of Crisópolis-BA, its possible effects on hormonal and enzymatic markers, and the possible determining factors for this.

Methodology: three cross-sectional studies were conducted. In the first study, a semi-structured questionnaire was applied to individuals residing in the locality, with 70 rural workers in contact with pesticides (exposed group) and 70 workers in the urban area without work contact with these substances (control).

In the second study, sex hormones (total testosterone; LH and FSH) and acetylcholinesterase activity were measured in 60 subjects from the first study (30 exposed / 30 control). Study three: application of a questionnaire to companies selling pesticides in the locality.

Results: In the first study, the exposed group had a predominant level of education in incomplete elementary education (37.1% of the participants), while the control group had completed higher education (55.7%). The most used pesticides were granulated ant baits (83%), followed by the association of 2,4-D and picloram (78.5%), a toxic class I product (extremely toxic). As for safety factors, 76% of respondents did not receive guidance when purchasing pesticides, 77% do not read the product leaflet and 74% store these products in inappropriate places. None of the participants used the agronomist's prescription as a dosage parameter for application, nor did they use PPE properly, and only 16% correctly discarded product packaging. In the second study, a statistical difference was observed between the values found in the exposed and control groups for AChE ($p < 0.01$), LH ($p 0.03$) and testosterone ($p 0.01$), the last two data suggest that such changes may come to affect the reproductive health of this population in the future if nothing is done. Lower levels of AChE are supportive of self-reported signs and symptoms by rural workers. The factors raised, such as handling highly toxic products, without guidance at the time of acquisition, without the use of PPE and with suggestive signs and symptoms point to possible intoxication by pesticides on the part of this sample studied. The third study shows a sales trend of the combination of the actives 2,4-D and picloram, which is extremely toxic and a cause for concern. There was a lack of knowledge of sellers about the safe use of pesticides, which implies a greater risk of exposure for the user and others involved. **Final considerations:** The data demonstrate inappropriate use of pesticides and changes in the hormone levels of individuals as a consequence of inadequate exposure to these products. Inspection and intervention with the community and commercial establishments is necessary to avoid exposure of the population by these products.

Keywords: Pesticides; Rural workers; Biomarkers.

1. INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

O crescimento da demanda mundial por alimentos fomentou a ampliação exorbitante do consumo de agrotóxicos. Embora o principal intuito na utilização desses produtos seja o controle de pragas e aumento da produtividade, ao longo dos anos, perpetuaram-se várias implicações negativas, tanto ambientais quanto para a saúde dos indivíduos envolvidos neste processo (BRASIL, 2016; ALMEIDA et al., 2017).

O Brasil, por sua vez, tendo a agropecuária como uma das principais bases de sustentação da economia, tem avançado na flexibilização da legislação para utilização de novos produtos agrotóxicos (ALMEIDA et al., 2017). Prova disso é que, em 2019, o Governo Federal autorizou a utilização de 474 novos produtos, dos quais 30% são proibidos na União Europeia (ZAREMBA e WATANABE, 2019). Lamentavelmente, em 2020, esses números correspondiam a 493, avançando para um novo recorde histórico em número de produtos registrados pelo Ministério da Agricultura (ANTUNES, 2021). E mesmo durante a pandemia, esse processo continua acelerado, sendo que até maio de 2021, mais 205 novos agrotóxicos foram registrados (ANTUNES, 2021), resultando em um total de 1.172 desde janeiro de 2019. Como agravante, nota-se maior tolerância na legislação brasileira quando confrontada à regulamentação de outros países, concernente à presença e concentração de resíduos desses produtos em alimentos (ALMEIDA et al., 2017).

Entretanto, essa escalada na utilização dos agrotóxicos não é equitativamente acompanhada pelo aumento de políticas públicas de aperfeiçoamento da força de trabalho. Com isso, recai sobre o trabalhador rural um incalculável risco de dano à sua saúde, e de toda população, ao se expor de maneira inadvertida e inadequada a substâncias cuja toxicidade é demonstrada por inúmeros estudos (BARROS, 2017).

Vale ressaltar que a exposição a esses produtos, seja diretamente pelos trabalhadores rurais e indiretamente pelo restante da população, é ratificada pelos números expressivos de intoxicações registradas no Brasil envolvendo agrotóxicos. De acordo com os dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), somente no ano de 2018 foram apontados 2.548 casos de intoxicação de substâncias químicas utilizadas na agricultura, sendo que, segundo o Ministério da Saúde (MS, 2012), para cada evento de intoxicação por agrotóxico notificado, estima-se

que outros 50 ocorreram e não foram registrados. Tal potencial de subnotificação revela um número real absurdo de intoxicações e demonstra quão alarmante é o problema dissertado.

Superveniente a isso, ocorre o adoecimento da população, através de manifestações da exposição a essas substâncias, como vômito, cefaleia, irritação epitelial ou ocular, e manifestações crônicas que podem culminar em efeitos neurológicos, imunológicos, genotóxicos, teratogênicos e reprodutivos (BLAIR et al., 2005). Adicionalmente, diversos estudos demonstram a propriedade que vários agrotóxicos possuem de promoverem a desregulação do sistema endócrino humano, mimetizando ou bloqueando a ação dos hormônios endógenos (BIRKETT; LESTER, 2003; WARNER et al., 2019). O desequilíbrio da homeostase provocado a partir de tais desregulações hormonais pode resultar em efeitos graves como declínio da qualidade seminal, infertilidade, malformações de órgãos genitais, além de enfermidades como o câncer de mama, de próstata e testículo (JENG et al., 2014; PANT et al., 2011; TUC et al., 2007).

Apesar da expressiva discussão sobre os malefícios dessas substâncias ao organismo humano, as investigações científicas nacionais têm ocorrido em número incompatível com a situação (BARROS, 2017). Isso se agrava na Bahia que, no ano de 2018, tornou-se o maior estado do Nordeste em número de vendas de agrotóxicos em toneladas de ingrediente ativo (IBAMA, 2019). Não por acaso, a pesquisa conduzida pela Organização Não-governamental (ONG) Repórter Brasil, em parceria com a organização Public Eye, mostra que foram encontrados níveis de agrotóxicos acima dos limites considerados seguros em fontes de águas em 271 municípios baianos, o que é mais uma demonstração de abandono do Estado perante as diversas implicações do indiscriminado uso dessas substâncias (GABERELL; HOINKES, 2019).

Dentre os municípios baianos, a cidade de Crisópolis chama especial atenção devido à alta exposição ocupacional a agrotóxicos por trabalhadores rurais, fato relatado em pesquisa realizada por Souza e colaboradores (2017). No referido estudo, mais de 80% dos trabalhadores rurais entrevistados alegaram não utilizar equipamentos de proteção individual de forma efetiva e, por conseguinte, mais de 60% destes relataram apresentar sinais e sintomas característicos de intoxicação por

exposição a esses produtos. Aliado a esses dados, em 2017, o IBGE demonstrou que o referido município apresentava Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,543, considerado baixo, o que sugere menor grau de conhecimento das pessoas com relação aos problemas relacionados ao uso indiscriminado dos agrotóxicos. Outro ponto preponderante, ainda segundo o IBGE, é que a agropecuária tem um papel fundamental na economia dessa cidade, o que faz alavancar a aplicação de agrotóxicos, visando uma maior e, logicamente, mais suntuosa produtividade é um maior lucro.

Verifica-se, dessa forma, que a investigação do impacto da exposição de agrotóxicos na saúde de indivíduos desse município se faz extremamente necessária. Nesse sentido, Silva et al. (2019) relata que o monitoramento de biomarcadores de exposição a agrotóxicos pode ser útil para verificar o surgimento de disfunções fisiológicas em populações expostas.

Considerando as propriedades androgênicas dos agrotóxicos, que desencadeiam alterações na produção dos hormônios sexuais como LH (Hormônio Luteinizante), FSH (Hormônio Folículo Estimulante) e testosterona (SANTOS et al., 2019; JI et al., 2018), a investigação dos níveis destes hormônios permitem dimensionar os impactos da exposição a esses agentes, bem como embasar políticas públicas para sua resolução. Outrossim, a dosagem da enzima acetilcolinesterase eritrocitária (AChE) é também de extrema importância, dado que, permeia a avaliação de alterações nervosas provocadas por esses agentes (DUTTA; BAHADUR, 2019).

Portanto, mediante ao exposto, a presente pesquisa teve como objetivo caracterizar a exposição a agrotóxicos por trabalhadores rurais do município de Crisópolis-BA, suas possíveis implicações na saúde dessa população e os possíveis fatores determinantes para tal. Além disso, analisar o perfil organizacional dos estabelecimentos de comercialização de agrotóxicos do município.

Por fim, a partir dos resultados da presente pesquisa, espera-se poder mensurar as reais condições de saúde dos indivíduos pesquisados, potenciais determinantes para isso e, a partir dos dados obtidos, fornecer informações que permitam o melhor planejamento de ações de proteção à saúde dessa população.

1.1 Problemática

A exposição a agrotóxicos estaria desencadeando alterações no padrão fisiológico dos marcadores enzimáticos e hormonais em trabalhadores rurais residentes na cidade de Crisópolis-Ba?

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar a exposição a agrotóxicos por trabalhadores rurais do município de Crisópolis-BA, suas possíveis implicações na saúde dessa população e os possíveis fatores determinantes para tal.

2.2 Objetivos Específicos

Estudo 1-

- Estudar perfil sócio demográfico de trabalhadores rurais que estão expostos a agrotóxicos em Crisópolis-BA;
- Identificar a prevalência de sinais e sintomas relacionados à exposição/intoxicação por agrotóxicos autorreferidos por trabalhadores rurais do município;
- Identificar os fatores que contribuem para o uso inadequado de agrotóxicos e exposições ocupacionais;

Estudo 2-

- Avaliar possíveis alterações de biomarcadores (acetilcolinesterase e hormônios LH, FSH, testosterona e SHBG) em trabalhadores rurais do município expostos a agrotóxicos;

Estudo 3-

- Caracterizar o perfil organizacional e estrutural dos estabelecimentos de comercialização de agrotóxicos do município.

3.0 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Agrotóxicos: Aspectos Históricos, Conceituais e Classificatórios

No presente tópico pretende-se abordar a origem dos agrotóxicos, tal como as suas contribuições para modernização das práticas agrícolas, as principais classificações usadas mundialmente e, finalmente, apontar o panorama legal desses produtos no Brasil.

3.1.1 Agrotóxico: Agricultura e a origem

Segundo estudos antropológicos, os primeiros hominídeos passaram por diversos processos evolutivos até formarem a espécie “*homo sapiens*” há 200 mil anos (JOBLING, 2013). Com o decurso do tempo, essa espécie foi tornando-se mais numerosa e a sua sobrevivência, essencialmente de caçador-coletor, passou a ser insuficiente para à manutenção das necessidades dos grupos. Em razão disso, o homem, na pré-história, há cerca de 10.000 anos, desenvolveu alternativas rudimentares para obter seus alimentos. Exatamente no período Neolítico, compreendido entre 8.000 e 5.000 a.C., foram desenvolvidas as primeiras técnicas simples de manejo do solo e sementes, caracterizando-se como agricultura (LEROI-GOURHAN, 1981; FELDENS, 2018).

As práticas agrícolas eram simples na pré-história, ainda assim, mesmo naquela época já existia uma preocupação do homem com a proliferação de pragas que, frequentemente, assolavam suas plantações. Então, com o intuito de complementar a agricultura, técnicas mecânicas rudimentares foram desenvolvidas para controle desses problemas. Entretanto, esse trabalho braçal era cansativo e lento, por esse motivo, foram desenvolvidas, posteriormente, substâncias químicas orgânicas e inorgânicas, que tinham como objetivo proteger os cultivos agrícolas de maneira mais eficaz. O registro mais antigo referente ao uso de agrotóxicos nos leva a 1.200 anos a.C., sendo realizado através da utilização de cinzas e de sal em campos que, ao que tudo indica, funcionavam como herbicidas não seletivos (JARDIM *et al.*, 2009; LEROI-GOURHAN *et al.*, 1981).

Nesse contexto histórico, a literatura mostra que os Gregos e Romanos faziam o controle de pragas com o uso de produtos como o arsênio e o enxofre. Ao longo dos

anos, novas substâncias foram estudadas por esses povos que descobriram inúmeros compostos à base de mercúrio, cobre e cádmio, contribuindo, assim, para o fortalecimento da agricultura (HIRATA, 1995; NUNES; RIBEIRO, 1999).

Apesar da sua comprovada utilidade, essas substâncias tinham eficácia limitada. Desse modo, apenas em 1874, o primeiro pesticida sintético é obtido por Othomar Zeidler, o diclorodifeniltricloroetano (DDT), utilizado, primordialmente, como arma química nas guerras mundiais, levando a óbito um grande número de pessoas. Não obstante, maior destaque histórico recebeu a descoberta de Paul Muller, que identificou as propriedades inseticidas do composto e, conseqüentemente, a primeira linha de agrotóxicos foi lançada ao mercado agrícola (HASSAL, 1990; CREMLYN 1991; ROSA, 1998; JARDIM et al., 2009). Ao término das guerras, restava a destruição dos países envolvidos e a notória falta alimentícia que alastrava a fome em todos os territórios. Cenário perfeito para a indústria química propor inovações tecnológicas agrícolas como método resolutivo que sanaria a fome e potencializaria a economia. Então, se procedeu ao incentivo do uso de agrotóxico e adoção de maquinários pesados, como tratores e colheitadeiras, para serem utilizados nas diversas etapas da produção agrícola, caracterizando assim o que se chamou de "Revolução Verde" (ROSA, 1998; ANDRADES; GANIMI, 2007).

Iniciada na década de 1950, a "Revolução Verde" conquista espaço mundial através do incentivo majoritário do Banco Mundial e da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (Food and Agriculture Organization of the United Nations- FAO) (LONDRES, 2011). Ferreira (2013, p. 44-45) destaca que:

A partir da década de 60, em especial, com a Revolução Verde, houve a massificação da utilização dos pesticidas. Essa revolução consistiu na adoção de práticas agrícolas baseadas no uso intensivo de insumos químicos e instrumentos mecânicos pelos países de Terceiro Mundo. Através dela, os agricultores intensificaram os recursos para produzir mais a partir da mesma quantidade de terra e expandiram para áreas não cultivadas (...). A distribuição dessas variedades modernas (*modern varieties* – MD) ocorreu juntamente com insumos de alto custo, incluindo fertilizantes inorgânicos, máquinas e pesticidas (...). Muitas nações em desenvolvimento, incluindo o Brasil, a Índia e o México utilizaram-se dos pesticidas com o objetivo de participar da Revolução Verde.

Criado em 1965, o Sistema Nacional de Crédito Rural, condicionava dispor aos agricultores brasileiros, crédito agrícola e a obrigatoriedade da obtenção de insumos químicos. Mais tarde, outras políticas nacionais foram implantadas na chamada

“modernização da agricultura” (LONDRES, 2011). Todavia, ocorreu uma importante restrição no crédito rural, uma vez que era destinado apenas aos médios e grandes produtores, por possuírem terras como garantia que quitassem o financiamento. Devido a esse fato, os camponeses que não integravam esse perfil foram excluídos do plano político, e a sua mão de obra foi, paulatinamente, substituída pelo uso de máquinas e de compostos agrícolas. De maneira alternativa, grande parte dessa parcela marginalizada se submete à venda de seus pequenos terrenos para os grandes produtores rurais e migraram para as cidades com o intuito de trabalhar como operários nas indústrias. É possível verificar que o campo foi se moldando aos poucos a partir das interferências da “Revolução Verde” que contribuiu para o aumento do êxodo rural daquela época (MARTINE, 1987; MOREIRA, 1999).

A modernização no campo padronizou a agricultura, outrora viável apenas como técnica de sobrevivência humana, em um agronegócio que resultou em elevados custos ambientais, sociais, e de saúde pública. É notório que tal fato não adviria da ineficiência da sapiência humana, mas da externalidade negativa, no qual o setor econômico, voltado para o empreendimento financeiro, lançado para uma rede competitiva que gera lucros a partir de produtos e serviços, deixa de integrar os impactos sociais, ambientais e sanitários em detrimento das atividades produtivas (SOARES; PORTO, 2007; LONDRES, 2011). Logo, soa indubitável, como a inserção agrotóxica trouxe inúmeras implicações tanto para a saúde humana quanto para ambiental e também no âmbito social.

3.1.2 Agrotóxicos: conceito

A definição de agrotóxico está determinada na Lei Federal nº 7.802, de 11 de junho de 1989, e regulamentada pelo Decreto nº 4.074, de 04 de janeiro de 2002, a qual define agrotóxicos e afins como:

Produtos e componentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento.

Ainda, segundo Antunes (2015, p. 1061):

Agrotóxicos são produtos químicos destinados à utilização pela agricultura com a finalidade de combate às pragas ou destinados a aumentar a produtividade de determinadas culturas. Inicialmente, foram denominados como fertilizantes ou defensivos agrícolas, denominações estas que caíram em desuso, tendo em vista a adoção de nova denominação pela lei brasileira.

Apesar de ser uma denominação antiga e compatível com a sua descrição, o Projeto de Lei 6.299/ 2002 passou a ser discutido na Câmara dos Deputados do Brasil em 2018, propondo a substituição do termo “agrotóxico” para “defensivo agrícola” ou “produto fitossanitário”, numa clara manobra ideológica para não vincular o termo “tóxico” aos produtos. Além disso, esse projeto vincula propostas relacionadas à facilitação da comercialização, à realização das avaliações dos riscos - que tornam-se responsabilidade apenas do Ministério da Agricultura - e à aprovação e liberação de licenças temporárias desses produtos (BRASIL, 2002). Inúmeras instituições e órgãos têm se posicionado contra essas medidas, alertando sobre os possíveis riscos à saúde e ao meio ambiente que tais medidas podem acarretar, apesar disso, o projeto tramita em análise.

3.1.3 Utilização dos agrotóxicos no Brasil

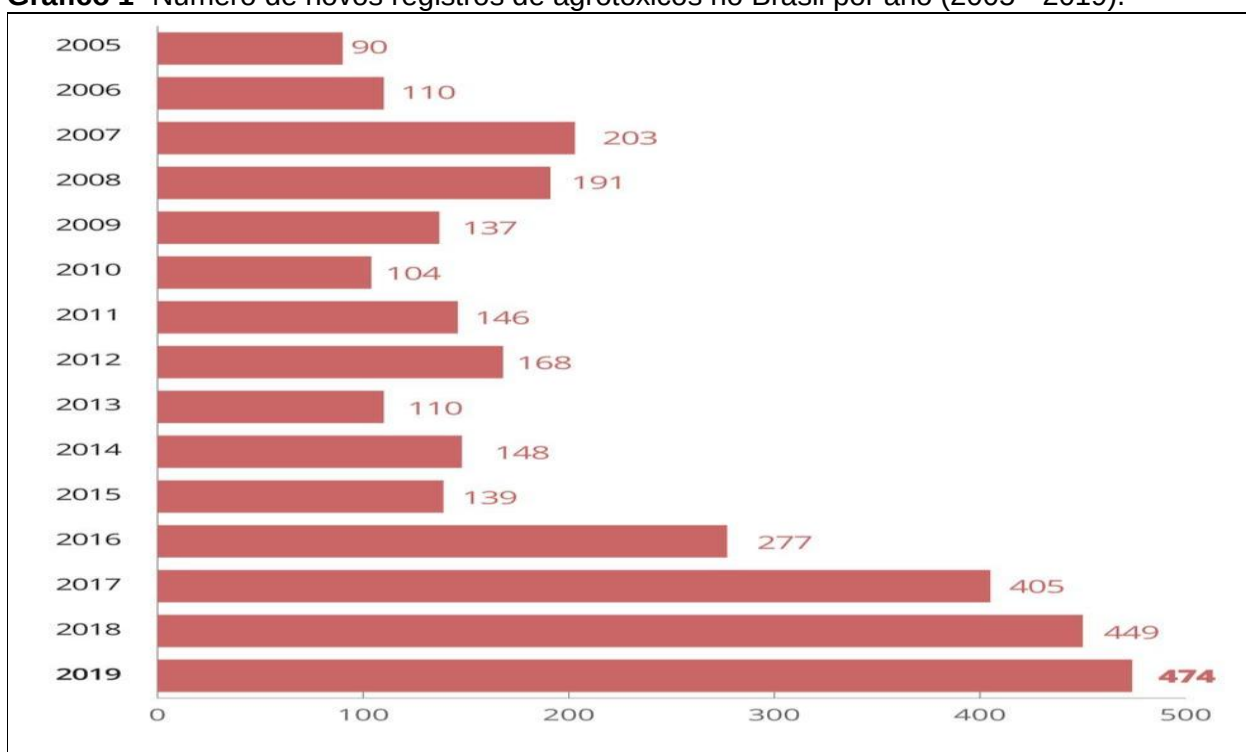
Há um aporte de leis destinadas à regulamentação de substâncias agrotóxicas que são imprescindíveis para a manutenção da preservação do meio ambiente e da saúde coletiva. Cita-se principalmente a “Lei dos Agrotóxicos” (7.802/89) e o Decreto nº 4.074/2002. Um dos seus pontos peculiares é assegurar que um novo produto agrotóxico somente possa ser comercializado caso ocorra comprovação que seu grau de toxicidade é igual ou menor aos já registrados (BRASIL, 1998).

Desse modo, mediante a elaboração de um novo produto agrotóxico no mercado, a empresa responsável deve solicitar registro a três órgãos distintos, a saber: MAPA (Dossiê Agrônômico), ANVISA (Dossiê Toxicológico) e IBAMA (Dossiê Ambiental), que após avaliação, irão emitir um parecer do pleito, confirmando, ou não, o respaldo para a comercialização (ANVISA, 2007).

O Brasil tem avançado de maneira considerável na flexibilização da legislação para obtenção de novos produtos agrotóxicos (ALMEIDA *et al.*, 2017), como verificado no gráfico 1. Segundo reportagem do G1, o Ministério da Agricultura afirma que o Brasil

tem avançado para um novo recorde na história da obtenção de registro de produtos agrotóxicos. No total, foram 474 produtos registrados, no ano de 2019, visando aumentar exponencialmente o agronegócio e, assim, alavancar a economia brasileira (OLIVEIRA e TOOGE, 2019).

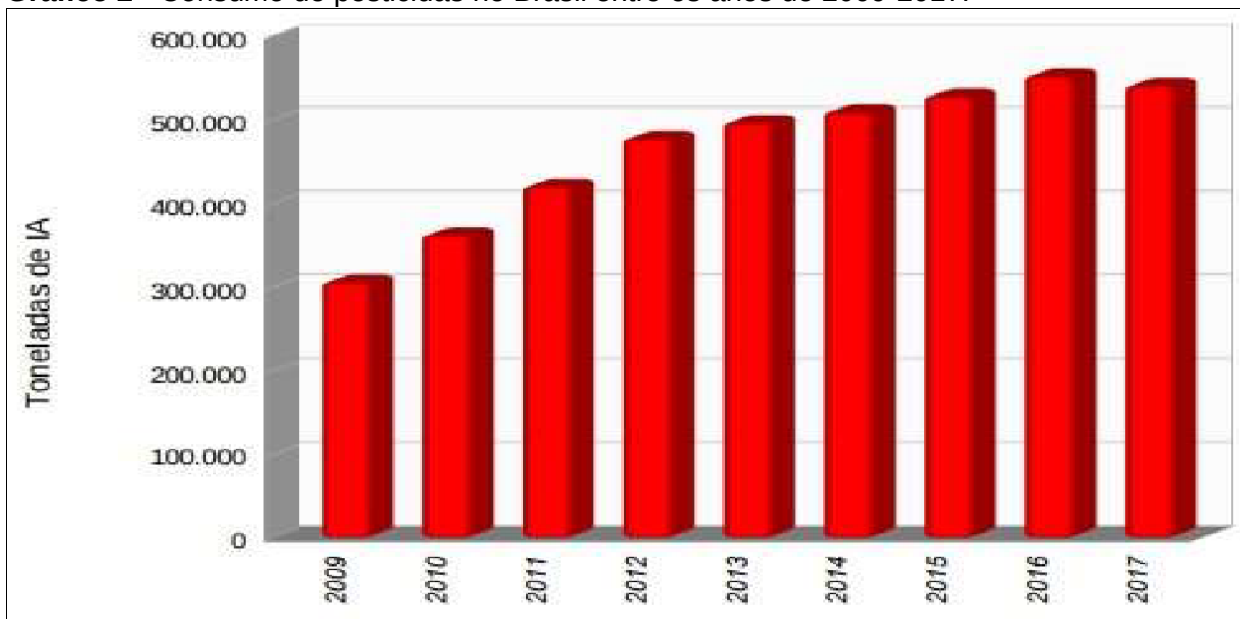
Gráfico 1- Número de novos registros de agrotóxicos no Brasil por ano (2005 - 2019).



Fonte: Ministério da Agricultura, 2019.

De acordo com Brasil (2013), o país está voltado para um modelo de produção destinado à monocultura, o qual é extremamente voltado à eliminação de pragas, visando a manutenção do agronegócio. Isso levou o Brasil a assumir, em 2008, o posto de maior mercado mundial de agrotóxicos (CARNEIRO *et al.*, 2015). O gráfico 2 (dois), por sua vez, mostra o aumento do consumo de pesticidas no Brasil entre os anos de 2009-2017, através de dados fornecidos por empresas registrantes de produtos técnicos, agrotóxicos e afins.

Gráfico 2- Consumo de pesticidas no Brasil entre os anos de 2009-2017.



Fonte: adaptado de IBAMA (2017).

Ainda segundo Gaberell e Hoinkes (2019), o Brasil foi considerado superpotência em produção agrícola nas duas últimas décadas, tornando-se o segundo maior exportador de alimentos do mundo. Contudo, esse destaque veio acompanhado do consumo exacerbado de produtos agrotóxicos, sendo categorizado na atualidade como o líder mundial em consumo desses agentes (GABERELL; HOINKES, 2019).

3.1.3 Classificações dos agrotóxicos

Apesar do aumento de produtividade observado na lavoura através do uso de agrotóxicos, essas substâncias seriam responsáveis por números alarmantes de intoxicações humanas, contaminação ambiental e mortes, a nível mundial (GABERELL; HOINKES, 2019). O fato de serem substâncias complexas e causarem tais consequências na saúde pública e ambiental torna imprescindível a discussão e aprimoramento dos conceitos destinados às classificações já padronizadas.

De acordo com Alves (2017), a classificação dos agrotóxicos é de suma importância para o diagnóstico das intoxicações e, posteriormente, traçar intervenções terapêuticas cabíveis ao paciente. Há vários padrões de classificações mundiais desses compostos, sendo que os mais utilizados seriam conforme à praga que controla; ao grupo químico; à toxicidade; à periculosidade ambiental (KARAM *et al.*, 2015).

A classificação destinada ao organismo que é alvo dos efeitos tóxicos é importante para o controle e manejo de pragas. Segundo Karam *et al.* (2015), nessa classificação os agrotóxicos são divididos em herbicidas, que apresentam ação sobre ervas daninhas; inseticidas, destinados ao combate a insetos e larvas; fungicidas, atuam no combate a fungos; raticidas, utilizados no combate de roedores; acaricidas, têm ação sobre diferentes ácaros; nematicidas, agem no controle de nematoides; moluscicidas, são produtos para o combate de moluscos; dentre outros.

Esses agrotóxicos são compostos por várias substâncias com estruturas químicas complexas, categorizadas em grupos químicos como organofosforados, carbamatos, piretróides, organoclorados, ditiocarbamatos, dinitrofenóis, glicinas substituídas, hidrocarbonetos halogenados, sais de cobre, sendo esses utilizados de acordo com o tipo de praga a ser combatida (PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003). Para maiores esclarecimentos, o quadro 1 apresenta um resumo das principais classificações dos agrotóxicos, conforme o organismo alvo e o grupo químico a que pertencem.

Quadro 1 – Principais categorias de agrotóxicos conforme finalidade e grupo químico.

CLASSIFICAÇÃO POR FINALIDADE DE USO	CLASSIFICAÇÃO POR GRUPO QUÍMICO	EXEMPLOS: (PRODUTO/SUBSTÂNCIAS/AGENTES)
Inseticidas (Controle de insetos)	Inorgânicos	Fosfato de alumínio, arsenato de Cálcio
	Extratos vegetais	Óleos vegetais
	Organoclorados	Aldrin,* DDT,* BHC*
	Organofosforados	Fenitroton, Paration, Malation, Metil-paration
	Carbamatos	Carbofuran, Aldicarb, Carbaril
	Piretróides sintéticos Microbiais	Deltametrina, Permetrina <i>Bacillus thuringiensis</i>
Fungicidas (Combate aos fungos)	Inorgânicos	Calda Bordalesa, enxofre
	Ditiocarbamatos	Mancozeb, Tiram, Metiram
	Dinitrofenóis	Binapacril
	Organomercuriais Antibióticos Trifenil estânico Compostos Formilamina	Acetato de fenilmercúrio Estreptomicina, Ciclo-hexamida Duter, Brestam Triforina, Cloraniformetam
	Fentalamidas	Captafol, Captam
	Inorgânicos	Arsenito de sódio, cloreto de sódio

Herbicidas (Combate às plantas invasoras)	Dinitrofenóis	Bromofenoxim, Dinoseb, DNOC
	Fenoxiacéticos	CMPP, 2,4-D, 2,4,5-T
	Carbamatos	Profam, Cloroprofam, Bendiocarb
	Dipiridilos	Diquat, Paraquat, Difenzoquat
	Dinitroanilinas	Nitralin, Profluralin
	Benzonitrilas	Bromoxinil, Diclobenil
	Glicinas substituídas	Round-up
Desfoliantes (Combate às folhas indesejadas)	Dipiridilos	Diquat, Paraquat
	Dinitrofenóis	Dinoseb, DNOC
Fumigantes (Combate às bactérias do solo)	Hidrocarbonetos halogenados	Brometo de metila, cloropicrina
	Geradores de Metilisocianato	Dazomet, Metam
	-	Formaldeídos
Rodenticidas/Raticidas (Combate aos roedores/ratos)	Hidroxicumarinas	Cumatetralil, Difenacum
	Indationas	Fenil-metil-pirozolona, pindona
Moluscocidas (Combate aos moluscos)	Inorgânicos (aquáticos)	Sulfato de cobre
	Carbamatos (terrestres)	Aminocarb, Metiocarb, Mexacarbato
Nematicidas (Combate aos nematódeos)	Hidrocarbonetos halogenados	Dicloropropeno, DD
	Organofosforados	Diclofention, Fensulfotion
Acaricidas (Combate aos ácaros)	Organoclorados	Dicofol, Tetradifon
	Dinitrofenóis	Dinocap, Quinometionato

*Proibidos em vários países e no Brasil.

Fonte: WHO, 1990; OPS/WHO, 1996 – apud Peres, 1999.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também classifica os agrotóxicos consoantes a sua toxicidade em quatro classes: I, II, III e IV, em ordem decrescente de toxicidade, e determina que na embalagem de cada produto conste a classe tóxica a que pertence, mediante esquema de codificação por cores (quadro 2). Essas classes são estabelecidas conforme aos resultados dos testes de dose letal, também chamada de DL50. Conforme à Organização Mundial da Saúde (OMS), a DL50 de cada produto é determinada em laboratórios, e consiste na dosagem do agrotóxico que mata 50% das animais cobaias de um determinado grupo experimental (ANVISA, 2011; ALVES, 2017; PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003).

Quadro 2 – Classificação quanto aos danos e risco à saúde do trabalhador.

CLASSE	GRAU DE TOXICIDADE	DL50 ORAL EM RATOS	COR NO RÓTULO
Classe I	Extremamente tóxicos	≤ 5 mg/kg	Vermelha
Classe II	Altamente tóxicos	entre 5 e 50 mg/kg	Amarela
Classe III	Medianamente tóxicos	entre 50 e 500 mg/kg	Azul
Classe IV	Pouco tóxicos	entre 500 e 5.000 mg/kg	Verde

Fonte: OPS/OMS, 1996 - apud ALVES, 2017.

Além do potencial tóxico para saúde humana, a contaminação do ambiente por agrotóxicos causa sua alteração, degradação e destruição. O Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) é o órgão responsável por determinar a classificação do potencial de periculosidade ambiental (PPA), baseando-se na análise de dados de toxicidade e físico-químicos dos produtos, com o intuito de estimar os efeitos esperados aos compartimentos bióticos e abióticos, (KARAM *et al.*, 2015), como pode-se notar no quadro 3.

Quadro 3 – Classificação relativa ao potencial de periculosidade ambiental.

CLASSE	POTENCIAL DE PERICULOSIDADE AMBIENTAL
Classe I	Altamente perigoso
Classe II	Muito perigoso
Classe III	Perigoso
Classe IV	Pouco perigoso

Fonte: Adaptado de Brasil, 1988.

3.2 Toxicologia dos Agrotóxicos

A compreensão da toxicologia dos agrotóxicos é imprescindível para o controle e manejo de pragas, traçar intervenções terapêuticas cabíveis aos pacientes acometidos por intoxicações, além de permitir o delineamento do padrão agrícola de Limite Máximo de Resíduos- LMR nos alimentos.

Nesse sentido, serão abordadas a seguir informações toxicológicas de alguns dos agrotóxicos mais frequentemente citados na literatura, organizados de acordo com a finalidade desses compostos. Três classes principais são contempladas: inseticidas, herbicidas e fungicidas, bem como representantes de seus respectivos grupos químicos.

3.2.1 Inseticidas

Os agrotóxicos inseticidas possuem como principais organismos-alvo os insetos, apresentando como principais grupos químicos os organoclorados, piretroides, organofosforados, carbamatos e sulfonamidas fluoroalifáticas. Em via de regra, são considerados neurotóxicos, com ação no sistema nervoso dos organismos-alvo sendo também os principais responsáveis pelos casos de intoxicação decorrente a sua alta toxicidade aguda e crônica (KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

3.2.1.1 Organoclorados

Os organoclorados são inseticidas derivados do petróleo, altamente lipofílicos, o que os tornam com maior poder de toxicidade e considerável absorção dérmica. Os principais representantes seriam o DDT (dicloro-difenil-tricloroetano), hexaclorobenzeno, lindano, aldrin, dieldrin, endrin, endossulfan, heptacloro, mirex, clordano e dicofol (BRASIL, 1996). Além da via cutânea, são também absorvidos por via respiratória e digestiva. Em razão da sua alta lipossolubilidade e baixa taxa de metabolização, tornam-se bioacumulados na cadeia alimentar e também no tecido adiposo humano, fato esse que culminou na sua progressiva proibição mundial (BRASIL, 1996). As vias de excreção mais citadas seriam a urinária e biliar, sendo que estudos têm mostrado grandes concentrações desses compostos no leite materno (MARTINS et al., 2013). Devido a sua estabilidade química, podem persistir no meio ambiente e em organismos vivos vários anos após aplicação (CREMONESE, 2014).

Esses compostos interferem no funcionamento dos neurotransmissores do SNC, resultando desde distúrbios sensoriais até depressão dos centros vitais, principalmente da respiração, em caso de exposição a doses elevadas (RABITTO, 2010). A exposição

crônica a esses agentes já foi associada a distúrbios reprodutivos e câncer, além de impactos severos na vida selvagem (PARK et al., 2014; IARC, 2014).

3.2.1.2 Piretroides

Os piretroides são compostos químicos derivados dos piretros, extraídos das plantas crisântemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) e dentre seus ingredientes ativos encontram-se a cipermetrina, deltametrina, permetrina, aletrina, fenotrina, bioresmetrina e dentre outros (BRASIL, 1996). São facilmente absorvidos pela via cutânea, pelo trato digestivo e pela via respiratória. A toxicidade desses compostos em mamíferos é, via de regra, considerada baixa por sofrer rápida biotransformação e baixa bioacumulação, sendo eliminados, na maior parte dos casos, pela urina e seu metabólito mais comumente encontrado é o ácido fenoxibenzóico (3-PBA) (KOUREAS et al., 2012).

O mecanismo de ação dos piretroides envolve principalmente a modulação dos canais de sódio nas membranas das células nervosas, ocasionando a despolarização persistente na membrana do nervo por meio do influxo contínuo do sódio, que sucede em hiperexcitabilidade nervosa (DE MELO, 2006). Além disso, outros mecanismos também já descritos incluem: estimulação dos canais de cloro modulados pela proteína-quinase C, antagonismo ao ácido gama-aminobutírico (GABA), aumento da liberação de noradrenalina, aumento de cálcio livre nas terminações nervosas e modulação da transmissão colinérgica nicotínica (ALONZO; CORRÊA, 2008).

Intoxicações graves por piretroides são consideradas raras, tendo a via de exposição dérmica papel insignificante e a oral, moderado (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITEROI, 2000). As manifestações clínicas mais comuns são:

[...] náusea, vômitos, diarreia, cefaleia, vertigem, hiperexcitabilidade do SNC, tremores, incoordenação motora, parestesia, fraqueza, paralisia muscular e falência respiratória levando ao óbito. Reações alérgicas são os sintomas mais comumente encontrados, incluindo-se: dermatite, asma, rinite alérgica e até anafilaxia, especialmente em pacientes sensibilizados. As manifestações cutâneas mais frequentes são eritema, prurido, pápulas e vesículas. Abrasão da córnea pode ocorrer com a exposição dos olhos ao produto. Parestesia e eritema são comumente encontrados após exposição dérmica. (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITEROI, 2000, p.37).

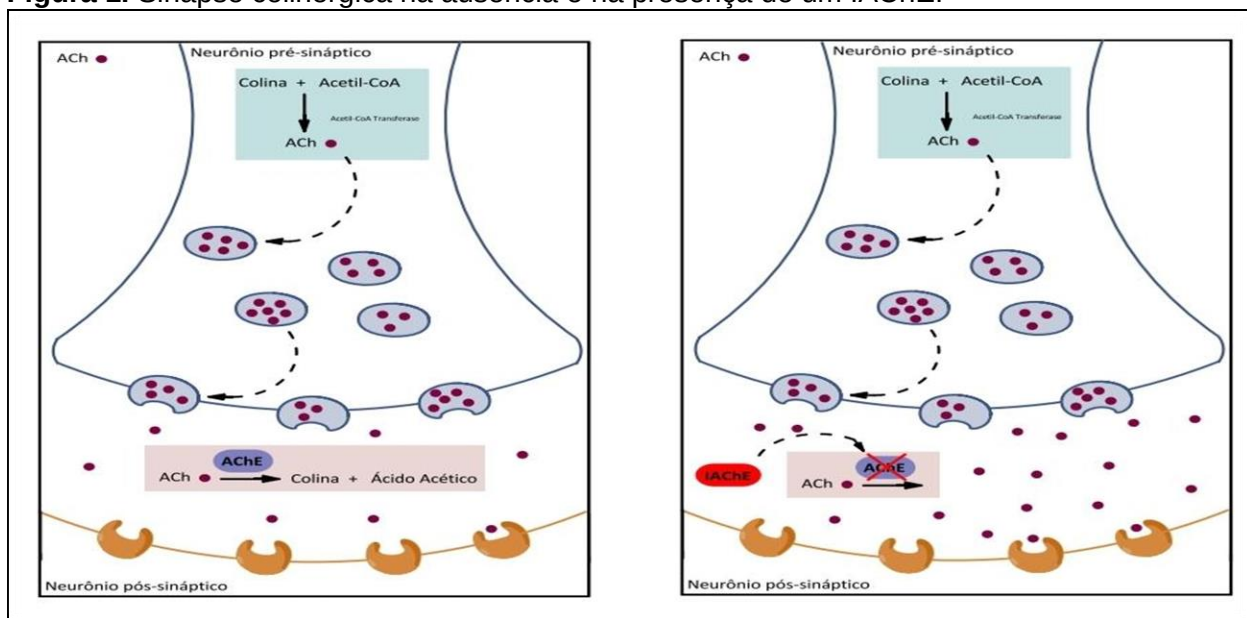
Efeitos nocivos à saúde com a exposição crônica por esses agrotóxicos ainda não estão bem delimitados, mas já sugerem relação com efeitos neurotóxicos, na

reprodução, aumento do risco de câncer de próstata e desenvolvimento de diabetes (ALONZO; CORRÊA, 2008).

3.2.1.3 Organofosforados e Carbamatos: Agrotóxicos Inibidores da Acetilcolinesterase

Os agrotóxicos inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) são substâncias que inibem a ação da enzima colinesterase no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), sendo esta a causa da alta toxicidade destes compostos (GEORGIADIS *et al.*, 2018; INÁCIO, 2011; ROBERTS; REIGART, 2013; Dindar *et al.*, 2010). Essa inativação converge na elevação dos níveis de acetilcolina das fendas sinápticas (conforme mostra figura 4) e, conseqüentemente, hiperestimulação dos receptores nicotínicos e muscarínicos, característicos da síndrome colinérgica. Em resumo, pode-se dizer que diante de um quadro de intoxicação colinérgica, os sinais e sintomas são sugestivos de excitação dos receptores nicotínicos, muscarínicos e do sistema nervoso central (SILVA, 2015).

Figura 1. Sinapse colinérgica na ausência e na presença de um IACHÉ.



Fonte: ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016.

Entre as diversas classes de agrotóxicos, os inibidores da colinesterase, os organofosforados e os carbamatos, são apontados na literatura como principais grupos,

os quais destacam-se pelo mecanismo sistêmico de interferência na transmissão do sinal neuromuscular (GEORGIADIS *et al.*, 2018).

Contudo, há uma importante distinção entre o mecanismo de ação desses dois compostos, especificamente, no tocante à relação na natureza da ligação à AChE. Dito isso, é possível afirmar que os organofosforados estão ligados de maneira irreversível a essa enzima. Em contrapartida, os carbamatos, estão ligados de maneira reversível, pelo fato de sofrerem hidrólise espontânea *in vivo* em cerca de 12 a 48 horas (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITEROI, 2000). Portanto, fica nítido que os pesticidas do grupo carbamatos não provocam toxicidade crônica, tampouco sinais e sintomas tardios sugestivos de intoxicação colinérgica, de maneira que raramente serão responsáveis por sintomatologia desencadeada 24-48 horas pós exposição (SILBERMAN; TAYLOR, 2021).

Os inseticidas organofosforados (OPs) foram lançados no mercado na década de 70 visando substituir os organoclorados, os quais possuíam alta persistência ambiental (BRASIL, 1997). No Brasil, os OPs mais comercializados seriam: clorpirifós, diclorvós, metamidofós, parationa metílica, fosmete, forate, triclorfom, carbofurano, monocrotofós e acefato (CARNEIRO *et al.*, 2015). Exemplos desse grupo de agrotóxicos foram classificados como altamente tóxicos, sendo seu uso restrito em alguns países, como o clorpirifós, ou até mesmo banidos, como o parathion (ROBERTS; REIGART, 2013). Enquanto os carbamatos são comercializados no Brasil sob os nomes genéricos de: aldicarb, propoxur, landrin, mexacarbato, metacalmato, aminocarb, carbaril, carbofuran e metiocarb, sendo inseticidas derivados do ácido carbâmico (SILBERMAN; TAYLOR, 2018).

Os agrotóxicos organofosforados possuem alto poder de absorção cutânea e respiratória, bem explícita em exposições ocupacionais, além de serem também absorvidos na via oral pela população em geral, através de água e alimentos contaminados. Eles apresentam alta lipossolubilidade e baixa capacidade de bioacumulação, ficando retidos em altas concentrações nos tecidos do sistema nervoso central (SNC), do fígado e dos rins (BARTH; BIAZHON, 2010). Nos seres humanos, o processo de biotransformação é bem acelerado, sendo que sua inativação poderá ocorrer por modificações bioquímicas na estrutura de suas moléculas, ou até mesmo

pela ligação a certos sítios no organismo. A sua excreção é feita através, principalmente, da urina em poucos dias, sendo que a maioria dos organofosforado geram dialquilfosfatos (DAPs) como produtos terminais (ATSDR, 2014; KOUREAS et al., 2012).

Os agrotóxicos carbamatos são absorvidos pelas vias oral, respiratória e cutânea. O composto químico “aldicarb” são bem absorvido no trato gastrointestinal, sendo muito usados nas tentativas de suicídios. Contudo, a via dérmica é a mais comum nas intoxicações ocupacionais, seguida da via respiratória (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITERÓI, 2000). Eles são considerados hidrossolúveis e pouco lipossolúveis, e sua biotransformação ocorre através de várias vias, sendo citadas como principais as reações de hidrólise e hidroxilação dos grupamentos n-metil e do anel. A excreção ocorre, principalmente, pela urina e fezes, sendo que na intoxicação por Aldicarb cerca de 30% é excretado conjugado pela bile, o prolonga a sintomatologia (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITERÓI, 2000; BIELAWSKI et al., 2005).

A literatura mostra que as manifestações agudas originadas pela exposição à carbamatos e organosfosforados (OPs) podem ser identificadas, uma vez que há delineamento preciso de um quadro colinérgico variável de acordo com a via, gravidade, magnitude, duração de exposição e velocidade de instalação, além da estrutura química do composto (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003 apud em RIBEIRO; MELLA, 2007; FILHO; CAMPOLINA, 2001; GOODMAN, 1991 apud ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

É possível asseverar que diante de um quadro de intoxicação colinérgica, os sinais e sintomas são sugestivos de hiperestimulação do sistema nervoso periférico autônomo (parassimpático-receptores muscarínicos; simpático- receptores nicotínicos) e somático (receptores nicotínicos), além do SNC (COLLARES, 2010; SILVA, 2015; BERTÉ, 2009; SILVA; et al, 2002; FONSECA, 2011).

O quadro mais característico dessa intoxicação seria exatamente o acometimento do sistema parassimpático, através da excitação dos receptores muscarínicos. As manifestações presentes seriam principalmente: miose, sudorese, sialorréia, cólicas abdominais, diarreia, náuseas, vômitos, incontinência urinária,

broncoespasmo, hiper secreção brônquica, bradicardia e hipotensão (COLLARES, 2010; AMARAL, 1998; FILHO; CAMPOLINA, 2001; GOLDFRANK'S, 1998 apud ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

As manifestações clínicas do sistema nervoso somático também seriam comumente associadas a essa intoxicação. Assim, nota-se que a hiperestimulação dos receptores nicotínicos se apresenta através de fasciculações, tremores e fraqueza muscular, câimbras e, em casos mais severos, pode vir a ocorrer paralisia muscular. Esses mesmos receptores ativam, raramente, as vias simpáticas e, através disso, manifestações clínicas opostas ao parassimpático poderão ser notadas (midríase, taquicardia, hipertensão e broncodilatação) (COLLARES, 2010; AMARAL, 1998; FILHO; CAMPOLINA, 2001; GOLDFRANK'S, 1998 apud ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

O acometimento do SNC pelos IChE pode estar associado ao quadro de: inquietação, ansiedade, sonolência, cefaleia, confusão mental, convulsões, depressão do centro respiratório e coma (COLLARES, 2010; AMARAL, 1998; FILHO; CAMPOLINA, 2001; GOLDFRANK'S, 1998 APUD ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016). Vale ressaltar, que a exposição aguda a alguns IChE poderá culminar na ocorrência de manifestação neurotóxica tardia (ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

Quadro 4- Classificação da gravidade da intoxicação por IChE de acordo com o quadro clínico.

1- Leve	Tontura, mal estar, náusea, fraqueza muscular discreta, cólicas abdominais em diarreia.
2- Moderada	Síndrome muscarínica franca e/ou sinais de estimulação nicotínica: tremores, fasciculações, fraqueza muscular e/ou alterações do SNC: ansiedade, confusão mental ou letargia e sonolência.
3- Grave	Síndrome muscarínica franca e/ou insuficiência respiratória, fraqueza muscular, fasciculações, coma, convulsões.

Fonte: AMARAL, 1998 apud ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016.

Diferente da exposição aguda, a exposição crônica ocorre através do contato frequente aos agentes tóxicos, durante longos períodos de tempo, apresentando

manifestações clínicas inespecíficas nutridas de uma diversidade de alterações biológicas nem sempre identificadas. Na maioria das vezes, envolve mais de uma substância no quadro, o que dificulta muito o seu diagnóstico (BRASIL, 2014; SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003 apud RIBEIRO; MELLA, 2007).

Em conformidade com o Protocolo de Avaliação das Intoxicações Crônicas por agrotóxicos, as doenças ligadas à intoxicação crônica por agrotóxicos podem ser:

(...) neoplasias, como mieloma múltiplo e leucemias; anemia aplástica; transtornos mentais, como alterações cognitivas e episódios depressivos; doenças do sistema nervoso como distúrbios do movimento, polineuropatias e encefalopatia tóxica; oculares, como neurite óptica e distúrbios da visão e ainda auditivas, circulatórias, respiratórias, digestivas e dermatológicas (BRASIL, 2013, p.16).

Em geral, a população que é acometida por tais enfermidades de exposição crônica aos agrotóxicos não recebem o diagnóstico de causalidade entre tais vertentes.

3.2.1.4 Sulfonamida Fluoroalifática

Sulfonamida Fluoroalifática é um inseticida de síntese química indicado para o controle de formigas. A sulfluramida é o seu composto principal e que, ao ser degradado, transforma-se em PFOS (sulfonato de perfluorooctano). Segundo documento emitido por Bejarano et al. (2019) destinado a Campanha Objetivos do Desenvolvimento Sustentável Livre de Tóxicos, o PFOS é uma substância tóxica, extremamente persistente e bioacumulável, e que se encontra sujeito às medidas de restrição mundial pela Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs), a qual entrou em vigor em 17 de maio de 2004. Ainda segundo esse documento, a sulfluramida foi lançada no mercado como o propósito de substituir o pesticida organoclorado mirex, o que resultou em uma substituição equivocada, visto que não solucionou o problema. Esse fato gerou, mais tarde, que algumas empresas fabricam a sulfluramida com a marca mirex, inclusive, em alguns casos, acrescentam outras letras ou palavras adicionadas, a exemplo do mirex-S ou mirex SD, apesar desses produtos não incluírem mais este ingrediente ativo (BEJARANO et al., 2019). No Brasil, esse grupo de pesticidas é muito empregado para o controle de formigas, em

contrapartida, na União Europeia não se emprega mais a sulfluramida e o PFOS na formulação de iscas ou qualquer outro inseticida (BEJARANO et al., 2019).

Segundo a Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ, 2006), estudos em cobaias mostram que o esse grupo de inseticida foi absorvido lentamente pelo trato gastrointestinal. São compostos de bioacumulação, principalmente no fígado, rins e adrenais. A metabolização hepática é no geral bem rápida, possuindo uma meia vida de poucos dias. A excreção se dar, majoritariamente, pelo ar expirado, nas fezes e na urina. O seu mecanismo de ação seria, no geral, através da inibição da síntese de energia celular, dessa forma interrompendo a produção de ATP no processo de fosforilação oxidativa nas mitocôndrias (FISPQ, 2006). Estudos acerca da toxicidade aguda e crônica desse produto são escassos na literatura, contudo sua formulação sólida dispensa o preparo de uma calda e é, possivelmente, mais segura em termo de exposição ocupacional se comparada às formas líquidas e gasosas dos agrotóxicos.

3.2.2 Agrotóxicos Herbicidas

Os herbicidas possuem a capacidade de matar ou provocar graves danos às plantas. Eles são classificados em quanto à forma e/ou período de aplicação (pré-plantio, pré-emergentes e pós-emergentes) e quanto a seletividade (não-seletivos, que causam danos a toda a vegetação e seletivos, que matam apenas as ervas naturais sem causar danos à lavoura) (KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

3.2.2.1 Glicinas Substituídas

As glicinas substituídas são compostos derivados de um ácido orgânico fraco formado por uma molécula de glicina e outra de fosfonometil. O glifosato seria a glicina mais comum dentro desse grupo, sendo o agrotóxico mais vendido no Brasil e é amplamente comercializado pelo mundo (ALONZO; CORRÊA, 2008; BOMBARDI, 2017).

Alguns nomes comerciais desse agrotóxico são Glifosato®, Roundup®, Agrisato®, Glifogan®, Glifonox®, Rodeo®, Rondo®, Bronco®, Weedoff®, Pasor®, Sting® (ALONZO; CORRÊA, 2008). Apesar de ser um herbicida sistêmico não-seletivo, seu uso expressivo se deve ao desenvolvimento da linha de “sementes transgênicas-

Roundup”, resistentes ao glifosato, nos anos 1990 pela empresa Monsanto – hoje pertencente à Bayer (KLAASSEN; WATKINS III, 2012; CENTRO DE ESTUDOS ESTRATÉGICOS DA FIOCRUZ, 2019).

A sua toxicocinética evidencia que a absorção ocorre, geralmente, pela via oral, posto que a dérmica equivale a menos de 2%, não sendo observados sintomas sistêmicos após exposição cutânea (FISPQ, 2018; ALONZO; CORRÊA, 2008). A substância pode ser encontrada, principalmente, nos intestinos, ossos e rins após ser distribuída no organismo (ALONZO; CORRÊA, 2008). Sua biotransformação em animais é mínima, em torno de 1%, portanto, quase 100% da quantidade encontrada nos tecidos corresponde ao produto inalterado e a maior parte é excretada nas fezes, seguida pela urina (KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

O glifosato exerce sua ação herbicida ao inibir a enzima 5-enolpiruvilchiquimato-3-fosfato- sintase, participante da via da biossíntese de diversos aminoácidos, não sendo encontrada em mamíferos (KLAASSEN; WATKINS III, 2012). Assim, os sinais e sintomas de intoxicações são decorrentes de efeitos irritantes sobre pele e mucosas, podendo os outros componentes das formulações desempenharem papel de toxicidade após ingestão oral, contudo estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade apresentaram resultados negativos (ALONZO; CORRÊA, 2008).

3.2.2.2 Ácido Ariloxialcanóico

Estes compostos ficaram conhecidos devido a presença do 2,4-D (diclorofenoxiacético) como um dos componentes do "agente laranja" utilizado como desfolhante durante a Guerra do Vietnã (1965-1975) por forças militares dos EUA (KENJI et al., 2011)

O grupo do Ácido Ariloxialcanóico inclui os ácidos, apresentando-se no mercado com alguns nomes comerciais: 2,4-D (diclorofenoxiacético)®, Agroxone®, Tordon®, Agritox®, Butyrac®, Banvel®. Sendo normalmente comercializados com associação a outros herbicidas ou fertilizantes (ALONZO; CORRÊA, 2008).

Nos vegetais, possuem mecanismo de ação herbicida seletivo e agindo como agentes químicos análogos às auxinas, as quais são os principais fitormônios dos vegetais responsáveis e essenciais para o crescimento desses seres (ALVES, 2017).

Em seres humanos são bem absorvidos pela via digestiva e por via inalatória, apresentam reduzida absorção pela pele e acumulação nos tecidos adiposos, têm alta ligação às proteínas plasmáticas, sendo sua biotransformação bastante limitada e, em via de regra, são excretados pela urina sem alterações, embora alguns sofram conjugação (ALONZO; CORRÊA, 2008). Com relação a toxicodinâmica, a literatura mostra uma certa dificuldade de esclarecer esses mecanismos, mas, através estudos experimentais, sugere-se que esses compostos provoquem danos estruturais e no transporte na membrana plasmática, interferência nas rotas metabólicas celulares dependentes da acetil-CoA e desacoplamento da fosforilação oxidativa, afetando vias, principalmente, como o ciclo de Krebs, e na consequente rápida depleção de energia, comprometendo diversas funções celulares como síntese proteica, atividades do citoesqueleto e das ATP-translocases, podendo alterar níveis de colesterol e na beta-oxidação dos ácidos (ALONZO; CORRÊA, 2008).

São apontados como irritantes de peles e mucosas, podendo essa característica ser intensificada pelos adjuvantes presentes nas inúmeras formulações (KLAASSEN; WATKINS III, 2012). Segundo Alonzo e Corrêa, 2008, a inalação dos produtos que fazem parte desse grupo químico poderá causar tosse, dispneia, tonturas, sensação de queimação no trato respiratório, além de dores abdominais, náuseas, vômitos, mialgia, diarreia, cefaleia e fraqueza muscular (ALONZO; CORRÊA, 2008). A ingestão de grandes quantidades desses produtos poderá resultar em morte decorrente, principalmente, de insuficiência renal, aumento da atividade das enzimas hepáticas, trombocitopenia, acidose, desequilíbrio hidro-eletrolítico e falência de múltiplos órgãos (ALONZO e CORRÊA, 2008).

3.2.2.3 Triazinas

As triazinas constituem uma classe de herbicidas utilizada em larga escala no Brasil que atua no controle pré-emergente de ervas espontâneas (PATUSSI; BUNDCHEN, 2013). São amplamente utilizadas, ocupando o quarto lugar dentre os agrotóxicos mais vendidos em 2018 no país (PAVANI, 2016; KLASSEN; WATKINS III, 2012). Vale ressaltar, que esse composto já foi banido da UE em consequência da

contaminação ambiental e efeitos negativos no sistema reprodutivo de animais (BOMBARDI, 2017).

Os principais representantes propazine, atrazine, simazine, prometryn, terbutylazine, metribuzin, cyanazine dentre outros. Sendo a atrazina e a terbutilazina considerada um dos compostos mais tóxicos. O modo de ação herbicida das triazinas é baseado, principalmente, na inibição da fotossíntese, mais especificamente durante a fase luminosa da fotossíntese (PAVANI, 2016). Dessa maneira, ocorre a morte das plantas em decorrência da inibição da sua forma de obtenção de energia.

Elas são absorvidas pela pele, mucosas respiratória e digestiva. Tanto nos humanos quanto em outros animais, ocorre a metabolização, sendo excretada, primariamente, na urina, e em menor proporção nas fezes. O pico de eliminação urinária ocorreu em torno de 24-48 horas e a fecal, em torno de 48-72 horas (BULA DA ATRAZINA, 2018).

A atrazina provoca alterações na tireoide, diminuição dos hormônios tireoideanos, danos específicos em órgãos como os rins (insuficiência renal aguda) e alterações eletrolíticas (BULA DA ATRAZINA, 2018). Sintomas e sintomas de envenenamento já foram reportados e incluem: vômito, dor abdominal, irritação ocular, irritação das mucosas, diarreia, irritação dérmica, respiração lenta, espasmos musculares, ataxia e anorexia (BULA DA ATRAZINA, 2018). A literatura aponta que esses herbicidas possuem potencial carcinogênico para o homem, considerável persistência no ambiente e acentuada contaminação dos corpos d'água (PATUSSI; BUNDCHEN, 2013).

3.2.3 Fungicidas

Essa classe de agrotóxico seria destinada para o controle de fungos que tanto atinge as lavouras. Vários agentes fungicidas foram retirados do mercado por serem carcinogênicos, a saber: derivados do mercúrio, hexaclorobenzeno e captafol. O mais comercializados no mercado atual seria os derivados dos azóis, sendo aplicado na agricultura o ditiocarbamatos (BRASIL, 2012).

3.2.3 Derivados Dos Azóis: Ditiocarbamatos

Os ditiocarbamatos apresentam os fungos como alvo de ação, representados pelo antracol, dithane, polyram, maneb, mancozeb, manzat (BRASIL, 2012). Eles são absorvidos por via oral, pela pele e inalação, sendo distribuídos em órgãos como o fígado, rins e tireoide. Apresentam baixa bioacumulação e são rapidamente metabolizados pelo organismo, tornando-se quase que totalmente excretados em torno de 4 dias, majoritariamente, pelas fezes e em pequena porção pela urina e bile (ANVISA, 2013). Eles se apresentam, normalmente, em baixa toxicidade aguda. Contudo, a exposição crônica poderá ser carcinogênicos e alterações significativas aos níveis séricos dos hormônios tireoidianos (CASARETT; DOULL, 2010).

3.3 Biomarcadores De Exposição A Agrotóxicos

No presente tópico, pretende-se abordar aspectos fisiológicos de hormônios sexuais masculinos bem como das enzimas colinesterase, bem como as alterações desencadeadas nesses biomarcadores mediante exposições aos agrotóxicos.

3.3.1 Agrotóxico: Impacto Sobre Sistema Endócrino

3.3.1.1 Desreguladores Endócrinos

O sistema endócrino se destaca pela capacidade de controlar mecanismos como a reprodução, desenvolvimento e outras funções fisiológicas por meio de hormônios secretados por glândulas endócrinas que funcionam como sinalizadores e reguladores de diversas funções celulares essenciais à manutenção da vida (MOLINA, 2014; GUYTON, 2008; RHOADES *et al.*, 2005; SHERWOOD, 2011). Importante é asseverar que determinada condição de equilíbrio funcional pode ser desestabilizada pela exposição a poluentes ambientais com comprovada ação deletéria sobre esse sistema (CASTRO- CORREIA; FONTOURA, 2015; LANDRIGAN; FULLER, 2015; DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009; FRYE *et al.*, 2012)

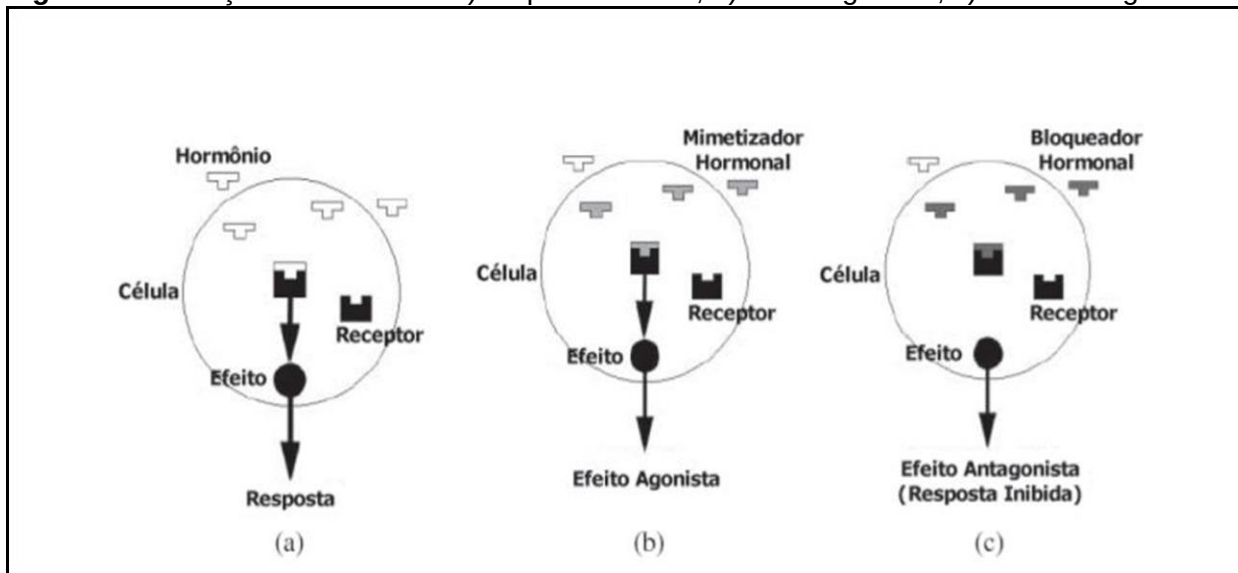
Nesse sentido, cita-se os desreguladores endócrinos (DE) como os principais agentes envolvidos na desestabilização endócrina. Tais substâncias têm origem natural ou sintética, com a capacidade de interferir na produção, secreção, ligação, transporte, ação ou eliminação de hormônios do corpo. Dessa forma, proporcionam alterações nas

diversas funções do sistema endócrino, o que culmina em consequências lesivas para o organismo humano ou, por vezes, até sua descendência (AL-OMAR; ABBAS; AL-OBAIDY, 2000; BILA; DEZOTTI, 2007; MNIF et al., 2011).

Os DE englobam uma grande variedade de classe de substâncias com diferentes estruturas, que incluem hormônios naturais e sintéticos, substâncias naturais e uma enorme diversidade de substâncias sintéticas (BILA; DEZOTTI, 2007). Algumas substâncias naturais como os fitoestrógenos, encontrados em alguns frutos, vegetais e sementes, apresentam a capacidade de desregulação endócrina, no entanto, em regra, não causam tantos problemas ao organismo humano como as substâncias sintéticas. Não se pode esquecer que os fitoestrógenos se ligam aos receptores hormonais e são excretados facilmente. Em contrapartida, as substâncias sintéticas, com habilidades de desregular as funções endócrinas-agrotóxicos, bifenilas policloradas (PCB), alquilfenóis, dioxinas, ftalatos, metais pesados e bisfenol, por vezes, acumulam-se no organismo e desencadeiam várias alterações endógenas, algumas nem conhecidas pelo homem (MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999; NORSTRÖM et al., 2010).

Vários DE desencadeiam desequilíbrio na homeostase do sistema endócrino, através de duas formas principais, a saber: imitando a ação de um hormônio e bloqueando os receptores hormonais (figura 2) (MNIF et al., 2011; WARNER et al., 2019; COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPÉIAS, 1999). Os agentes tóxicos com a capacidade agonista interligam-se a determinados receptores, como exemplo podemos citar os de esteroides, que promovem a redução ou aumento das atividades específicas de cada célula envolvida nessa função. Por outro lado, os agentes tóxicos antagonistas, quando ligados aos receptores hormonais, bloqueiam a ação do sítio de ligação, em razão disso, sua resposta será inibida ou atenuada (BILA; DEZOTTI, 2007).

Figura 2- Disfunções endócrinas: a) resposta normal; b) efeito agonista; c) efeito antagonista



Fonte: GHISELLI; JARDIM, 2007.

Alguns estudos ainda retratam outras alterações endócrinas, através da estimulação pelos DE na formação de mais receptores hormonais, no aumento da produção e liberação de hormônios, assim como na alteração da forma dos hormônios, interferindo até mesmo na sua interação com os receptores celulares do organismo humano (BIRKETT; LESTER, 2003; WARNER *et al.*, 2019).

Uma diversidade de substâncias químicas tende a causar reações adversas no sistema endócrino humano, envolvendo, principalmente, efeitos no sistema reprodutivo masculino - diminuição na produção de esperma, infertilidade, aumento do risco de câncer próstata e testicular - e no sistema reprodutivo feminino - alteração funcional dos ovários, aumento no risco de câncer de vagina, de mama e de ovários e endometriose -, além de efeitos na glândula tireoide (US.EPA, 1997; DASTON *et al.*, 1997; WEBER *et al.*, 2002).

Interessante notar que a exposição aos desreguladores endócrinos ocorre principalmente através de alimentos contaminados que chegam à mesa da população, tornando-se um problema de grande proporção. Outras formas como a exposição ocupacional, ingestão de água e contato com o ar e solo contaminados ocorrem com menor frequência (REYS, 2001).

3.3.1.2 Efeitos dos agrotóxicos no sistema endócrino

A conjectura de que substâncias químicas podem provocar alterações biológicas, por vezes irreversíveis, nos organismos expostos é antiga. Desde 1900, alguns pesquisadores já constataavam efeitos causados por substâncias estrogênicas ao sistema endócrino de animais em laboratório (ALLEN; DOISY, 1923; DODDS et al., 1938). Todavia, só alguns anos depois, houve interesse da comunidade científica em estudar, de fato, esses efeitos endócrinos, em razão do aumento na constatação de anomalias na saúde do ser humano, assim como em animais, associadas, de maneira sugestiva, à ação dos desreguladores endócrinos (BILA; DEZOTTI, 2007).

O estudo sobre agrotóxico como desreguladores endócrinos ganhou força durante as décadas de 50 e 60 com o uso extensivo e massivo do DDT e seus subprodutos (BILA; DEZOTTI, 2007). Pesquisas reportaram que esse tipo de agrotóxico é persistente ao meio ambiente, ameaçando a vida de mamíferos e pássaros, uma vez que apresentam atividade estrogênica e, de alguma forma, afetam o sistema reprodutivo (US.EPA, 1997; GUILLETTE, 1996).

Importante é realçar que diversos agrotóxicos agem como desreguladores da homeostase do sistema endócrino (quadro 5). A expressividade dos casos de patologias relacionadas a esses compostos tem alertado a comunidade científica e governamental na elaboração de novos estudos, de modo que, medidas governamentais de inúmeros países têm sido adotadas com a finalidade de investigar as substâncias com potencial de perturbação endócrina. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) se destaca por dispor de uma comissão encarregada por estudos dessas substâncias (PESSOA, 2009). A Organização Mundial de Saúde (OMS) juntamente com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) e o Programa Internacional de Segurança Química (IPCS) também desenvolveram estudos afins (BILA; DEZOTTI, 2007).

Quadro 5- Principais agrotóxicos organizados por classe química, potencialmente desreguladores endócrinos.

Agrotóxicos	Organoclorados	Organofosforados	Carbamatos e ditiocarbamatos	Outros
	Acetoclor	Clorpirifós	Aldicarb	Amitraz
	Clordano e oxiclordano	Dimetoato	Carbaril	Atrazina
	DDT e metabólitos	Metamidofós	Carbofurano	Captan
	Dieldrin	Malation	Mancozeb	2,4-D
	Endosulfan	Paration	Maneb	Dibromocloropropano
	Heptacloro	Tamaron	Molinate	Dicamba
	Mirex	Triclorform	Propoxur	Etileno dibromide
	Toxafeno		Tiram	Glifosato
			Zineb	
			Ziram	

Fonte: COCCO, 2002, apud CREMONESE, 2014.

Embora essas medidas sejam instauradas em benefício à saúde da população, um estudo ecológico no Brasil, durante a década de 1980, realizado por KOIFMAN et al. (2002), observou associação positiva entre a exposição a agrotóxicos e a grande parte dos indicadores dos desfechos mensurados, em especial a infertilidade e câncer da mama, da próstata, do testículo, e do ovário (KOIFMAN et al., 2002). Além disso, a exposição a esses compostos pode acarretar alterações no funcionamento do sistema neuroendócrino, da glândula tireoide, no eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal e no córtex adrenal (COCCO, 2002; MNIF et al., 2011).

Apesar das inúmeras pesquisas se voltarem para o sistema reprodutivo, vários estudos sugerem que os níveis dos hormônios tireoidianos são também alterados, conduzindo o sujeito a apresentar quadro de hipotireoidismo ou hipertireoidismo (FONSECA, 2019). Fonseca (2019), através de uma revisão bibliográfica, avalia cerca de 73 publicações científicas a despeito das alterações específicas do tema, e sugere que o padrão hormonal de hipotireoidismo foi, possivelmente, encontrado nos estudos que envolviam agrotóxicos organoclorados. Em contrapartida, os agrotóxicos anticolinesterásicos (organofosforados e carbamatos) não apresentaram um padrão homogêneo dos resultados, com uma maior tendência de hipertireoidismo para o grupo ocupacional. Associações com outros agrotóxicos não foram possíveis pela

heterogeneidade dos achados.

As alterações desencadeadas pelos agrotóxicos ao sistema endócrino são inúmeras e algumas ainda nem conhecidas. Eles podem mimetizar hormônios, funcionar como agonista e/ou antagonista nos sítios de receptores hormonais, estimular a formação de mais receptores hormonais, aumentar a produção e a liberação de hormônios, alterar a forma dos hormônios, interferindo na sua interação com os receptores celulares (BIRKETT; LESTER, 2003; WARNER *et al.*, 2019).

O fato de grande parcela de tais compostos ser formada por moléculas pequenas, faz com que elas possuam a capacidade de interferir em alguns receptores hormonais, afetando, negativamente, a reprodução, o desenvolvimento e, ulteriormente, a homeostase celular (SADIK; WITT, 1999).

Dessarte, as alterações desencadeadas pelos agrotóxicos ao sistema endócrino são inúmeras e inter-relacionadas. E, de fato, estudos de diversos mecanismos da sinalização hormonal são de suma importância para descobrir os inúmeros efeitos de DE no organismo humano (WARNER *et al.*, 2019).

3.3.1.33.3.2 Exposição a Agrotóxicos e Níveis de Hormônios Reprodutivos

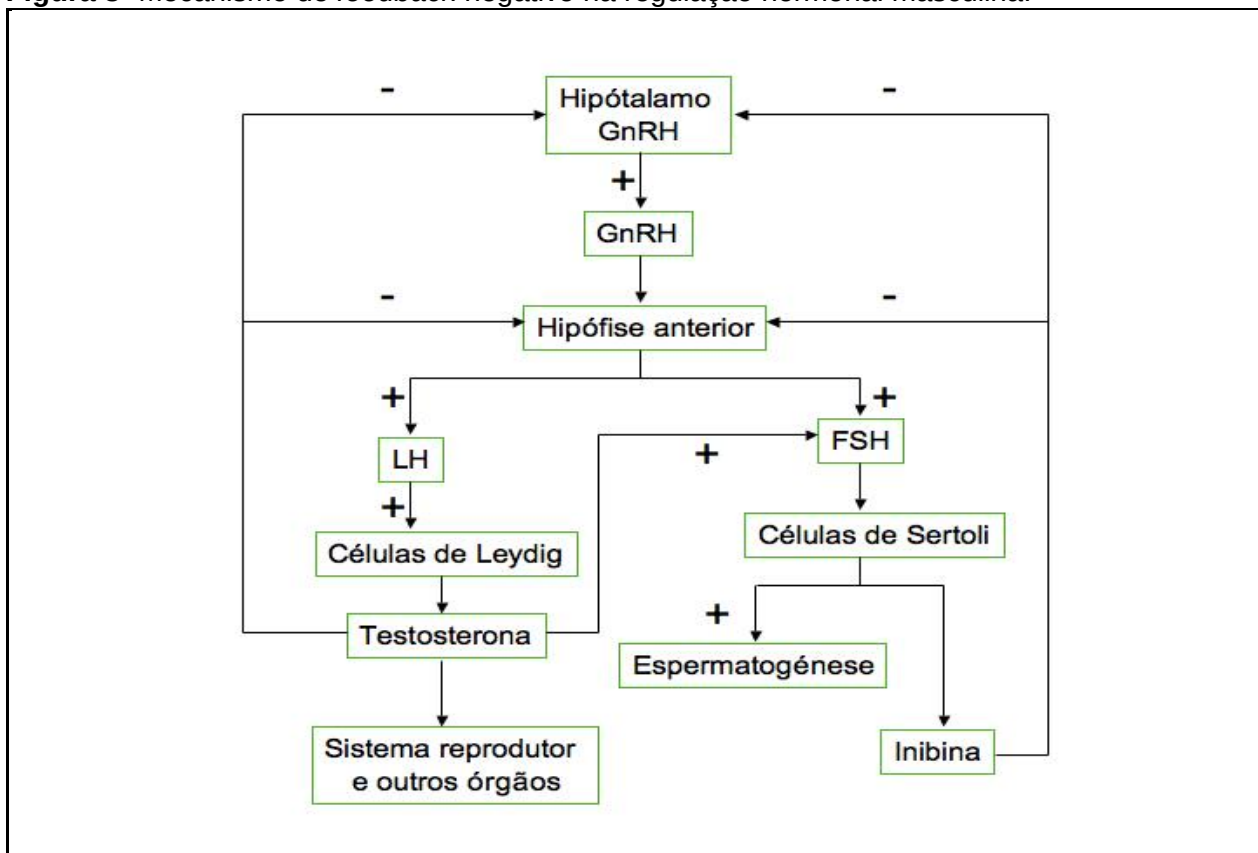
A reprodução humana é controlada pela integração do sistema nervoso com o endócrino, através do complexo hipotálamo-hipófise e atuação das gônadas distribuídas no organismo, que quando mantidos em total homeostase, permitem um controle normal dos hormônios e funcionamento adequado do sistema reprodutor (GRISOLIA, 2005; GUYTON; HALL, 2006).

O complexo hipotálamo-hipófise, localizado nos domínios do SNC, apresenta o hipotálamo como glândula mestre, por assim dizer, responsável pela síntese e liberação do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), que ativa a hipófise, exatamente na porção adeno-hipófise, a produzir hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), os quais irão estimular os testículos, gônadas masculina, a partir das células de Leydig e Serloti, a sintetizar a testosterona e regular o processo da espermatogênese (GUYTON; HALL, 2006; MONTEIR; BICUDO; TOMA, 2010).

A associação da testosterona ao FSH promove o processo de espermatogênese normal pelas gônadas masculinas. Pode-se dizer que o FSH é o segundo regulador

chave desse processo e desempenha essa função através das células de Sertoli que possuem especializações estruturais necessárias para diversas funções sexuais. A síntese da inibina é também realizada por essas células de Sertoli, e tal substância desempenha função no controle da produção de hormônios pelo complexo hipotálamo-hipófise. Níveis elevados da inibina funcionam como feedback negativo na produção de GnRH e, posteriormente, na produção do FSH e LH, reduzindo, desse modo, os níveis de testosterona sanguíneos (figura 3) (GREGER; WINDHORST, 1996; STRAUBE, 1999; MOREIRA, 2015; GUYTON; HALL, 2006).

Figura 3- Mecanismo de *feedback* negativo na regulação hormonal masculina.



Fonte: Moreira, 2015.

A prolactina também desempenha algumas funções no sistema reprodutivo masculino (GREGER; WINDHORST, 1996). Embora seja a ela atribuída a função de estimulação da produção de leite na mulher, os seus níveis aumentados podem causar disfunção erétil nos homens. O controle dos níveis da prolactina é feito pelo neurotransmissor dopamina, produzido no hipotálamo, o qual inibe a sua secreção e a

produção na adenohipófise (BOLE-FEYSOT, 1998; GUELHO, 2016).

O hormônio globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG), apesar de ser uma glicoproteína sintetizada no fígado, estaria envolvido no transporte da testosterona e o estradiol. Desse modo, quando esses hormônios estão ligados a essa glicoproteína, acabam por deixar a sua forma livre na corrente sanguínea, não exercendo efeitos sobre os tecidos-alvos (WALLACE, 2013; SELBY, 1990). A SHBG liga-se, principalmente, ao metabólito ativo da testosterona (di-hidrotestosterona ou DHT), posteriormente à testosterona e, por último, ao estradiol. Na possibilidade de ocorrer um aumento excessivo dos níveis de SHBG, a redução da testosterona livre e a forma predominante de mais andrógenos (DHT e testosterona) ligados, resultam em quadro sintomático de falta de hormônios masculinos, por vezes, chegando até a hipogonadismo (VIEIRA, 2017; HAMMOND, 2016; BHASIN et al., 2010).

A exposição aos agrotóxicos já foi apontada na literatura por prejudicar o funcionamento do sistema reprodutor masculino. Um dos primeiros relatos que os agrotóxicos poderiam causar alterações reprodutivas foi registrado em 1962 por Rachel Carson, em seu livro - *Silent Spring* - a partir de observações sobre os impactos negativos do DDT na reprodução e no desenvolvimento da vida selvagem (WARNER et al., 2019; CARSON, 1962). Consoante Gore et al. (2015), Rachel Carson, sem perceber que estava se referindo aos efeitos endócrinos, descreve nesse livro o efeito dos desreguladores químicos no organismo de animais selvagens.

A sociedade tem se deparado com várias doenças de desordem do sistema reprodutivo como infertilidade, câncer da próstata, do testículo, de mama e do ovário (KOIFMAN et al., 2002). Estudos sobre exposição aos agrotóxicos já vieram a demonstrar alterações no funcionamento do eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal (COCCO, 2002; MNIF et al., 2011). Pesquisas in vitro também sugerem que uma variedade de agrotóxicos (organofosforados (OP), carbamatos, piretróides sintéticos e vários herbicidas e fungicidas) podem exercer atividade estrogênica e/ou anti-androgênica (ANDERSEN et al., 2002; KOJIMA et al., 2004; ORTON et al., 2011; SAILLENFAIT et al., 2016).

No entanto, esses resultados se tornam conflitantes quando partirmos para a análise das taxas hormonais em populações rurais expostas aos agrotóxicos, a

considerar que há estudos que mostram associações negativas e positivas entre exposições e níveis dos hormonais sexuais, até mesmo associações nulas (FREIRE et al., 2019; SOUZA et al., 2021). Nesse sentido, Souza et al. (2021), a partir de um estudo bibliográfico, conclui que a exposição aos agrotóxicos possivelmente altera níveis de hormônios reprodutivos masculinos, porém, a forma como isso ocorre ainda não está bem esclarecida na literatura. Os mesmos autores alegam que a dificuldade em sistematizar os efeitos dos agrotóxicos nos níveis hormonais decorre da variedade de substâncias utilizadas simultaneamente pelos trabalhadores rurais, sujeitos das pesquisas de avaliação desses impactos.

Até por isso, alguns estudos apontam associação inversa da exposição a agrotóxicos com a testosterona (STRAUBE et al., 1999; ABELL; ERNST; BONDE, 2000; YUCRA et al., 2006; AGUILAR-GARDUÑO et al., 2012; FREIRE et al., 2013; CREMONESE et al., 2014; CREMONESE et al., 2017; SANTOS et al., 2019), FSH (FREIRE et al., 2013; KHAN et al., 2013; BORNMAN et al., 2017; BAPAYEVA et al., 2018), LH (CREMONESE et al., 2017; FREIRE et al., 2013; YUCRA et al., 2006; RECIO et al., 2005; BLANCO-MUNÓZ et al., 2010), prolactina (KHAN et al., 2013) estradiol (BAPAYEVA et al., 2018) e o SHBG (ABELL; ERNST; BONDE, 2000; CREMONESE et al., 2017).

Em contrapartida, outras pesquisas sugerem associação positiva da exposição a agrotóxicos com a testosterona (BLANCO-MUNÓZ et al., 2010; KHAN et al., 2013; ABBASSY et al., 2014; BORNMAN et al., 2017), FSH (HERNÁNDEZ; CARRILLO e GARCÍA, 2009; AGUILAR-GARDUÑO et al., 2012; MIRANDA- CONTRERAS et al., 2013; ABBASSY et al., 2014; CREMONESE, 2014), LH (STRAUBE et al., 1999; MIRANDA- CONTRERAS et al., 2013; SANTOS et al., 2019), prolactina (AGUILAR-GARDUÑO et al., 2012), e o estradiol (AGUILAR-GARDUÑO et al., 2012; BORNMAN et al., 2017).

Há também pesquisas que não encontram alterações significativas no tocante aos hormônios da testosterona (RECIO et al., 2005; CELIK-OZENCI et al., 2012; MIRANDA- CONTRERAS et al., 2013), FSH (STRAUBE et al., 1999; ABELL; ERNST; BONDE 2000; KAMIJIMA et al., 2004; YUCRA et al., 2006; MANFO et al., 2010; CELIK-OZENCI et al., 2012; CREMONESE et al., 2017; SANTOS et al., 2019), LH

(ABELL; ERNST; BONDE, 2000; KAMIJIMA et al., 2004; HERNÁNDEZ; CARRILLOB; GARCÍAC, 2009; MANFO et al., 2010; AGUILAR-GARDUÑO et al., 2012; CELIK-OZENCI et al., 2012; BORNMAN et al., 2017), prolactina (STRAUBE et al., 1999; RECIO et al., 2005; HERNÁNDEZ; CARRILLOB; GARCÍAC, 2009; MIRANDA-CONTRERAS et al., 2013), estradiol (RECIO et al., 2005; YUCRA et al., 2006; FREIRE et al., 2013; SANTOS et al., 2019), SHBG (MANFO et al., 2010; BORNMAN et al., 2017).

De fato, há vários achados das pesquisas em torno dos efeitos desreguladores endócrinos resultantes da exposição a agrotóxicos, entretanto, algumas alterações pontuais são sugeridas em torno do sistema reprodutor humano. Souza e seus colaboradores (2021), a partir de uma revisão sistemática com 20 artigos científicos, opinam que os agrotóxicos alteram o padrão de concentração dos hormônios sexuais em populações rurais de diversas maneiras. Entre os achados sugeridos, acredita-se que há predominância dos estudos que mostram que os níveis da testosterona e LH são diminuídos mediante a exposição a diversos tipos de agrotóxicos, ocorrendo o inverso com os níveis do FSH. Em particular, esses autores sugerem que os níveis do LH são diminuídos na exposição a agrotóxicos do grupo organofosforados e organoclorados. Cremonese (2014) sugere, a partir de um levantamento bibliográfico, que os grupos dos organoclorados e organofosforados são ainda os mais investigados, todavia, estudos direcionados aos grupos dos carbamatos e piretróides têm crescido bastante nos últimos anos (HAN et al., 2008; MEEKER et al., 2006, 2008, 2009).

Portanto, é perceptível que os agrotóxicos alteram o padrão de concentração dos hormônios sexuais em populações rurais de diversas maneiras ainda pouco esclarecidas, e que uso simultâneo de diversas substâncias usadas no campo seria um dos empecilhos para traçar um padrão linear dessas alterações, aliado aos poucos estudos publicados (SOUZA et al. 2021).

3.3.2 Enzimas Colinesterases

3.3.2.1 Fisiologia das Colinesterases

A acetilcolinesterase - AChE é uma enzima responsável pelo processo de degradação do neurotransmissor acetilcolina - ACh presente nas sinapses nervosas,

permitindo que o neurônio retome à sua condição de repouso após ser ativado (COLOVIC *et al.*, 2013; BERNE; LEVY, 2018; ARAUJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

A acetilcolina é um neurotransmissor responsável por ativar as sinapses colinérgicas que estão amplamente distribuídas no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), sendo importante para o funcionamento de diversas funções do nosso corpo (HALL; GUYTON, 2017; NERILO *et al.*, 2014). Esse neurotransmissor é sintetizado a partir da associação entre a acetilcoenzima e a colina, após o que fica retido em vesículas citoplasmáticas até que ocorra a sua liberação na fenda sináptica, e posterior ligação com os receptores do neurônio seguinte para fornecer a resposta referente ao estímulo específico (HALL; GUYTON, 2017).

A liberação da acetilcolina nas fendas sinápticas permitirá sua ligação aos receptores pré e pós-sinápticos, classificados como nicotínicos e muscarínicos (BERTÉ, 2009; SILVA; *et al.*, 2002; FONSECA, 2011). Cabe ressaltar que a ACh apresenta uma característica singular de flexibilidade, uma vez que pode diversificar sua estrutura química em conformidade com o sítio de interação do receptor (XIA; WANG, 2012).

Os receptores colinérgicos nicotínicos, classificados como ionotrópicos, tem como agonista a nicotina e são constituídos por cinco subunidades proteicas: α , β , γ , δ e ϵ . Estes receptores estão presentes em glânglios autonômicos e junções neuromusculares (FIELDS *et al.*, 2017; MILLAR; GOTTI, 2009).

Já os receptores muscarínicos, classificados como metabotrópicos, são acoplados a proteínas G, tem como agonista a muscarina e encontram-se no músculo liso, coração e glândulas exócrinas, e ainda o mesmo possui cinco tipos de subunidades: M1; M2; M3; M4; M5 (SANABRIA-CASTRO; ALVARADO-ECHEVERRÍA; MONGE- BONILLA, 2017; BERNE; LEVY, 2018; ALTENHOFEN *et al.*, 2017).

A homeostase das vias colinérgicas é realizada através da atuação da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável por hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (ACh) em ácido acético e colina na fenda sináptica colinérgica, cessando, dessa forma, o estímulo. Denominada de colinesterase verdadeira ou colinesterase eritrocitária, a AChE é produzida nas hemácias, tecidos nervosos e músculos

estriados, o seu transporte é feito pelos glóbulos vermelhos, possui uma meia-vida de cerca de três meses e desempenha maior papel na clivagem da acetilcolina nas fendas sinápticas (CÂMARA *et al.*, 2012). Essa enzima, quando bloqueada, é incapaz de catalisar a ACh, deixando-a disponível por um maior período na fenda sináptica, circunstância que potencializa a transmissão colinérgica (TAYLOR, 2006). A atividade da AChE poderá permanecer diminuída até noventa dias após o último contato com um inibidor irreversível, já que apresenta uma menor taxa de renovação sanguínea, sendo considerada um biomarcador para exposições tardias (RIBEIRO; MELLA, 2007).

É válido ressaltar que existe outra enzima colinesterase, trata-se da pseudocolinesterase, também chamada de butirilcolinesterase (BuChE). Responsável por hidrolisar diversos ésteres de colina, desde a acetilcolina até a heptanoilcolina, todavia, com maior eficiência na hidrólise da butirilcolina (SOUZA, 2017; CÂMARA *et al.*, 2012). A BuChE está presente em vários sítios, como fígado, plasma, pâncreas, intestino delgado e em menor concentração no SNC e SNP, circulando no plasma do sangue. Ao contrário da AChE, possui uma taxa de renovação de uma semana e, por essa razão, a atividade da BuChE é utilizada como marcador biológico de exposição aguda por agrotóxicos com ação sobre a enzima (CÂMARA *et al.*, 2012).

Essas duas enzimas modulam importantes funções do sistema colinérgico na neurotransmissão de impulso nervosos com ação central e periférica (MESULAM *et al.*, 2002). Entretanto, um dos efeitos tóxicos de alguns agrotóxicos, especialmente das classes dos carbamatos e organofosforados, é inibir a ação dessas enzimas, o que resulta na elevação dos níveis de acetilcolina e butirilcolina no organismo e, consequentemente, desencadeando disfunções nervosas (HALL e GUYTON, 2017; NERILO *et al.*, 2014).

Os organofosforados e os carbamatos são utilizados na agricultura e pecuária com a finalidade de controle e combate a pragas (inseticidas, fungicidas, acaricidas e nematicidas), e se estendem para o uso domiciliar através do inseticida (AMARAL, 1998; GOODMAN, 1991). Essa facilidade e diversidade de aplicações faz com que se tornem agentes frequentemente envolvidos em intoxicações colinérgicas, principalmente envolvendo crianças e trabalhadores, além de serem compostos mais

utilizados nas tentativas de suicídio (FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001).

3.3.2.2 Diagnóstico Clínico e Laboratorial das Intoxicações por Inibidores de Colinesterase

3.3.2.2.1 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico se baseia nas manifestações clássicas que caracterizam a síndrome colinérgica, aliada a uma anamnese completa que permita a investigação detalhada sobre: identificação da substância tóxica, a via de exposição e o tempo decorrido desde a exposição até a assistência; além de estimar a dose absorvida. Dessa maneira, pode-se dizer que o levantamento de informações minuciosas e direcionadas promove a agilidade no atendimento inicial, decisões terapêuticas eficazes e, por conseguinte, um melhor prognóstico (MS, 2018; ROBERTS; REIGART, 2013).

3.5.2.2 Diagnóstico Laboratorial

As dosagem da atividade enzimática da colinesterase plasmática (BuChE) e eritrocitária (AChE) são utilizadas como avaliação laboratorial específica para os casos de exposições aos agrotóxicos (ZANINI, 1996 apud SCHMITZ, 2003).

De acordo com Cocker (2002), é considerado um indicativo de exposição aos IACHÉ a redução pelo menos 15% dos valores de colinesterase sanguínea com relação aos níveis normais de atividade enzimática. No entanto, nas exposições ocupacionais, segundo a NR 07-Programa De Controle Médico De Saúde Ocupacional, diminuições das atividades enzimáticas em 30% (acetilcolinesterase) e 50 % (burilcolinesterase) em relação aos respectivos valore pré-exposição, representam os limites de tolerância a partir do qual se consideram níveis anormais.

Sugere-se que uma redução entre 50% a 60% da ativiade enzimática da AChE provoque quadro sintomatológico de cefaleia, tonturas, náuseas e fraqueza, e, na

medida que essa inibição se intensifica, de 60% a 90%, poderão ocorrer vômitos, diarreia, sudorese e tremores musculares. O risco de iminência de morte, por insuficiência respiratória ou cardíaca, encontra-se em casos com inibição de 90% a 100% (LIONETTO et al., 2013).

A respeito da BChE, verifica-se que a redução da atividade enzimática, em torno de 50% a 60%, é um indicativo de intoxicação leve, e sua intensificação no percentual de 60% a 90% resulta numa intoxicação moderada caracteriza por fraqueza ou, até mesmo, incapacidade de locomoção. Em casos mais graves, redução acima de 90%, pode originar quadro de estado de inconsciência com intensa miose, edema pulmonar, convulsões e óbito por parada respiratória (STEFANIDOU; ATHANASELIS; SPILIOPOULOU, 2009).

Importante é ressaltar que a atividade da AChE poderá permanecer diminuída até, no máximo, noventa dias após o último contato com um inibidor da colinesterase, dado que apresenta uma menor taxa de renovação sanguínea, sendo considerado um biomarcador para exposições tardias (RIBEIRO; MELLA, 2007). Por outro lado, a BChE possui uma meia-vida de uma semana, o que caracteriza uma exposição aguda por agrotóxicos (CÂMARA *et al.*, 2012).

Ao que tudo indica, as enzimas BChE e AChE estão entre os biomarcadores mais fidedignos e de menor custo na avaliação da exposição a agrotóxicos IChE até o presente momento (STEFANIDOU; ATHANASELIS; SPILIOPOULOU, 2009).

3.3.2.2.2 Exames Gerais

Sabe-se que a intoxicação por inibidores da colinesterase altera diversos parâmetros fisiológicos humanos, de modo que realizar exames adicionais, embora não seja essencial para o diagnóstico do quadro colinérgico por agrotóxico, torna-se importante, tendo em vista a necessidade em traçar um perfil clínico ao longo da evolução do paciente (MATERIAL TÉCNICO- INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018).

A solicitação dos exames gerais será procedida a partir da avaliação clínica e a vivência prática da equipe responsável pelo atendimento inicial, sendo mostrados na literatura os seguintes exames: hemograma; ionograma (eletrólitos); gasometria;

glicemia; marcadores de função hepática; marcadores de função cardíaca; lipidograma; amilase sérica; fatores de coagulação; eletrocardiograma; radiografia do tórax (SHADNIA et al., 2009; SUN; YOON; LEE, 2015; SAADEH et al., 1997; DUBEY; YADAV; KAWRE, 2016).

Em consonância com Manyilizu et. (2016) é possível notar, no hemograma, que o volume corpuscular médio dos glóbulos vermelhos e os valores de hematócrito foram significativamente menores em grupos expostos a vários tipos de agrotóxicos, tendo como principais os organofosforados e carbamatos. Ainda de acordo com esse estudo, houve concentrações médias mais elevadas de enzimas hepáticas, como fosfatase alcalina, soro alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.

Alguns estudos mostram a elevação provisória e acentuada dos níveis glicêmicos (hiperglicemia) até 5 (cinco) vezes superior aos valores habituais (CALDAS, 200; LEE; WU; CHANG, 1998). Esses mesmos autores também sugerem que a exposição pode promover o aumento de três ou mais vezes superiores os níveis da amilase sanguínea, decorrente de alterações fisiológicas do pâncreas.

Alterações na coagulação sanguínea relacionadas ao aumento na agregação plaquetária e consumo de fator VII também são descritas (CALDAS, 2000).

Percebe-se, também, o emprego do lipidograma quando estudos sugerem que o perfil lipídico é alterado em indivíduos com maior contato aos agrotóxicos (CREMONESE, 2014; HERNÁNDEZ et al., 2006). Segundo Collares (2010), na síndrome colinérgica ocorre grande perda de fluídos corporais, isso seria algo sugestivo para desencadear o desequilíbrio de eletrólitos como a hiperpotassemia (MATERIAL TÉCNICO- INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018).

Marcadores de função cardíaca, por vezes, apresentam alterações avaliadas nas primeiras horas após a exposição (SAADEH et al., 1997). Em alguns casos, o eletrocardiograma detecta arritmias cardíacas (fibrilação atrial e ventricular) até 72 horas após a intoxicação (CALDAS, 2000; LEE; WU; CHANG, 1998).

A solicitação da radiografia de tórax é relevante nesses casos, em razão de que, como menciona Collares (2010), há uma hipersecreção brônquica na intoxicação de inibidores da colinesterase, o que dificulta a troca gasosa. Além desse exame, a gasometria arterial também permitirá avaliar a função pulmonar (MATERIAL TÉCNICO-

INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018).

4. METODOLOGIA GERAL

Esta pesquisa foi dividida em três estudos transversais sendo conduzidos para alcançar os objetivos propostos inicialmente nesta pesquisa. No primeiro estudo, um questionário semiestruturado foi aplicado a indivíduos residentes no município, sendo 70 trabalhadores rurais em contato com agrotóxicos (grupo exposto) e 70 trabalhadores da zona urbana sem contato laboral com essas substâncias (controle). No segundo estudo, partiu-se para o doseamento de hormônios sexuais (testosterona total; LH e FSH) e atividade da acetilcolinesterase em 60 sujeitos do primeiro estudo (30 expostos / 30 controle). Enquanto que no terceiro estudo, foi realizado levantamento de dados junto a Agência Estadual de Defesa Agropecuária da Bahia (ADAB) visando a identificação e análise de empresas de venda de produtos agrotóxicos e, posteriormente, ocorreu a aplicação de questionário semiestruturado.

5. ESTUDO 1

CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO POR AGROTÓXICO EM TRABALHADORES RURAIS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA

RESUMO

Introdução: A ampla utilização de agrotóxicos no Brasil acende o alerta acerca da exposição ocupacional a esses produtos por trabalhadores rurais. Um cenário preocupante de utilização desses produtos de forma inadequada é retratado em estudos anteriores no município de Crisópolis-BA, evidenciando a necessidade de investigar o impacto dessa situação na saúde dessa população. **Objetivos:** caracterizar a exposição a agrotóxicos por trabalhadores rurais do município de Crisópolis-Ba. **Metodologia:** Estudo de cunho exploratório, analítico onde a natureza é transversal. Um total de 140 indivíduos residentes em Crisópolis compuseram a amostra, sendo 70 trabalhadores rurais em contato com agrotóxicos (grupo exposto) e 70 trabalhadores da zona urbana sem contato laboral com agrotóxicos (controle). Um questionário semiestruturado foi aplicado a todos os participantes. **Resultados:** A média geral de idade dos 140 sujeitos foi de $43,97 \pm 13,77$ anos, sendo a maioria do sexo masculino (89,3%). O grupo exposto tinha nível de escolaridade predominante no ensino fundamental incompleto (37,1%), enquanto o grupo controle se concentrou em nível superior completo (55,7%). A média geral de $25,0 \pm 3,52$ para Índice de Massa Corporal (IMC) representa padrão de sobrepeso para amostra em geral. Observou-se maior frequência no grupo exposto para hábitos de tabagismo (20%) e consumo de bebida alcoólica (78,6%) com relação ao grupo controle, 7,1% e 58,6%, respectivamente, embora sem diferença significativa. Os agrotóxicos mais utilizados foram as iscas formicidas granuladas (83%), produto pouco tóxico (classe tóxica IV), seguido do herbicida 2,4-D associado ao picloram (78,5%), extremamente tóxico (classe tóxica I). Quanto a fatores de segurança no uso de agrotóxicos, observou-se que 76% dos entrevistados não recebiam orientações no momento da sua aquisição. Verificou-se que 77% não costumam ler a bula e 74% afirmaram armazenar esses produtos em locais inapropriados. Nenhum dos participantes utiliza o receituário agrônomo como parâmetro de dosagem para aplicação. Nenhum trabalhador utilizava EPIs de forma adequada e apenas 16% dos entrevistados descartavam da maneira correta as embalagens. Diante do risco de exposição a partir dos resultados acima, verificou-se a presença de sinais e sintomas esperados para intoxicação por agrotóxicos de forma predominante no grupo exposto, sugerindo a existência de um padrão clássico de intoxicações por agrotóxicos nesses sujeitos. Observou-se que o histórico obstétrico das mulheres que se expõem direta ou indiretamente a agrotóxicos possuem maior tendência em apresentar problemas de malformação congênita e eventos adversos durante a gravidez. **Considerações finais:** Os dados levantados demonstram o uso inadequado de agrotóxicos na região do estudo e sugerem que consequências à saúde da população rural possam já estar ocorrendo, justificando a investigação de marcadores biológicos para mensurar o impacto dessa situação na saúde desses indivíduos.

Palavras-chave: Agrotóxicos; Trabalhadores rurais; exposição.

ABSTRACT

Introduction: The widespread use of pesticides in Brazil raises the alert about occupational exposure to these products by rural workers. A worrying scenario of inadequate use of these products is portrayed in previous studies in the city of Crisópolis-BA, highlighting the need to investigate the impact of this situation on the health of this population. **Objectives:** to characterize the exposure to pesticides by rural workers in the city of Crisópolis-BA. **Methodology:** this is an exploratory, analytical and transversal study. A total of 140 individuals living in Crisópolis comprised the sample, 70 of which were rural workers in contact with pesticides (exposed group), in addition to 70 other workers from the urban area without labor contact with pesticides (control). A semi-structured questionnaire was applied to all participants. **Results:** The general mean age of the 140 subjects was 43.97 ± 13.77 years, most of them male (89.3%). The exposed group had a predominant level of education in incomplete primary education (37.1%), while the control group concentrated on complete higher education (55.7%). The overall mean of 25.0 ± 3.52 for Body Mass Index (BMI) represents a overweight pattern for the overall sample. There was a higher frequency in the exposed group to smoking (20%) and alcohol consumption (78,6%) habits if compared to the control group, 7,1% and 58,6%, respectively, although without significant difference. The most used pesticides were granulated ant baits (83%), a low toxic product (toxic class IV), followed by the 2,4-D herbicide associated with picloram (78.5%), extremely toxic product (toxic class I). As for safety factors in the use of pesticides, it was observed that 76% of respondents did not receive guidance at the time of purchase. In addition, it was found that 77% do not usually read the leaflet and 74% said they store these products in inappropriate places. None of the participants use the agronomist prescription as a dosage parameter for application. No worker used PPE properly and only 16% of respondents correctly discarded the product packaging. Given the risk of exposure from the above results, the presence of expected signs and symptoms for pesticide poisoning was found predominantly in the exposed group, suggesting the existence of a classic pattern of pesticide poisoning in these subjects. It was observed that the obstetric history of women who are directly or indirectly exposed to pesticides are more likely to have problems with congenital malformations and adverse events during pregnancy. **Final considerations:** The data collected demonstrate the inappropriate use of pesticides in the study region and suggest that consequences to the health of the rural population may already be occurring, justifying the investigation of biological markers to measure the impact of this situation on the health of these individuals.

Keywords: Pesticides; Rural workers; exposure.

INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

O crescimento da demanda mundial por alimentos fomentou a ampliação exorbitante do consumo de agrotóxicos. Embora o principal intuito na utilização desses produtos seja o controle de pragas e aumento da produtividade, ao longo dos anos, perpetuaram-se várias implicações negativas, tanto ambientais, quanto para a saúde dos indivíduos envolvidos neste processo (BRASIL, 2016; ALMEIDA et al., 2017).

O Brasil, por sua vez, tendo a agropecuária como uma das principais bases de sustentação da economia, tem avançado na flexibilização da legislação para obtenção de novos produtos agrotóxicos (ALMEIDA et al., 2017). Prova disso é que, em 2019, o Governo Federal aprovou 474 novos produtos, dentre eles, 30% proibidos na União Europeia (ZAREMBA e WATANABE, 2019). Lamentavelmente, em 2020, esses números correspondiam a 493, avançando para um novo recorde histórico em número de produtos registrados pelo Ministério da Agricultura (ANTUNES, 2021). E mesmo durante a pandemia, esse processo continua acelerado, tanto é que até maio de 2021, 205 novos agrotóxicos foram registrados (ANTUNES, 2021), resultando em um total de 1.172 desde janeiro de 2019.

Entretanto, essa escalada na utilização dos agrotóxicos não está sendo equitativamente acompanhada pelo aumento de políticas públicas de aperfeiçoamento da força de trabalho. Com isso, recai sobre o trabalhador rural, e toda a população de forma indireta, um incalculável risco de dano à saúde dada a utilização de maneira inadvertida e inadequada dessas substâncias, cuja toxicidade é demonstrada por inúmeros estudos (BARROS, 2017).

Como agravante, nota-se maior tolerância na legislação brasileira, quando confrontada à regulamentação de outros países, concernente à presença e concentração de resíduos desses produtos em alimentos (ALMEIDA et al., 2017). Superveniente a isso, ocorre o adoecimento da população, através de manifestações da exposição a essas substâncias, como vômito, cefaleia, irritação epitelial ou ocular, e manifestações crônicas que podem culminar em efeitos neurológicos, imunológicos, genotóxicos, teratogênicos e reprodutivos (BLAIR et al., 2005).

Apesar da expressiva discussão sobre os malefícios dessas substâncias ao

organismo humano, as investigações científicas nacionais têm ocorrido em número incompatível com a situação (BARROS, 2017). Isso se agrava no estado da Bahia que, no ano de 2018, se tornou a região do Nordeste com maior número de vendas de agrotóxicos em toneladas de ingrediente ativo (IBAMA, 2019). Não por acaso, a pesquisa conduzida pela Organização Não-governamental (ONG) Repórter Brasil, em parceria com a organização Public Eye, mostra que foram encontrados níveis de agrotóxicos acima dos limites considerados seguros em fontes de águas em 271 municípios baianos, o que é mais uma demonstração de abandono do Estado perante as diversas implicações do indiscriminado uso dessas substâncias (GABERELL; HOINKES, 2019).

Dentre os municípios baianos, a cidade de Crisópolis chama especial atenção devido à elevada exposição ocupacional a agrotóxicos por trabalhadores rurais, observada em pesquisa realizada por Souza e colaboradores (2017). No referido estudo, mais de 80% dos trabalhadores rurais entrevistados alegaram não utilizar equipamentos de proteção individual de forma efetiva e, por conseguinte, mais de 60% destes relataram apresentar sinais e sintomas característicos de intoxicação por exposição a esses produtos. Aliado a esses dados, em 2017, o IBGE demonstrou que o referido município apresentava Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,543, considerado baixo, o que sugere menor grau de conhecimento das pessoas com relação aos problemas relacionados ao uso indiscriminado dos agrotóxicos. Outro ponto preponderante, ainda segundo o IBGE, é que a agropecuária tem um papel fundamental na economia dessa cidade, o que faz alavancar a aplicação de agrotóxicos, visando uma maior e, logicamente, mais suntuosa produtividade e, consequentemente, um maior lucro. Verifica-se, dessa forma, que a investigação do impacto da exposição de agrotóxicos na saúde de indivíduos desse município se faz extremamente necessária.

Mediante o exposto, a presente pesquisa teve como objetivo a investigação da saúde da população de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos no município de Crisópolis-BA, mediante aplicação de questionários. Por fim, a partir dos resultados da presente pesquisa, espera-se poder mensurar as reais condições de saúde dos indivíduos pesquisados e potenciais determinantes para isso e, a partir desses dados,

fornecer informações que permitam o melhor planejamento de ações de proteção à saúde dessa população.

METODOLOGIA

Tipo de pesquisa

Trata-se de uma pesquisa de estudo exploratório analítico, onde a natureza é transversal, realizada no período de março de 2020 a dezembro de 2021, no município de Crisópolis-BA.

População do estudo e seleção de participantes

De acordo com dados do IBGE (2017), o município de Crisópolis conta com uma população de 20.046 habitantes, 45.416,453 de hectares de propriedades agropecuárias divididas em 4.237 estabelecimentos, dentre os quais 1.076 trabalhadores rurais nunca frequentaram a escola e 578 revelaram utilizar agrotóxicos.

A amostra do presente trabalho compreendeu 140 sujeitos residentes em Crisópolis, sendo 70 trabalhadores rurais pertencentes a agricultura familiar que alegaram ter contato com agrotóxicos em sua atividade laboral (grupo exposto) e 70 trabalhadores pertencentes a Zona urbana, cuja rotina não envolve contato com agrotóxicos (grupo controle). Os participantes da pesquisa foram selecionados por conveniência, mediante indicações de Agentes Comunitários de Saúde (ACSs) com ampla experiência de atuação no município, além de informantes-chave residentes do município, com amplo conhecimento da população e região.

Coleta de dados

A pesquisa se sucedeu com aplicação de questionários semiestruturados aos trabalhadores rurais para traçar seu perfil sociodemográfico e de exposição aos pesticidas. Esse instrumento de coleta foi composto por 35 perguntas distribuídas em 5 seções: 1- identificação e dados sociodemográficos; 2- história médica e hábitos de vida; 3- sinais e sintomas autorreferidos; 4- caracterização do uso, exposição, armazenamento e descarte dos agrotóxicos (Apêndice A). A aplicação do questionário para grupo controle se baseou apenas nas seções 1, 2 e 3 do questionário aplicado aos trabalhadores rurais. Para a construção desse instrumento de coleta, foram consultadas

e adaptadas diversas referências na literatura, como BRASIL (2013, p. 41-47), BAHIA (2013), BRASIL (2007), SANTOS et al. (2017), NERILO et al. (2014) e DE SOUZA; FARIA; PEREIRA (2017).

Os entrevistadores foram previamente treinados e orientados sobre a forma adequada de abordar os indivíduos participantes do estudo e como preencher os questionários antes do início das atividades.

Critérios de inclusão

No grupo exposto, foram incluídos os trabalhadores rurais que residem em área rural do município de Crisópolis – Bahia e alegaram exposição a agrotóxicos. O grupo controle foi composto por indivíduos que relataram nunca ter exposição ocupacional a esses produtos, os quais serão também selecionados respeitando o pareamento de sexo e idade com o grupo exposto. Todos concordaram em participar livremente do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão

Indivíduos desprovidos de sanidade mental para responder ao questionário; indivíduos em estado de isolamento domiciliar decorrente da Covid-19; moradores de outras regiões ou residentes há menos de 1 ano na cidade.

Análise de Dados

Os dados coletados foram tabulados em Microsoft® Office Excel versão 2019 e exportados para o módulo estatístico PSSP (versão 2019) para análise. Para a verificação das associações entre os grupos, aplicou-se a análise comparativa (sexo, idade, doenças previamente existentes, peso, altura e escolaridade) mediante os testes Qui-quadrado, Mann Whitney e Exato de Fisher em adição a descrição da frequência e porcentagem. Para o teste p, utilizou-se o método padrão de dados variáveis, sendo considerada a representação menor a um $p < 0,05$ como estatisticamente significativa.

Parcerias

Para a realização dessa pesquisa houve parceria com a Secretaria de Saúde de Crisópolis-BA; Sindicato de Trabalhadores Rurais de Crisópolis-Ba; Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA/UNEB); Diretoria de Vigilância e Atenção à Saúde do Trabalhador (DIVAST)/Centro Estadual de Referência

em Saúde do Trabalhador (CESAT).

Considerações Bioéticas

O presente estudo foi devidamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado da Bahia respeitando o estabelecido na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Foi aprovado sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 16888019.8.0000.0057 (ANEXO A). Vale ressaltar que os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B) e, se houver, também o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Responsável por Menor (Apêndice C) e Termo de Assentimento do Menor (Apêndice D).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente pesquisa, os trabalhadores rurais entrevistados pertenciam aos seguintes povoados dentro da região de Crisópolis: Alto do Meio, Alto do Narcísio, Barreiras, Brejinho, Campo Limpo, Igrejinha e Jenipapo (figura 4). A distribuição de indivíduos entrevistados por localidade ocorreu com base na disponibilidade dos trabalhadores rurais indicados pelos agentes comunitários de saúde (ACSs), havendo uma maior colaboração dos moradores de Brejinho, devido à participação em pesquisas anteriores (DE SOUZA; FARIA; PEREIRA, 2017; CREDIDO et al., 2020; PORTO et al., 2021).

Figura 4- Localização geográfica do município de Crisópolis no mapa do estado da Bahia.



*(A) Localização aproximada dos locais visitados para realização do presente estudo, Crisópolis 2019 (B).
Fonte: Google Imagens; CREDIDO et al., 2020.

Perfil Sociodemográfico Da Amostra

O conhecimento do perfil sociodemográfico dos sujeitos da pesquisa é de grande importância para compreensão do seu contexto de vida. Dentre os 140 participantes da pesquisa dos grupos exposto ($n = 70$) e não exposto ($n = 70$), buscou-se no momento da coleta a paridade de faixa etária e sexo entre os grupos a partir dos dados levantados para o grupo exposto. Assim, não há diferença estatística entre os grupos com relação a essas variáveis ($p = 0,997$ e $1,00$ para idade e sexo, respectivamente - Tabela 1).

Dessa forma, a média geral de idade foi de $43,97 \pm 13,77$ anos. A maioria dos entrevistados foi do sexo masculino (89,3%). A etnia predominante foi a parda (60%), sendo 71,4% para grupo exposto e 48,6% grupo controle. Os trabalhadores rurais tinham menor escolaridade do que urbanos, distribuídos em maior predominância para ensino fundamental incompleto (37,1%) e nível superior completo (55,7%), respectivamente. Os participantes do grupo exposto eram agricultores (100%) e houve maior predomínio das profissões em nível superior (50%) para o grupo controle (Tabela 1).

Tabela 1– Características sociodemográficas do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$.

VARIÁVEIS	GERAL N (%)	GRUPO EXPOSTO N (%)	GRUPO CONTROLE N (%)	p
	140(100%)	70 (50%)	70 (50%)	
Idade , média (DP)	43,97(DP=13,77)	44,1(DP= 13,83)	43,7(DP=13,80)	0,854*
18 a 30 anos	23(16,4%)	11 (15,7%)	12(17,1%)	0,997
31 a 40 anos	40(28,6%)	20(28,6%)	20(28,6%)	
41 a 50 anos	40(28,6%)	20 (28,6%)	20(28,6%)	
51 a 60 anos	9(6,4%)	5 (7,1%)	4(5,7%)	
Maior que 60 anos	28(20%)	14 (20,0%)	14(20%)	
Sexo				
Feminino	15(10,7%)	8 (11,4%)	7(10,0%)	1,00
Masculino	125(89,3%)	62(88,6%)	63(90,0%)	
Etnia				
Afrodescendente	24(17,1%)	8(11,4%)	16 (22,9%)	<0,001
Pardo	84(60%)	50(71,4%)	34(48,6%)	
Branco	26(18,6%)	6(8,6%)	20 (28,6%)	
Não declarado	6(4,3%)	6(8,6%)	-	
Escolaridade				
Superior completo	43(30,7%)	4(5,7%)	39(55,7%)	<0,001
Superior incompleto	6(4,3%)	0(0%)	6(8,6%)	
Ensino médio completo	38(27,1%)	15(21,4%)	23(32,9%)	
Ensino médio incompleto	11(7,9%)	11(15,7%)	0(0%)	
Fundamental incompleto	26(18,6%)	26(37,1%)	0(0%)	
Não alfabetizado	15(10,7%)	13(18,6%)	2(2,9%)	
Ausente	1(0,7%)	1(1,4%)	-	
Profissão				
Agricultor	70(50%)	70(100%)	0(0%)	
Profissional Nível superior	35(25%)	0 (0%)	35(50%)	
Aposentado	15(10,7%)	0 (0%)	15(21,4%)	

Mecânico	10 (7,1%)	0 (0%)	10(14,3%)	<0,001
Motorista	2(1,4%)	0 (0%)	2(2,9%)	
Estudante	2(1,4%)	0 (0%)	2(2,9%)	
Vendedor	6(4,3%)	0 (0%)	6(8,6%)	

*DP: desvio padrão; *Teste Mann

Whitney

Fonte: Dados de própria autoria, 2021.

Os resultados com relação a variável idade se aproximam de outros estudos que indicam perfil predominante de adultos para trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos. De fato, no trabalho de Bortolotto et al. (2020), por exemplo, realizado com agricultores dos distritos rurais de Pelotas, RS, foi identificada faixa etária principal de mais de 40 anos (66,0%). Da mesma forma, Lebailly (2015), Sunwook (2016) e respectivos colaboradores também identificaram faixas etárias predominantes para adultos. Contudo, cabe salientar que, nesse estudo, trabalhadores com mais de 60 anos apresentaram o percentual expressivo de 20% se comparado a outros estudos (LEBAILLY et al., 2015; SUNWOOK et al., 2016). Análogo a isso, o estudo de De Souza, Faria e Pereira (2017) mostrou que nessa cidade no ano 2015 (restrito ao povoado de Brejinho), havia uma predominância dos trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos na faixa etária 60 anos (27,5%).

Diante disso, é provável que, apesar que esses indivíduos tenham sinalizado status de aposentados, a renda desse benefício seja insuficiente para sua subsistência. De toda forma, há que se preocupar com os riscos dessa atividade laboral com relação a exposição aos agrotóxicos nesses indivíduos em processo de senilidade e senescência, mais susceptíveis aos efeitos tóxicos desses produtos. Dardengo e Maфра (2018) explicam que idosos diminuem de forma gradativa e natural as suas funções vitais devido ao envelhecimento dos órgãos e tecidos. Dessa maneira, as exposições a agentes agrotóxicos poderão vir a tornar esses indivíduos ainda mais vulneráveis, com maiores chances de serem intoxicados.

A predominância do homem nas atividades do campo é imponente nesse estudo, alcançando cerca de 88,6%, algo comum em outras pesquisas (ALVES et al, 2016; De SOUZA; FARIA; PEREIRA, 2017). Além do mais, o Censo Agropecuário de 2017 (IBGE, 2017) de maneira semelhante aos anos anteriores, indica que, dentro da classificação de agricultores, o sexo masculino é prevaiente. Como explicação, tem-

se que o trabalho árduo do campo é mais alinhado ao aparato biológico de força física do homem, contribuindo para vincular essa atividade ao sexo masculino de forma cultural.

Nota-se também que referente à variável etnia, a maioria dos participantes se autodeclara pardo (60%) e branco (18,6%), números que se assemelham às estatísticas do IBGE (2017), que mostram que a população de Crisópolis se autodeclarou com maior frequência da cor parda (66%), seguida pela cor branca (22,4%) e minoria preta (9,8%) no ano de 2017.

O destaque encontrado do menor grau de escolaridade no grupo exposto é representado na amostra em maior parte entre ensino fundamental incompleto (37,1%), ensino médio (21,4 %) e aqueles que nunca frequentaram a escola (18,6%). Esses dados se assemelham ao descrito na pesquisa realizada no estudo de De Souza, Faria e Pereira (2017) neste mesmo município (restrito ao povoado de Brejinho), a qual mostra que cerca de 42,5% não concluíram o ensino fundamental, juntamente a uma taxa de 30% de analfabetismo.

Esses dados são preocupantes, haja vista que o baixo grau de escolaridade pode comprometer a leitura e compreensão das informações contidas nos rótulos dos produtos, que trazem orientações importantes acerca da sua manipulação e aplicação de forma correta e segura (PERES; MOREIRA, 2007; SOARES; FREITAS; COUTINHO, 2005). Outrossim, pode-se sugerir que esse fator contribua para a população rural ser instigada a fazer o uso contínuo de agrotóxicos sem precedentes, negligenciando os riscos químicos a que estariam expostos.

Caracterização Dos Hábitos De Vida Da Amostra

A caracterização dos hábitos de vida dos sujeitos da pesquisa é fundamental considerando sua influência para a predisposição de doenças, que por sua vez podem ser agravadas pela atividade laboral envolvendo exposição a agrotóxicos. Nesse sentido, de forma geral, os resultados referentes aos hábitos de vida pesquisados não diferiram estatisticamente entre os grupos exposto e controle.

Os hábitos de vida como prática regular de atividade física e dieta rica em gordura pode refletir no Índice de Massa Corporal (IMC) dos indivíduos, sendo esse

portanto um indicador adequado a ser discutido. A média geral de 25,0 (DP=3,52) para IMC de todos os sujeitos da pesquisa representa uma tendência de sobrepeso nessa amostra. De forma estratificada, os trabalhadores rurais apresentaram menor média - 24,32 (DP=3,04) em relação aos indivíduos não expostos - 25,6 (DP=3,83).

Cerca de 68,6% dos entrevistados, fazem uso de bebidas alcoólicas e 13,6% uso de tabaco. Apesar de não haver diferenças significativas entre os grupos com relação a essas variáveis, observa-se números discretamente maiores desses hábitos para trabalhadores da área rural em comparação aos da área urbana (Tabela 2).

Tabela 2 – Características dos hábitos do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$.

VARIÁVEIS	GERAL N (%)	GRUPO EXPOSTO N (%)	GRUPO CONTROLE N (%)	p
	140(100%)	70 (50%)	70 (50%)	
IMC, média (DP)	25,0(DP=3,52)	24,32(DP= 3,04)	25,6(DP=3,83)	0,021*
Abaixo	1(0,7%)	0(0%)	1(1,4%)	0,69
Normal	81(57,9%)	46(65,7%)	35(50%)	
Sobrepeso	43(30,7)	17(24,3%)	26(37,1%)	
Obesidade	12(8,6%)	4 (5,7%)	8(11,4%)	
Não sabe informar	3(2,1%)	3(2,1%)	-	
Consumo de álcool				
Não consome nada	44(31,4%)	15 (21,4%)	29(41,4%)	0,60
Baixo teor	65(46,4%)	39(55,7%)	26(37,1%)	
Moderado	26(18,6%)	14(20,0%)	12(17,1%)	
Alto teor	5(3,6%)	2(2,9%)	3(4,3%)	
Uso do tabaco				
Sim	19(13,6%)	14(20%)	5(7,1%)	0,46
Não	121(86,4%)	56(80%)	65(92,9%)	

*DP: desvio padrão; *Teste Mann Whitney

Fonte: Dados de própria autoria, 2021.

A partir dos resultados de IMC, percebe-se que há predominância de indivíduos em estado de eutrofia entre os trabalhadores rurais, o que coincide com os dados de Souza (2011) e Cremonese (2014). Nota-se que o percentual de trabalhadores rurais obesos em torno de 5% fica bem abaixo dos dados nacionais que indicam índice médio de 26,8% para obesidade em 2019 (IBGE, 2019). Algo possivelmente positivo para a população estudada, visto que os agrotóxicos apresentam elevado grau de

lipofilicidade, o que predispõe ao acúmulo corpóreo das substâncias nas regiões ricas em gorduras (GABERELL; HOINKES, 2019), podendo intensificar o risco de intoxicação por esses agentes.

Nesse estudo, observa-se maior tendência percentual dos trabalhadores rurais (grupo exposto) fazer uso de álcool e tabaco quando comparada a trabalhadores urbanos (grupo controle). Estudo realizado por Cremonese (2014) no município de Farroupilha, RS, mostra que jovens da área rural fumavam mais, ingeriam mais bebida alcoólica que jovens urbanos. Dados que podem ser considerados como fatores de riscos para a população referida, e que influenciam no surgimento de patologias sistêmicas (INCA, 2019), podem agravar possíveis efeitos nocivos ocasionados por exposição desses sujeitos a substâncias tóxicas como os agrotóxicos. A pesquisa de Fernandino (2019) sugere que o consumo de álcool e outros hábitos de vida podem vir a potencializar ainda mais a vulnerabilidade dos sujeitos à exposição aos agroquímicos, os quais são agentes potenciais para o desenvolvimento de cânceres.

Ainda, Abbassy et al. (2014) através de um estudo com trabalhadores da agricultura (pulverizadores e agricultores), sugere que os agrotóxicos têm potencial para contribuir no surgimento de infarto do miocárdio, distrofia muscular, toxicidade reprodutiva e tireoidiana, e que isso se intensificaria em trabalhadores tabagistas.

Características Do Uso De Agrotóxicos Pelos Trabalhadores Rurais

A caracterização da utilização dos agrotóxicos é de grande importância, uma vez que parâmetros como tempo de exposição e identificação dos produtos utilizados fornecem dados que auxiliam na avaliação do risco de exposição e possíveis efeitos tóxicos que esses indivíduos estão sujeitos. A pesquisa desses fatores revelou que a maioria dos trabalhadores rurais entrevistados relata usar os agrotóxicos a cada 2 a 3 meses (32,5%), trabalhar a mais de 2 anos com esses produtos (76%) e ter último contato estimado de 30 dias a 1 ano (63%). Com relação a utilização de agrotóxicos pelos vizinhos, parcela expressiva (88 %) respondeu que “sim” (tabela 3).

Tabela 3- Características do trabalho agrícola com uso de agrotóxicos dos trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba (N=70).

Variáveis	Característica	N	%
Frequência de uso dos agrotóxicos			
	Todos os dias	1	1,5%
	3 a 5 dias por semana	4	6%
	1 vez por mês	5	7%
	1 vez a cada 2 a 3 meses	23	32,5%
	1 vez a cada 4 a 6 meses	19	27%
	1 vez por ano	16	23%
	Só aplicou uma vez	2	3%
Quanto tempo utiliza a substância			
	<6 meses	4	6%
	Entre 6 meses a 2 anos	4	6%
	Mais de 2 anos	54	76%
	Não sabe informar	8	12%
Tempo de último contato com a substância			
	De 30 dias a 1 anos	44	63%
	De 1 ano a 2 ano	20	29%
	Não se lembra	6	8%
Uso de agrotóxico pelos vizinhos			
	Sim	62	88%
	Não	4	6%
	Não sabe informar	4	6%

Fonte: Dados de própria autoria, 2021.

Nesse estudo é posto que maior parte dos entrevistados (32,5%) relata ter contato frequente de pelo menos 1 vez a cada 2 - 3 meses, e uma parcela expressiva trabalha a mais de 2 anos com esses produtos (76%). Achados semelhante são descritos por Cremonese (2014) a partir de pesquisa realizada com jovens moradores da área rural (n=99) de Farroupilha-RS, havendo prevalência dos entrevistados (79,8 %) que afirmam utilizar agrotóxicos pelo menos 5 dias ao longo do ano, além disso, 79,8 % relataram trabalhar com esses produtos, misturando ou aplicando-os, a mais de 2 anos.

O estudo de Silva *et al.* (2013), realizado em um município no norte da Bahia revela achados similares, onde muitos dos entrevistados afirmaram ter utilizado

agrotóxicos ao longo de vários anos. Percebe-se, assim como no presente estudo, que outros trabalhos indicam que, de forma geral, agricultores trabalham com esses produtos há longos períodos.

Agrotóxicos Utilizados Pelos Trabalhadores Rurais Entrevistados

Os agrotóxicos mais frequentemente mencionados pelos participantes foram as iscas formicidas granuladas (Sulfonamidas fluoroalifáticas) (83%), o herbicida 2,4-D associado ao picloram (Ácido ariloxialcanóico + ácido piridinocarboxílico) (78,5%), e o carrapaticida diclorvós associado à cipermetrina (43 %) (Tabela 4).

Tabela 4 – Classificações dos agrotóxicos utilizados por trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba, 2020-2021 (N=70)

Ingredientes ativos	Nomes comerciais comuns	Finalidade	Grupo Químico	Classe toxicológica	N (%)
Sulfluramida	Mirex-S	Inseticida, bacteriostático	Sulfonamidas fluoroalifáticas	Classe IV	58 (83%)
2,4-D + picloram	Tordon, Tucson, Famoso, Artys	Herbicida	Ácido ariloxialcanóico + ácido piridinocarboxílico	Classe I	55(78,5%)
Diclorvós + cipermetrina	Alatox	Inseticida	Organofosforado+ piretroide	Classe II	30 (43%)
Glifosato	Roundup	Herbicida	Glicina substituída	Classe IV	14 (20%)
Cipermetrina	Barrage	Inseticida	Piretroide	Classe II	7 (10%)
Não lembra o nome	-	-	-	-	7 (10%)
Deltametrina	Butox, Decis	Inseticida	Piretroide	Classe IV	6 (8,5%)
Triazina	Atrazine	Herbicida	Triazina	Classe III	5 (7%)
Parationa metílica	Folidol	Inseticida e acaricida	Organofosforado	Classe I	2 (5%)
Diclorvós+ clorpirifós	Brinco mosquicida para gados	Inseticida e acaricida	Organofosforado	Classe II	2 (5%)
Fipronil	Poderoso 25 CE	Inseticida, cupinicida	Fenilpirazol	Classe III	2 (5%)

Fonte: autoria própria, 2021 no município de Crisópolis – Ba.

Observa-se, no presente estudo, que uma prática comum entre os trabalhadores é a utilização da sulfluramida (Mirex-S) com o propósito de eliminação das formigas nas plantações e pastos. Segundo a Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ) de tal produto, ele recebe a classificação “pouco tóxico” (classe IV), e sua formulação sólida dispensa o preparo de uma calda o que diminui o risco de exposição do manipulador se comparada às formas gasosas e líquidas, adotada em outros produtos agrotóxicos.

Nota-se que agrotóxicos pertencentes à classe I foram mencionados por 57 vezes, enquanto que aqueles da classe II, por 32, da classe III, por 7 e da classe IV, por

78 vezes (Tabela 4).

Pesquisa semelhante, realizada por Souza et al. (2020) nesse mesmo município (n = 40), apura que maior parte dos trabalhadores (45,5 %) revelaram utilizar o formicida dipil (Hidrametilnona - classe tóxica IV) seguido do herbicida Tordon (25,0% - Classe I). A pesquisa realizada por BEDORA et al. (2007), na região submédica do Vale do São Francisco, apresentou achados que diferem da realidade de Crisópolis. No referido estudo, 38% dos sujeitos da pesquisa lidaram com agrotóxicos medianamente tóxicos (classe tóxica III), enquanto 25% manipularam produtos altamente tóxico (classe II). Comparando com resultados de Crisópolis-Ba, a situação é preocupante, uma vez que pelo menos 78% dos trabalhadores rurais da presente pesquisa manipulam agrotóxicos de classe I, extremamente tóxicos.

Caracterização Da Compra, Armazenamento E Descarte Dos Agrotóxicos

A investigação dos procedimentos que vão desde a aquisição até o descarte dos agrotóxicos é também de fundamental importância para identificar possíveis riscos de intoxicação na população. O armazenamento dos produtos, por exemplo, se feito de forma incorreta, pode expor todos os indivíduos próximos ao risco de intoxicação, e o mesmo se pode dizer com relação ao descarte. Nesse sentido, observou-se que 76% dos entrevistados não recebem orientações no momento da aquisição dos agrotóxicos. Atrelado a isso, verificou-se que cerca de 77% não costumam ler a bula e, dentre os diversos motivos, o que mais se destaca seria: “Não, pois já sei como usar”. Com relação ao armazenamento, 74% afirmam guardar esses produtos de forma inadequada, como locais não exclusivos de armazenamento.

Outro ponto preocupante, é que nenhum dos trabalhadores rurais consultados utiliza o receituário agrônomo como parâmetro de dosagem agrotóxica, sendo mais comum entre os entrevistados o uso do rótulo do produto (43%), seguido de maneiras de dosagem empírica por hectare de terra (40%). Sobre o descarte das embalagens, apenas 16% dos entrevistados procediam da maneira correta, ou seja, devolvendo ao estabelecimento em que adquiriram ou descartando em depósito de lixo tóxico (tabela 5).

Tabela 5 – Aspectos relacionados a compra, armazenamento de agrotóxicos e descarte das suas embalagens, Crisópolis-BA, Brasil, 2020-2021 (N=70).

Variáveis	Característica	N	%
Recebe orientação sobre o uso do agrotóxico no local da compra	Sim	17	24%
	Não	53	76%
Leitura das bulas	Sim.	15	23%
	Não. Linguagem complexa	10	14%
	Não. Tamanho da letra	3	4%
	Não. Não sei ler	6	8%
	Não. Pois já sei como usar	36	51%
Armazenamento da substância utilizada na lavoura/pasto	Armário específico fora de casa	18	26%
	Deposito fora de casa junto com outras substâncias	27	38%
	Outros locais	25	36%
Parâmetro para dosagem dos agrotóxicos	Hectare por terra	28	40%
	Rótulo do produto	30	43%
	Hectares/rótulos	2	3%
	Outros	10	14%
Destino dos vasilhames da substância depois da aplicação*	Devolvo nos postos de recebimento	11	16%
	Deixo ao redor da casa/ na lavoura	10	14%
	Enterro	7	10%
	Queimo	40	57%
	Descarto no lixo comum	15	22%
	Reaproveito o vasilhame em casa	1	2%
	Reaproveito para armazenar outros produtos químicos	6	8%
	Utiliza para transportar água	6	8%

*Participantes responderam mais de uma opção

Fonte: Autoria própria, 2021.

O não fornecimento de orientações sobre o correto uso de agrotóxicos no momento da aquisição em estabelecimentos comerciais reporta um dado preocupante, porquanto a ausência de informação relacionada ao seu manejo correto implica em

maior risco de exposição desse trabalhador rural, de indivíduos próximos e do meio ambiente. Outrossim, é importante salientar que, por vezes, os vendedores se equivocam na indicação dos agrotóxicos, o que pode favorecer a utilização incorreta por cultura e por dosagem, contribuindo, assim, para a resistência das pragas (BEDORA et al., 2007).

Deste modo, recai sobre esses trabalhadores, via de regra, a responsabilidade em discernir os parâmetros corretos da utilização segura dos agrotóxicos. Todavia, esse cenário torna-se desafiador e preocupante considerando o aspecto já mencionado referente a ausência de consulta ao receituário que se soma ao considerável índice de analfabetismo (18%). Somados, esses fatores contribuem para o aumento da chance de erros na utilização desses produtos e colocam em risco a saúde de toda a comunidade.

Adicionalmente, 77% dos indivíduos da amostra não costuma ler a bula do produto. Resultado semelhante foi identificado por Da Silva et al. (2013) em Casa Nova (Bahia), onde muitos agricultores alegaram não perceber a necessidade de ler os rótulos dos agrotóxicos por já possuírem o hábito de utilizá-los. Em outra pesquisa realizada na mesma cidade desse estudo, o índice de 52,5% para os entrevistados que não tem por hábito ler a bula é um fato que coincide com os resultados aqui encontrados (De SOUZA, FARIA E PEREIRA, 2017). Nesse sentido, Ferreira (2015) elucida que a prática segura no meio agrícola será alcançada por meio, principalmente, da leitura atenta da bula e das instruções fornecidas no momento da compra desses produtos, informações que não são encontradas na amostra em estudo.

Parâmetro extremamente importante, as práticas de armazenamento dessas substâncias merece real atenção. Nesse sentido, infelizmente, há predominância entre os entrevistados (74%) daqueles que relatam manter esses produtos em locais inadequados. Achados similares são retratados por Santos *et al.* (2017) na região do Recôncavo Baiano, onde 90% dos trabalhadores guardavam os agrotóxicos de forma irregular, em locais não exclusivos para produtos químicos, e até mesmo ao ar livre. As referidas formas de armazenagem trazem potenciais riscos de exposição aos moradores dessas residências, sobretudo, as crianças e, até mesmo, poderão aumentar a possibilidade de contaminação do solo, da água e do ar. Além disso, o

resultado dessa variável vai de encontro ao preconizado pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) através da NBR 9843, a qual especifica os requisitos para o armazenamento seguro de agrotóxicos e afins (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2019).

Além dessa variável, nota-se que no planejamento da aplicação dos produtos, os parâmetros de dosagem comum entre os entrevistados seriam: o rótulo do produto (43%), seguido de maneiras de dosagem empírica por hectare de terra (40%). É importante ressaltar o dado previamente mencionado de que nenhum dos participantes se baseia no receituário agrônomo para o cálculo da dose.

O rótulo possui informações elementares para o manejo correto desses produtos, contendo resultados de testes rigorosos com o produto antes de receber a autorização do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para enfim ser comercializado (BARRIGOSSI, 2006). Contudo, essa população apresenta baixo nível de escolaridade, o que pode prejudicar o entendimento da leitura dos rótulos, tendo em vista o grande teor técnico da maioria das informações ali apresentadas (PERES; MOREIRA, 2007; SOARES; FREITAS; COUTINHO, 2005).

Adicionalmente, o doseamento do produto realizado de maneira empírica por 43% dos entrevistados pode representar um fator contribuinte para o uso contínuo de agrotóxico negligenciando os riscos de tal prática. O parâmetro de dosagem preconizado seria o receituário agrônomo, posto que, garante a segurança na venda e no uso de defensivos agrícolas na medida em que apresentam recomendações técnicas (dosagem certa, aplicações do produto, modalidade de aplicação, intervalo de segurança, dentre outras), EPI's necessários, restrições de uso e outras orientações, assim como o destino final das embalagens (BRASIL, 1989; BRASIL, 2002).

Com relação ao destino das embalagens dos agrotóxicos, obteve-se a informação de que a maioria dos entrevistados não procedia da maneira correta, sendo que 57% afirmaram queimar as embalagens, 10% enterram e 15% deixam ao redor da casa/ na lavoura. Esses dados não são exclusivos dessa região, sendo observados em vários outros estudos (DA SILVA et al., 2013; NISHIYAMA, 2003; SANTOS et al., 2017; FARIAS, 2018), e representam um alerta para as autoridades de saúde no tocante a fiscalização e orientações dos trabalhadores, tendo em vista que a legislação

brasileira, através da Lei 7.802 de 11 de julho de 1989, preconiza que as embalagens devem ser devolvidas obrigatoriamente ao posto de recebimento ou ao próprio revendedor, que irá devolvê-las ao fabricante (BRASIL, 1989).

Utilização De Epi's E Outras Medidas De Segurança Adotadas Pelos Trabalhadores Rurais

A utilização de EPI's consiste em procedimento mandatório para a manipulação segura de agrotóxicos e a sua investigação é um ponto fundamental para se avaliar a segurança no contato com agrotóxicos pela população estudada. Assim, observou-se maior predominância dos trabalhadores rurais que utilizavam sempre as botas ou sapatos fechados (68,5 %), calças e/ou blusas de mangas compridas (40%) e boné árabe ou chapéu (36%). Em contrapartida, quantidade significativa dos entrevistados revelou nunca utilizar avental (93%), viseira (93%), macacão (93%), máscara com filtro (86%), óculos (78,5 %), roupas impermeáveis (86 %), luvas (70%) e máscara descartável (68,5%) (Tabela 6)

Por outro lado, com relação às medidas de segurança, a maioria dos trabalhadores afirmou que lava as mãos (61,5%), observa a direção do vento no momento da aplicação (60 %) e toma banho (57%) após aplicação dos produtos.

Tabela 6 – Características do uso dos equipamentos de proteção individual pelos trabalhadores rurais, Crisópolis – Ba, Brasil, 2020-2021 (N=70).

EPIs/Medidas de segurança	Sempre		Nunca	
	N	%	N	%
Troca de roupas	29	40,5	41	58,5
Boné árabe ou chapéu	25	36,0	45	64,0
Botas ou sapato fechado	48	68,5	22	31,5
Calças/blusas de mangas compridas	28	40,0	42	60,0
Observa o vento	42	60,0	28	40,0
Lava as mãos	43	61,5	27	38,5
Toma banho	40	57,0	30	43,0
Máscara descartável	22	31,5	48	68,5
Luvas	21	30,0	49	70,0
Óculos	15	21,5	55	78,5
Roupas impermeáveis	10	14,0	50	86,0
Macacão	5	7,0	65	93,0
Máscara com filtro	10	14,0	50	86,0

Viseira facial	5	7,0	55	93,0
Avental	5	7,0	55	93,0

Fonte: Autoria própria, 2021.

É válido ressaltar que a utilização com frequência das botas/sapatos fechados, calças/blusas de mangas compridas e boné árabe/chapéu são medidas de proteção válidas para esses indivíduos, contudo não são medidas que os entrevistados necessariamente utilizam para sua proteção contra a exposição dos agrotóxicos. Provavelmente, esta prática se relaciona ao cotidiano desses agricultores, uma vez que são adotados também para proteção contra raios solares, animais peçonhentos, dentre outros riscos. Dado que aguarça a sugestão anterior seria o fato que EPI's específicos para a proteção de compostos tóxicos, a exemplo do avental, viseira e macacão, raramente são usados por esses entrevistados.

A utilização parcial dos EPI's pelos trabalhadores rurais que têm contato com agrotóxicos é algo recorrente em outras pesquisas (DE SOUZA; FARIA; FERREIRA, 2017; GARCÍA-GARCÍA et al., 2016; NERILO et al., 2014; FARIA et al., 2004; PREZA; AUGUSTO, 2012). Assim, Schmidt e Godinho (2006) e Castro e Confalonieri (2005) apontam, como principais razões para o uso inadequado ou inutilização dos EPIs, o desconforto, principalmente térmico, além da não disponibilização pelos empregadores e preços elevados.

Dessarte, a precariedade no uso dos EPIs encontrada nesse estudo revela a vulnerabilidade dos trabalhadores rurais de Crisópolis à exposição insegura aos agrotóxicos.

Caracterização dos antecedentes obstétricos da amostra

A investigação de antecedentes obstétricos é de particular importância para dimensionar possíveis consequências da exposição aos agrotóxicos sobre a saúde reprodutiva da população rural envolvida. Dessa forma, foi possível observar que 84,3 % dos participantes possuem filhos, dos quais 7,1% apresentaram complicações durante o parto (grupo exposto 11,4 %; grupo controle 2,9) e 7,9% nasceram com problemas congênitos (grupo exposto 11,4%; grupo controle 4,3%). Cerca de 7,9% dos entrevistados tiveram, ou suas esposas, processo gestacional interrompido

espontaneamente, sendo 10% para trabalhadores expostos e 5,7% para não expostos. Apesar da diferença percentual entre os grupos, os valores não diferiram significativamente (tabela 7).

Tabela 7 – Antecedentes obstétricos do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significante quando $p < 0,05$.

VARIÁVEIS	GERAL N (%)	GRUPO EXPOSTO N (%)	GRUPO CONTROLE N (%)	p
	140(100%)	70 (50%)	70 (50%)	
Tem filhos				
Sim	118(84,3%)	61(87,1%)	57(81,4%)	0,81
Não	22(15,7%)	9(12,9%)	13(18,6%)	
Interrupção gestacional				
Sim	11 (7,9%)	7(10%)	4(5,7%)	0,460
Não	107 (76,4%)	54(77,1%)	53(75,7%)	
Não se aplica	22(15,7%)	9(12,9%)	13(18,6%)	
Complicações no parto				
Sim	10(7,1%)	8(11,4%)	2(2,9%)	0,113
Não	108(77,1%)	53(75,7%)	55(78,6%)	
Não se aplica	22 (15,7%)	9(12,9%)	13(18,6%)	
Problemas congênitos				
Sim	11 (7,9%)	8(11,4%)	3(4,3%)	0,22
Não	107 (76,4%)	53(75,7%)	54(77,1%)	
Não se aplica	22(15,7%)	9(12,9%)	13(18,6%)	

Fonte: Dados de própria autoria, 2021.

A gestação interrompida (aborto espontâneo) foi apontada por 7,9% dos entrevistados, percentual que se assemelha aos dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), onde mais de 10% das mulheres já tiveram processo gestacional interrompido espontaneamente, e o risco de uma gestação terminar em aborto espontâneo chega a 15,3% (apud BLEIKER, 2021). Dessarte, os resultados obtidos no presente estudo sugerem o acompanhamento dos valores observados pela OMS. Embora essa variável em específico não tenha apresentado diferença significativa entre os grupos exposto e controle ($p=0,460$), o maior percentual de casos para a amostra rural (10%) se comparada a urbana (5,7%) pode sugerir uma tendência de diferença, cuja confirmação ou não poderá ser elucidada em estudos de maior

amostragem. Portanto, esses dados mostram que uma investigação mais detalhada desse aspecto parece necessária para essa população, considerando que estudos sugerem que a exposição de gestantes aos agrotóxicos aumenta a taxa de abortos espontâneos, assim como as chances de ocorrência de desfechos mutagênicos (CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015; SILVA et al., 2019).

Observa-se que o percentual geral de 7,9% dos entrevistados apresenta filhos com malformação congênita, dado esse que ficaria acima da estimativa global, onde, segundo WHO (2020), cerca de 6% dos nascidos vivos (NV) apresentam algum tipo de anomalia congênita. No Brasil, apesar dos números serem subestimados, cerca de 24 mil recém-nascidos são registrados com algum tipo de anomalia a cada ano (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2021).

Cabe ponderar que a amostra rural apresentou maior número de casos de malformação congênita ($n = 8$; 11,4%) em comparação ao grupo controle ($n = 3$; 4,3%). Pesquisas já mostraram associações da exposição a agrotóxicos com o desenvolvimento de anomalias congênitas (FERNÁNDEZ et al., 2007; CREMONESE et al., 2014). Um estudo ecológico realizado por Cremonese et al. (2014) buscou investigar a associação entre o consumo per capita de agrotóxicos (1985 e 1996) e as taxas de mortalidade infantil, devido a malformações do sistema cardiovascular e do SNC em 1986-1990 e 1997-2001. A partir das correlações, significativas e positivas, encontradas entre as duas variáveis estudadas em microrregiões rurais - o que não se repetia nas urbanas - os autores sugeriram que tais exposições pré-natais podem estar relacionadas com a ocorrência de certos defeitos congênitos (CREMONESE et al., 2014). Dessa forma, não se pode descartar a relação causal entre exposição direta ou indireta a agrotóxicos da população estudada e os referidos problemas.

Cerca de 7,1% dos entrevistados relatam complicações no momento do parto e isso se intensificaria para o grupo exposto (11,4%). Pesquisas realizadas com humanos mostram que a exposição a alguns agrotóxicos tem sido associada a eventos adversos na gravidez (WINDHAM; FENSTER, 2018; WIGLE et al., 2008; SCHREINEMACHERS, 2003). Um estudo ecológico foi realizado em três estados da Região Sul do Brasil (1996-2000), com o intuito de investigar possíveis associações entre o consumo per capita de agrotóxicos e eventos adversos em nascidos vivos, chegou-se a conclusão

sugestiva que a exposição intrauterina a agrotóxicos seria um presumível fator de risco para eventos adversos na gravidez, a exemplo de partos prematuros e maturação inadequada do bebê (CREMONESE et al., 2012). Mendonça Guimaraes et al (2014) em estudo semelhante realizado com consumo per capita dos agrotóxicos entre os anos de 1997 e 2001 nos estados brasileiros, também encontrou evidências de associação entre exposição de agrotóxicos e prematuridade (MENDONÇA; GUIMARAES et al, 2014).

As observações encontradas na tabela 07 induzem a análise de que o histórico obstétrico das mulheres que se expõem direta ou indiretamente a agrotóxicos possuem maior tendência em apresentar problemas de malformação congênita e eventos adversos durante a gravidez.

Comorbidades diagnosticadas ou autopercebidas

No tocante às morbidades diagnosticadas ou autopercebidas, é possível notar maior predominância no grupo exposto em apresentar doenças crônicas como alergias respiratórias (38,5%); hipertensão arterial sistêmica-HAS (15,7%); problemas renais (7,1%); diabetes mellitus tipo II-DMII (4,2%); esquistossomose (4,2%), em contrapartida o grupo controle apresentou maior frequência de casos diagnosticados com ansiedade (14,2%). Percebe-se uma diferença significativa dos padrões de agravos à saúde ($P < 0,05$) entre os grupos estudados para a comorbidade de alergias respiratórias e ansiedade.

Tabela 8 – Comorbidades dos trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significante quando $p < 0,05$.

COMORBIDADES	GRUPO EXPOSTO N (%)	GRUPO CONTROLE N (%)	p
Alergia	27 (38,57%)	4(5,7%)	0,001
Hipertensão	11 (15,6%)	8(11,4%)	0,623
Problemas renais	5(7,1%)	2 (2,8%)	0,441
Diabetes <i>mellitus</i>	3(4,2%)	1(1,4%)	0,620
Esquistossomose	3(4,2%)	0(0%)	*
Ansiedade	1(1,4%)	10 (14,2%)	0,009

Depressão	2(2,8%)	1(1,4%)	1,00
Anemia	2(2,8%)	1(1,4%)	1,00
Hepatite (A, B, C ou D)	1(1,4%)	1(1,4%)	1,00
Artrose	2(2,8%)	0(0%)	*
Hanseníase	1(1,4%)	0(0%)	*
Adenoide	3(4,2%)	0(0%)	*

*Não têm dados o suficiente para comparação;

Fonte: Autoria própria, 2021 no município de Crisópolis – Ba.

A diferença significativa dos padrões de agravos à saúde ($P < 0,05$) entre os grupos estudados pode, talvez, ser explicada pelo tipo de atividade laboral de cada grupo, sendo a ansiedade (grupo controle) uma potencial consequência da pressão incisiva de cobranças e prazos inerentes às atividades laborais desses grupos. A alergia (grupo exposto), por sua vez, um possível efeito da exposição aos agroquímicos e a vários agentes alergênicos encontrados no campo, a exemplo da poeira.

Nesse estudo, a prevalência de alergias respiratórias entre trabalhadores rurais se assemelha, em partes, a pesquisa realizada por Fernandino (2019), com 37 participantes expostos a agrotóxicos no estado de Minas Gerais, onde os agravos comuns seriam alergias na pele (35,1%) e alergias respiratórias (13,5%).

Cabe mencionar, que grande parte dos agrotóxicos citados pelos entrevistados (tabela 04) se apresenta na forma líquida e são aplicados em forma de spray, visando uma maior abrangência desses compostos químicos a praga a que se destinam, o que, de maneira sugestiva, potencializaria a contaminação desses trabalhadores, os quais por não usarem completamente os EPI's (tabela 06), estariam em grau elevado de exposição ocupacional. Todavia, faz-se necessário uma investigação criteriosa para avaliar a devida causalidade entre os agravos citados e a exposição aos agrotóxicos.

Apesar da hipertensão arterial sistêmica (HAS) ser prevalente no grupo exposto, acometendo 15,6% desses indivíduos, ficaria, ainda, bem abaixo de outros trabalhos como o de Fernandino (2019), cujo percentual chegou a 37,8% para HAS em trabalhadores rurais. No entanto, o percentual de 4,2% para diabetes mellitus (DM) encontrado no presente estudo, corrobora o estudo de Cremonese (2014), que apresentou um percentual de 3,3% para DM. É válido apontar que esses percentuais

de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) encontrados neste estudo ficariam abaixo da média nacional. A prevalência estimada da HAS na população brasileira tende a variar entre 21,4% a 32,3% e, na Bahia, essa variação possui números entre 20% a 30,3%, a depender do critério diagnóstico adotado (BRASIL, 2018). Enquanto que, para a DM, sua prevalência no Brasil é de cerca de 7,5% (BRASIL, 2018), desse modo, é notável que o perfil de morbidade de ambos os grupos seria um dado positivo no contexto da amostra estudada.

Contudo, cabe salientar que estudo publicado por De Souza, Faria e Pereira (2017), realizado com trabalhadores rurais (n=40) da cidade em estudo, revela que 95% dos entrevistados nunca receberam assistência à saúde em quaisquer níveis de cuidado. Além disso, algumas localidades do município de Crisópolis estão descobertas pelas unidades de saúde da família (USF), contribuindo para o provável subdiagnóstico de DCNTs nessa população.

Os problemas renais mencionados por 7,1 % dos trabalhadores rurais foram decorrentes de cálculos renais e por toxicidade induzida por fármacos, conforme relatos dos entrevistados. Contudo, cabe ressaltar que a literatura sugere que alguns tipos de pesticidas poderão causar danos renais (GEORGIADIS et al., 2018; MAMOULAKIS et al., 2017; TSAROUHAS et al., 2018).

A prevalência de 4,2% de esquistossomose para o grupo exposto pode ser explicada pelo costume populacional de tomar banhos em rios, como mencionado por alguns entrevistados. O perfil dos municípios da cidade estudada seria propício para tornarem-se focos endêmicos, dado que, segundo dados de Brasil (2007), eles ocorrem em maior quantidade nas áreas rurais em comunidades de baixa renda, frequentemente em locais sem saneamento básico e onde o esgoto é lançado diretamente em córregos que irão desaguar em rios e lagos (CORRÊA et al., 1998).

Sinais e sintomas autorreferidos e sugestivos de intoxicações por agrotóxicos

A análise de sinais e sintomas autorreferidos comuns em casos de intoxicações por agrotóxicos é de extrema importância para auxiliar no mapeamento de potenciais situações de exposição frente a comunidade estudada, subsidiando ações de

prevenção e correção. Nesse sentido, os trabalhadores rurais apresentam maior número de sinais e sintomas autorreferidos com relação ao grupo controle, tendo associado os sintomas à sua atividade laboral.

A diferença na frequência de sintomas comuns a intoxicação por agrotóxicos foi estatisticamente significativa entre os grupos pesquisados (tabela 9). Sintomas como cefaleia, visão turva, fraqueza, cólicas abdominais, e rinorreia foram registrados, sendo a predominância dos relatos oriunda do grupo exposto.

Tabela 9 – Sinais e sintomas autorreferidos do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$.

significante quando p < 0,05.

SINAIS/SINTOMAS	FREQUÊNCIA N (%)		P
	Grupo exposto	Grupo controle	
Sistema Nervoso Periférico/Central			
Dor de cabeça	11 (15,7%)	3 (4,2%)	0,026
Visão turva	13(18,5%)	1(1,4%)	0,001
Fraqueza/cansaço	10(14,2%)	1 (1,4%)	0,009
Boca seca	10(14,2%)	3(4,2%)	0,077
Agitação/irritabilidade	6(8,5%)	5(7,1%)	1,00
Sonolência	8(11,4%)	2(2,8%)	0,097
Vertigem/tontura	6(8,5%)	1(1,4%)	0,116
Cãibras	5(7,1%)	1(1,4%)	0,209
Formigamento nos membros	5(7,1%)	2(2,8%)	0,441
Taquicardia	5(7,1%)	1(1,4%)	0,209
Insônia	6(8,5%)	2(2,8%)	0,275
Perda de apetite	4(5,7%)	1(1,4%)	0,366
Mal-estar generalizado	3(4,2%)	0(0%)	0,245
Tremores	3(4,2%)	0(%)	0,245
Salivação	3(4,2%)	2(2,8%)	1,00
Hipotensão	0	1(1,4%)	1,00
Convulsão	0	0(0%)	1,00
Sistema gastrintestinal			
Cólica abdominal	12(17,1%)	1(1,4%)	0,002
Disenteria	1(1,4%)	1(1,4%)	1,000
Náusea	5(7,1%)	1(1,4%)	0,209
Vômito	1(1,4%)	1(1,4%)	1,00
Sistema respiratório			
Irritação nasal	7(10%)	2(2,8%)	0,165
Rinorreia	7(10%)	1(1,4%)	0,063
Aperto no peito	3(4,2%)	0(0%)	0,245
Tosse	3(4,2%)	1(1,4%)	0,620
Dispneia	3(4,2%)	0(0%)	0,245

Fonte: Autoria própria, 2021, Crisópolis – Ba.

A predominância de sinais no grupo de trabalhadores expostos aos agrotóxicos sugere um padrão clássico de intoxicações identificado também em outros trabalhos (MACHADO, 2018; FERNANDINO, 2019; De SOUZA; FARIAS; PEREIRA et al., 2017). Um estudo de Cattelan (2017), no estado do Rio Grande do Sul, com 152 trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos, informa que 13% desses indivíduos já apresentaram sinais de intoxicação aguda, como dores de cabeça, vertigens, tonturas, náuseas e dispepsias. Comparando-se esses dados aos resultados de Crisópolis, há pouca divergência.

Esses achados preliminares deixam evidente a necessidade de avaliação pormenorizada da condição de saúde dessa população mediante investigação de alterações em biomarcadores de exposição da ação tóxica desses agrotóxicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, dados importantes do município de Crisópolis-Ba, no tangente ao perfil sociodemográfico do trabalhador que utiliza agrotóxicos, aspectos da sua correta utilização bem como condições de saúde e possíveis sinais de exposição aos agrotóxicos por trabalhadores rurais, foram identificados.

Alguns pontos de destaque incluem que os trabalhadores rurais, em sua maioria, apresentam baixa grau de escolaridade. Isso é considerado um dos principais fatores de risco à exposição insegura aos pesticidas, uma vez que influencia negativamente na compreensão de instruções e precauções elementares para o manejo correto dos agrotóxicos. Aspectos alarmantes também incluem a não utilização dos receituários agrônomos como parâmetro de dosagem, baixíssima adesão à utilização dos equipamentos de proteção individual e a destinação incorreta das embalagens de agrotóxico.

No âmbito do estilo de vida dos trabalhadores rurais, a predominância do consumo de álcool coadjuvante a alta taxa de tabagismo, se comparado a nível nacional, configura-se como potenciais fatores de risco para aumentar a possibilidade de toxicidade reprodutiva nessa população, posto que, pesquisas sugerem que tais hábitos potencializam as alterações dos hormônios sexuais em trabalhadores expostos

aos agrotóxicos.

Atrelado a isso, a análise sugestiva de que o histórico obstétrico das mulheres que se expõem direta ou indiretamente a agrotóxicos possuem maior tendência em apresentar problemas de malformação congênita e eventos adversos durante a gravidez torna evidente a necessidade da investigação de biomarcadores hormonais a fim de gerar dados precisos das condições de saúde dessa população e concomitantemente intervenções cabíveis.

6. ESTUDO 2

AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM TRABALHADORES RURAIS EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS – BAHIA

Resumo

Nas últimas décadas, houve grande preocupação dos pesquisadores em investigar a ação dos agrotóxicos como desreguladores dos níveis dos hormônios sexuais, entretanto, cabe lembrar que há a possibilidade de monitoramento de biomarcadores de exposição, que pode vir a ser utilizado para verificar o surgimento de disfunções fisiológicas em populações rurais expostas. Posto isso, o presente estudo objetiva avaliar possíveis alterações nos biomarcadores (acetilcolinesterase e hormônios LH, FSH, testosterona) em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos no município de Crisópolis- Ba. Trata-se de um estudo transversal, onde a amostra foi composta por 60 participantes, sendo 30 trabalhadores rurais expostos a agrotóxico e 30 trabalhadores urbanos não expostos. Houve a aplicação de questionário aos participantes, juntamente a realização de coleta das suas amostras biológicas no Laboratório JC Diagnóstico, localizado do centro da cidade pesquisada. Os resultados mostram que a idade geral dos participantes foi de 44.5 anos (DP=13.1). Os trabalhadores rurais tinham menor nível de escolaridade do que urbanos, distribuídos em maior predomínio para ensino fundamental incompleto (43.3%) e nível superior completo (56.7%), respectivamente. A maioria dos trabalhadores rurais pesquisados relatou usar os agrotóxicos a cada 2 a 3 meses (46,7%), trabalhar a mais de 2 anos com esses produtos (40%) e ter último contato estimado de 30 dias a 1 ano (70%). Os princípios ativos mais utilizados seriam o sulfonamidas (83.3%), seguido do ácido ariloxialcanóico+ ácido piridinocarboxílico (53,3%). Mediante a análise de sinais e sintomas, nota-se que cefaleia, visão turva, fraqueza e cólicas abdominais se destacaram pelas repetidas vezes mencionadas, possuindo a predominância dos relatos advinda do grupo exposto ($p < 0,05$). Observou-se diferença estatística entre os valores encontrados no grupo exposto e controle para a AChE ($p < 0.01$), LH ($p 0.03$) e testosterona ($p 0.01$). Na análise multivariada, as odds ratio (OR) e os coeficientes de regressão linear (β) não encontram significância entre os dados apurados. Conclui-se que a exposição aos agrotóxicos está causando impactos negativos na saúde reprodutiva destes trabalhadores rurais de maneira insidiosa, tornando ainda mais evidente a relevância do monitoramento da exposição contínua a agrotóxicos através de biomarcadores, para que assim seja ofertada uma assistência à saúde de qualidade aos responsáveis pela produção alimentícia do mundo.

Palavras- chave: Hômonios sexuais; trabalahdores rurais; toxicologia.

INTRODUÇÃO

O sistema endócrino se destaca pela capacidade de controlar mecanismos como a reprodução, desenvolvimento e outras funções fisiológicas por meio de hormônios secretados por glândulas endócrinas que funcionam como sinalizadores e reguladores de diversas funções celulares essenciais à manutenção da vida (MOLINA, 2014; GUYTON, 2008; RHOADES *et al.*, 2005; SHERWOOD, 2011). Importante é asseverar que determinada condição de equilíbrio funcional pode ser desestabilizada pela exposição a poluentes ambientais com comprovada ação deletéria sobre esse sistema (CASTRO- CORREIA; FONTOURA, 2015; LANDRIGAN; FULLER, 2015; DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2009; FRYE *et al.*, 2012)

Nesse sentido, cita-se os desreguladores endócrinos (DE) como os principais agentes envolvidos na desestabilização endócrina. Tais substâncias têm origem natural ou sintética, com a capacidade de interferir na produção, secreção, ligação, transporte, ação ou eliminação de hormônios do corpo. Dessa forma, proporcionam alterações nas diversas funções do sistema endócrino, o que acaba por resultar em consequências lesivas para o organismo humano ou, por vezes, até sua descendência (AL-OMAR; ABBAS; AL-OBAIDY, 2000; BILA; DEZOTTI, 2007; MNIF *et al.*, 2011).

Nas últimas décadas, houve grande preocupação dos pesquisadores em investigar a ação dos agrotóxicos como desreguladores dos níveis dos hormônios sexuais. O desequilíbrio da homeostase provocado a partir de tais desregulações hormonais pode resultar em efeitos graves como declínio da qualidade seminal, infertilidade, malformações de órgãos genitais, além de enfermidades como o câncer de mama, de próstata e testículo (JENG *et al.*, 2014; PANT *et al.*, 2011; TUC *et al.*, 2007).

Várias pesquisas já mostram impactos negativos dos agrotóxicos sobre a saúde dos trabalhadores rurais que lidam diretamente com essas substâncias. Nesse sentido, segundo Silva *et al.* (2019), o monitoramento de biomarcadores de exposição a agrotóxicos pode ser útil para verificar o surgimento de disfunções fisiológicas em populações expostas.

Considerando as propriedades androgênicas dos agrotóxicos que desencadeiam alterações na produção dos hormônios sexuais como LH, FSH, SHBG e testosterona (SANTOS *et al.*, 2019; JI *et al.*, 2018), a investigação dos níveis destes hormônios

permite dimensionar os impactos da exposição a esses agentes, bem como embasar políticas públicas para sua resolução. Outrossim, a dosagem da enzima acetilcolinesterase eritrocitária (AChE) é também de extrema importância, dado que, permeia a avaliação de alterações nervosas provocadas por esses agentes (DUTTA; BAHADUR, 2019). Deste modo, o presente estudo objetiva avaliar possíveis alterações de biomarcadores (acetilcolinesterase e hormônios LH, FSH, testosterona) em trabalhadores rurais do município de Crisópolis- Ba expostos a agrotóxicos.

METODOLOGIA

Tipo de pesquisa

Trata-se de uma pesquisa de estudo exploratório analítico, onde a natureza é transversal (GIL, 2010). Essa pesquisa foi baseada nas orientações das diretrizes do Ministério da Saúde (MS), conforme solicitação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), através de Medidas Preventivas contra o SARS-CoV-2, sendo realizada no período de março de 2020 a dezembro de 2021, no município de Crisópolis-BA.

População do estudo e seleção de participantes

O município de Crisópolis conta com uma população de 20.046 habitantes, 45.416,453 de hectares de propriedades agropecuárias divididas em 4.237 estabelecimentos, dentre os quais 1.076 trabalhadores rurais nunca frequentaram a escola e 578 revelaram utilizar agrotóxicos (IBGE, 2017).

A amostra foi composta por 60 sujeitos residentes em Crisópolis, dentre estes, 30 trabalhadores rurais pertencentes a agricultura familiar que alegaram ter contato com agrotóxicos em sua atividade laboral (grupo exposto) e 30 trabalhadores pertencentes a zona urbana que negaram contato com agrotóxicos em sua rotina de trabalho (grupo controle). Os participantes da pesquisa foram selecionados por conveniência, mediante indicações de Agentes Comunitários de Saúde (ACSs) com ampla experiência de atuação no município, além de informantes-chave residentes do município.

Coleta de dados

A presente pesquisa adotou medidas preventivas do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) contra a Covid-19, conforme recomenda a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), de modo que potenciais riscos de contaminação dos sujeitos envolvidos na pesquisa fossem mínimos e/ou eliminados.

Questionário

Aplicou-se questionário estruturado proposto com base no trabalho de Cremonese (2014), composto por 12 questões distribuídas em 4 seções: 1- Identificação pessoal; 2 – Histórico de Saúde; 3- Saúde Reprodutiva; 3- Uso de agrotóxico (Apêndice E). Vale ressaltar que apenas as três primeiras seções do questionário foram aplicadas para o grupo controle.

Os questionários foram aplicados garantindo a compreensão dos entrevistados em sala reservada com duração média em torno de 15 minutos.

Análise bioquímica

A coleta das amostras biológicas ocorreu no Laboratório JC Diagnóstico localizado no centro de Crisópolis, estando as condições sanitárias adequadas à proteção da saúde do sujeito da pesquisa e do responsável técnico do laboratório que coletou as amostras biológicas. O coletador estava a utilizar, adequadamente, máscaras, luvas, touca, jaleco e protetor/escudo facial de acrílico (faceshield), antes, durante e após o contato com o sujeito da pesquisa.

O material biológico coletado em sala reservada e climatizada, em horário e data pré-agendado, não necessitando de jejum por parte dos trabalhadores.

Um volume de 10 mL de sangue venoso foi coletado de cada trabalhador e distribuído em quatro tubos identificados por participante. O material biológico foi processado por ultracentrifugação a 8.000 RPM por 20 minutos e armazenado em criotubos na temperatura de -20°C. Após isso, as amostras foram enviadas para o Laboratório Álvaro, localizado em Recife- PE, para análise bioquímica.

Os níveis dos hormônios sexuais (testosterona total; hormônio luteinizante- LH e

hormônio folículo estimulante-FSH) foram determinados por eletroquimioluminescência e Ensaio Colorimétrico para a análise da atividade acetilcolinesterase.

Os valores normais de referência estabelecido para cada biomarcador foi (faixa para adultos):

- COLINESTERASE: 5320,0 U/L a 12920,0 U/L;

- FSH: 1,4 a 18,1 mUI/ML;

- LH: 1,5 a 9,3 mUI/ML;

- Testosterona: 20 a 50 anos: 249 a 836 ng/dL; Superior a 50 anos: 193 a 740 ng/DL.

Crítérios de inclusão

Sujeitos de maior idade e sexo masculino residindo há pelo menos 02 anos na cidade pesquisada. No grupo exposto, foram incluídos trabalhadores rurais que residirem em área rural do município de Crisópolis – Bahia e alegarem exposição a agrotóxicos durante atividade laboral. O grupo controle foi composto por indivíduos que relataram que nunca tiveram exposição ocupacional a esses produtos, selecionados respeitando o pareamento de sexo e idade com o grupo exposto. Todos os sujeitos da pesquisa concordaram em participar do estudo de forma voluntária, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Crítérios de exclusão

Indivíduos que apresentem condições fisiopatológicas e/ou uso de terapias medicamentosas que possam influenciar na atividade das enzimas colinesterases e na dosagem dos hormônios sexuais; sem plena capacidade mental para responder ao questionário; em estado de isolamento domiciliar decorrente da Covid-19.

Análise de Dados

A tabulação inicial e organização de dados ocorreu no programa Office Excel (2013), onde foram tomadas as estatísticas descritivas através das medidas de tendência central (média e mediana) e medida de dispersão (desvio padrão); para variáveis categóricas foi calculada a distribuição de frequências.

Para o teste de normalidade das taxas dos hormônios sexuais e da Acetilcolinesterase, foi utilizado o Shapiro-test. Foi constatado que tanto o FSH quanto o LH apresentaram normalidade; já as taxas de acetilcolinesterase e testosterona não seguiram uma distribuição normal, sendo aplicado uma transformação logarítmica em ambas as taxas, visando alcançar a simetria dos dados.

Para testar se as variâncias são homogêneas, foi aplicado o Teste de Levene. Quando constatado que os pressupostos foram atendidos foi aplicado o Teste-t para analisar a diferença nos valores dos hormônios e acetilcolinesterase entre os dois grupos (Exposto e Controle). Em variáveis categóricas, foi utilizado o teste de qui-quadrado para analisar a diferença entre os grupos.

Para analisar a associação entre as variáveis do questionário e os desfechos (hormônios sexuais e enzima), foram realizadas análises multivariadas por meio de regressão linear. Como variáveis dependentes, foram utilizados os desfechos e como variáveis independentes foram utilizadas uso de agrotóxicos por mais de dois anos; frequência de uso diário; não uso de EPI's; uso de agrotóxicos: sulfluramidas, 2,4-D + picloram, cipermetrina, diclorvós+ clorpirifós, glicina substituída, triazina e fenilpirazol; fumante; obesidade/sobrepeso. Vale ressaltar, que a categoria de referência utilizada para cada variável independente foi o próprio grupo exposto.

A função “vif” foi empregada para verificar a multicolinearidade entre as variáveis. Os valores de vif indica a proporção em que uma variável é influenciada pela presença de outra variável explicativa, valores de VIF acima de 20 é indicio de forte colinearidade e a variável deve ser removida; já valores acima de 10 devem ser avaliados e evitados se possível (BORCARD, 2011). Apenas as variáveis “uso de organofosforado” e “uso de glicina” apresentaram valores acima de 10 indicando colinearidade. No entanto, após análise dos modelos, optou-se por manter ambas as variáveis.

Assim foi calculado as razões de chances (OR) e os respectivos intervalos de confiança para cada uma das variáveis. A obtenção das medidas descritivas, análise de dados e construção de gráficos foram feitas no ambiente R versão 4.1.2 (R CORE TEAM 2021). Nas análises estatísticas, foram utilizados os pacotes dplyr, rstatix, psych, car, mfx, tidymodels e lme4, já para a construção de gráficos foi utilizado o pacote ggplot2. Em todas as análises, foi considerado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Parcerias

Para a realização dessa pesquisa houve parceria com a Secretaria de Saúde de Crisópolis-BA; Sindicato de Trabalhadores Rurais de Crisópolis-Ba; Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA/UNEB); Diretoria de Vigilância e Atenção à Saúde do Trabalhador (DIVAST)/Centro Estadual de Referência em Saúde do Trabalhador (CESAT). Essa articulação está sendo fundamental para a logística de apresentação do projeto, coleta de dados, realização de exames bioquímicos e ações educativas no meio rural.

Considerações Bioéticas

A presente pesquisa adotou as orientações das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme solicitação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), com o intuito de minimizar e/ou eliminar os riscos potenciais de contaminação dos sujeitos pesquisados, pesquisadores, membros dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e comunidade pesquisada.

O presente estudo foi devidamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado da Bahia respeitando o estabelecido na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Foi aprovado sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 16888019.8.0000.0057 (ANEXO A). Vale ressaltar que os participantes da pesquisa assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndices F).

Todas as informações coletadas dos participantes serão tratadas de modo confidencial, apenas a equipe de trabalho desse projeto terá acesso aos dados. A todos os participantes da pesquisa (grupos expostos e controle) serão apresentados os objetivos do trabalho, e os mesmos deverão informar sua autorização em participar da pesquisa mediante assinatura do TCLE.

A fim de beneficiar e conscientizar a população acerca dos riscos e boas práticas de utilização dos agrotóxicos, serão realizados eventos educativos sobre a utilização segura de agrotóxicos, bem como distribuição de material informativo no momento dos eventos. Adicionalmente, todos os resultados laboratoriais alterados oriundos das

análises do material biológico dos participantes serão reservadamente tratados com o indivíduo, e a equipe fornecerá todo o apoio para seu devido encaminhamento ao atendimento médico pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características sociodemográficas e estilo de vida

A amostra do estudo foi constituída por 60 participantes do sexo masculino, residentes em Crisópolis-Ba, sendo 30 trabalhadores rurais em contato com agrotóxicos (grupo exposto) e 30 trabalhadores da zona urbana sem contato laboral com essas substâncias (grupo controle). A média de idade geral foi de 44.5 anos (DP=13.1) e buscou-se a paridade do grupo controle com relação ao grupo exposto afim de estabelecer comparações entre níveis hormonais de indivíduos expostos e não expostos a agrotóxicos na mesma fase de vida (p-valor= 1.00). A etnia predominante foi a parda (50.0%), sendo 63.3% para grupo exposto e 36.7% grupo controle. Os trabalhadores rurais tinham menor nível de escolaridade do que urbanos, distribuídos em maior predomínio para ensino fundamental incompleto (43.3%) e nível superior completo (56.7%), respectivamente. Os entrevistados do grupo exposto eram agricultores (100%) e houve maior predomínio das profissões em nível superior (60.0%) para o grupo controle. Em relação ao estilo de vida, a maioria dos participantes encontrava-se dentro da faixa considerada normal para Índice de Massa Corporal (IMC) (61.7%); cerca de 56,7% afirmaram ter feito uso de algum tipo de bebida alcoólica nos últimos 30 dias, sendo esta frequência maior no grupo exposto (p-valor <0.01); apenas 13.3 % eram fumantes, sendo esta representação de 3.3% no grupo controle e 23.3% no grupo exposto (p-valor 0.05); (Tabela 1).

Tabela 1– Características sociodemográficas do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$.

VARIÁVEIS	GERAL N (%)	GRUPO EXPOSTO N (%)	GRUPO CONTROLE N(%)	P
	60 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	
Idade, média (DP)	44.5(DP=13.1)	44.5(DP=13.3)	44.5(DP=13.3)	1.00
18 a 30 anos	13.3%	13,3%	13.3%	
31 a 40 anos	16.7%	16.7%	16.7%	
41 a 50 anos	40.0%	40.0%	40.0%	
51 a 60 anos	16.7%	16.7%	16.7%	
Maior que 60 anos	13.3%	13.3%	13.3%	
Sexo				1.00
Masculino	100%	100%	100%	
Etnia				0.02
Afrodescendente	26.7%	16.7%	36.7%	
Pardo	50.0%	63.3%	36.7%	
Branco	18.3%	10.0%	26.6%	
Não declarado	5.0%	10.0%	0.0%	
Escolaridade				<0.01
Superior completo	28.4%	0.0%	56.7%	
Superior incompleto	3.3%	0.0%	6,7%	
Ensino médio completo	30.0%	26.7%	33.3%	
Ensino médio incompleto	3.3%	6.7%	0.0%	
Fundamental incompleto	21.7%	43.3%	0.0%	
Não alfabetizado	13.3%	23.3%	3.3%	
Ausente	0.0%	0.0%	0.0%	
Profissão				<0.01
Agricultor	50.0%	100.0%	0.0%	
Profissional superior	Nível 30.0%	0.0%	60.0%	
Aposentado	3.3%	0.0%	6.7%	
Mecânico	8.4%	0.0%	16.6%	
Motorista	0.0%	0.0%	0.0%	
Estudante	3.3%	0.0%	6.7%	
Vendedor	5.0%	0.0%	10.0%	
IMC, média (DP)	24.9(DP=3.4)	24.8(DP= 3.3)	25.1(DP=3.6)	0.62
Abaixo	1.7%	3.3%	0.0%	
Normal	61.7%	63.4%	60.0%	
Sobrepeso	28.3%	23.3%	33.3%	
Obesidade	8.3%	10.0%	6.7%	
Consumo de álcool nos últimos 30 dias				<0.01
Não consumiu nada	43.3%	40%	46.7%	
Baixo teor	43.3%	60%	26.7%	
Moderado	11.7%	--%	23.3%	
Alto teor	1.7%	--%	3.3%	
Uso do tabaco				0.05
Sim	13.3%	23.3%	3.3%	
Não	86.7%	76.7%	96.7%	

*DP: desvio padrão; *Qui-Quadrado

Fonte: Dados de própria autoria, 2021

A amostra dos trabalhadores agrícolas selecionada apresentou baixo nível de escolaridade quando comparado ao grupo controle (ensino fundamental incompleto (43.3%) e superior completo (56.7%), respectivamente) , algo que também se verifica em outros estudos brasileiros dirigidos a população rural, expressando o grau de vulnerabilidade dos indivíduos estudados devido a possibilidade de comprometer a compreensão da utilização correta dos produtos (De Souza, Faria e Pereira, 2017; FARIAS, 2017; Cremonese, 2014; ARAUJO et al., 2007;).

A prevalência no grupo exposto de consumo de tabaco (23.3 %) e bebida alcoólica (60%) quando comparado ao grupo controle (3,3 % e 53,3%, respectivamente) demonstra um ponto negativo para essa população, já que tais hábitos foram reportados outrora como prejudiciais aos níveis dos hormônios sexuais e a qualidade seminal (CHIA et al., 1994; MUTHUSAMI; CHINNASWAMY, 2005; GAUR et al., 2010).

A predominância de trabalhadores rurais nesse estudo que fazem uso de álcool (60%) é um dado que se repete em outros estudos (ARAUJO et al., 2007; FARIAS, 2017; CREMONESE, 2014). Farias (2017), a partir de uma pesquisa feita com agricultores pesquisados da Região da Chapada do Apodi, em Limoeiro do Norte, aponta como justificativa do consumo de álcool entre os sujeitos pesquisados, condição de “suportar” a atividade laboral árdua, ou o “cheiro forte” dos agrotóxicos aos quais estão expostos. Cremonese (2014) encontra uma associação entre os homens que consumiram bebida alcoólica nos últimos 30 dias, com menor taxa do FSH (5,05 UI/L), quando comparados aos não consumidores (6,97 UI/L).

Com relação ao uso de tabaco, cerca de 23.3% do grupo exposto declara ser fumante. Esse achado se torna expressivo quando comparado a dados do Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (2019), que mostram o percentual total de fumantes com 18 anos ou mais no Brasil de 9,8%. Além disso, estudo realizado com trabalhadores rurais e seus familiares residentes na área rural do município de Farroupilha, RS, demonstra que houve um aumento nos níveis de testosterona vinculado aos indivíduos expostos a agrotóxicos e fumantes quando comparado aos expostos e não fumantes (CREMONESE, 2014). Em contrapartida, ainda no trabalho de Cremonese (2014) foi identificada possível

associação negativa entre níveis de prolactina e LH e a exposição a agrotóxicos em jovens fumantes (CREMONESE, 2014).

Características do trabalho agrícola e uso de agrotóxicos

A maioria dos trabalhadores rurais pesquisados relata usar os agrotóxicos a cada 2 a 3 meses (46,7%), trabalhar a mais de 2 anos com esses produtos (40%) e ter último contato estimado de 30 dias a 1 ano (70%). Os princípios ativos mais utilizados seriam o sulfluramida (83.3%) seguido do ácido 2,4-D + picloram (53,3%) (tabela 2).

Tabela 2- Características do trabalho agrícola com uso de agrotóxicos dos trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba (N=30).

Variáveis	Característica	N	%
Frequência de uso dos agrotóxicos	Todos os dias	01	3.3%
	3 a 5 dias por semana	04	13.3%
	1 vez por mês	05	16.7%
	1 vez a cada 2 a 3 meses	14	46.7%
	1 vez a cada 4 a 6 meses	05	16.7%
	1 vez por ano	01	3.3%
Quanto tempo utiliza a substância	<6 meses	05	16.7%
	Entre 6 meses a 2 anos	12	40.0%
	Mais de 2 anos	12	40.0%
	Não sabe informar	01	3.3%
Tempo de último contato com a substância	De 30 dias a 1 anos	21	70.0%
	Mais de um ano	09	30.0%
Uso de agrotóxicos de acordo com o princípio ativo	Sulfluramida	25	83.3%
	2,4-D + picloram	16	53.3%
	Cipermetrina	08	26.7%
	Diclorvós+ clorpirifós	07	23.3%
	Glicina substituída	07	23.3%
	Triazina	04	13.3%
	Fenilpirazol	01	3.3%

Fonte: Dados de própria autoria, 2021.

No presente estudo, a maior parcela dos entrevistados (46,7%) relata ter contato

frequente, de pelo menos 1 vez a cada 2 - 3 meses, e uma parcela expressiva trabalha a mais de 2 anos com esses produtos (40%). Achados semelhantes são descritos por Cremonese (2014) a partir de pesquisa realizada com jovens moradores da área rural (n=99) de Farroupilha-RS, havendo prevalência dos entrevistados (79,8 %) que afirmam utilizar agrotóxicos pelo menos 5 dias ao longo do ano, além disso, 79,8 % relataram trabalhar com esses produtos, misturando ou aplicando-os, a mais de 2 anos.

Os agrotóxicos mais citados pelos indivíduos entrevistados são as sulfluramidas (83,3%), a associação de ácido ariloxialcanóico+ ácido piridinocarboxílico (53,3%), seguido da cipermetrina (26,7%). Embora, por diversas vezes, a sulfluramida seja considerada inofensiva pelos agricultores do estudo, há uma certa preocupação, por parte da comunidade científica, quanto a sua degradação. Quando degradada, a sulfluramida se transforma em PFOS (sulfonato de perfluorooctano), um poluente tóxico, extremamente persistente e bioacumulável, sendo apontado como sugestivo causador de toxicidade reprodutiva em ratos, culminando em mortalidade de filhotes, pouco tempo após o nascimento (UNEP, 2006). Além disso, alterações na homeostase do estrogênio (WANG et al., 2019), no hormônio estimulante da tireoide (BLAKE et al., 2018) e associações positivas dessa substância a efeitos hepatotóxicos e carcinogênicos em animais de laboratório e em seres humanos (GILLJAM et al., 2016), são relatadas na literatura.

Os herbicidas com a formulação dos princípios ativos 2,4-D+picloram pertencem ao grupo químico do Ácido ariloxialcanóico + ácido piridinocarboxílico, respectivamente. Ambos apresentam classificação I, extremamente tóxicos e já foram apontados por inúmeras pesquisas realizadas com cobaias como disruptores endócrinos por alteração nos níveis de hormônios sexuais (HARADA et al., 2016; OAKES, 2002; ZHANG, 2016), causando alterações no funcionamento e morfologia das células espermatogênicas (AMER; ALY, 2001; TAN et al., 2016), diminuição da taxa de gravidez e número de filhotes (Harada et al., 2016). Além disso, níveis significativos de casos de homens expostos a 2,4 D com astenospermia, necrospermia e teratospermia já foram observados outrora (LERDA; RIZZI, 1991).

O ativo cipermetrina, presente em produtos como Alatox e Barrage, pertence ao grupo dos inseticidas piretróides, classe toxicológica II. Diferentes estudos realizados com cobaias indicaram que a cipermetrina perturba o funcionamento das células espermatogênicas (WANG et al., 2011), reduz a contagem e mobilidade dos espermatozoides (ELBETIEHA, 2001; WU et al., 2008), além de diminuir os níveis da

testosterona e aumentar os níveis de FSH e LH (HU et al., 2013).

Sinais e sintomas autorreferidos pela população estudada

Mediante a análise de sinais e sintomas, nota-se que cefaleia, visão turva, fraqueza e cólicas abdominais se destacaram pelas repetidas vezes mencionados, sendo a predominância dos relatos advinda do grupo exposto ($p < 0,05$).

Tabela 3 – Sinais e sintomas autorreferidos do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$.

SINAIS/SINTOMAS	FREQUÊNCIA N (%)		P
	Grupo exposto	Grupo controle	
Sistema Nervoso Periférico/Central			
Dor de cabeça	08 (26.7%)	01 (3.3%)	0.03
Visão turva	08 (26.7%)	01(3.3%)	0.03
Fraqueza/cansaço	08 (26.7%)	00 (--)	0.007
Boca seca	06 (20.0%)	01 (3.3%)	0.10
Agitação/irritabilidade	05 (16.7%)	04 (13.3%)	1.00
Sonolência	06 (20.0%)	01 (3.3%)	0.10
Vertigem/tontura	03 (10.0%)	01 (3.3%)	0.6
Cãibras	03 (10.0%)	01 (3.3%)	0.6
Formigamento nos membros	03 (10.0%)	01 (3.3%)	0.6
Taquicardia	05 (16.7%)	01 (3.3%)	0.19
Insônia	05 (16.7%)	01 (3.3%)	0.19
Mal-estar generalizado	01 (3.3%)	00 (--)	1.00
Tremores	02 (6.7%)	00 (--)	0.47
Salivação	03 (10.0%)	02 (6.7%)	1.00
Hipotensão	00 (00%)	00 (--)	1.00
Sistema gastrointestinal			

Cólica abdominal	08 (26.7%)	00 (--)	0.007
Disenteria	01 (3.3%)	01 (3.3%)	1.00
Náusea	04 (13.3%)	00 (--)	0.12
Vômito	01 (3.3%)	01 (3.3%)	1.00
Sistema respiratório			
Irritação nasal	06 (20.0%)	01 (3.3%)	0.10
Rinorreia	05 (16.7%)	00 (--)	0.06
Aperto no peito	03 (10.0%)	00 (--)	0.23
Tosse	03 (10.0%)	01 (2.2%)	0.6
Dispneia	03 (10.0%)	00 (--)	0.23

Fonte: própria autoria, 2022.

Nota-se que há um predomínio de sinais e sintomas no grupo de trabalhadores expostos aos agrotóxicos que sugere um padrão clássico de intoxicações identificado também em outros trabalhos (FERNANDINO, 2019; MACHADO, 2018; De SOUZA; FARIAS; PEREIRA et al., 2017). A delimitação precisa desses achados é reportada pelo estudo feito por Nganchamung, Robson e Siriwong (2017) na província de Ubon Ratchathani, nordeste da Tailândia, com trabalhadores (n=90) que aplicavam agrotóxico na lavoura de pimenta, onde é mostrado, claramente, que cerca da metade dos participantes relatou apresentar alguns sintomas agudos dentro de 48 horas após a aplicação dessas substâncias.

Análise dos Biomarcadores

A maioria dos participantes da pesquisa tiveram valores bioquímicos dentro do parâmetro normal segundo os valores de referência disponíveis pelo laboratório de parceria (JC Diagnóstico). Sendo que há diferença estatística entre os valores encontrados no grupo exposto e controle para a AChE (p <0.01), LH (p 0.03) e testosterona (p 0.01).

Tabela 4 – Biomarcadores do conjunto total de sujeitos da pesquisa (Geral) e discriminadas entre trabalhadores rurais (grupo exposto) e trabalhadores urbanos (grupo controle). Diferença entre grupos controle e exposto para cada variável é considerada significativa quando $p < 0,05$.

VARIÁVEIS	GERAL N (%)	GRUPO EXPOSTO N (%)	GRUPO CONTROLE N (%)	p*
	60(100%)	30 (50%)	30 (50%)	
AChE média (DP)	8214.77(1680.88)	6977.30(1176.24)	9452.23(1093.7)	<0.01
Min e Max	4872-11656	4872-9761	7950-11656	
<5320,0 U/L	01(1.7)	01(3.3)	00(--)	
5320 a 12920 U/L	59(98.3)	29(96.7)	30(100)	
>12920,0 U/L	00(--)	00(--)	00(--)	
FSH média (DP)	5.28(4.73)	4.79(2.09)	5.76(6.38)	0.43
Min e Max	1.46-34.49	1.51-8.85	1.46-34.49	
<1,4 mUI/mL	00(--)	00(--)	00(--)	
1,4 a 18,1 mUI/mL	59(98.3)	30(100)	29(96.7)	
>18,1 mUI/mL	01(1.7)	00(--)	01(3.3)	
LH média (DP)	4.75(2.4)	4.08(2.14)	5.42(2.48)	0.03
Min e Max	1.26-11.62	1.5-9.43	1.26-11.62	
<1,5 mUI/mL	01(1.7)	00(--)	01(3.3)	
1,5 a 9,3 mUI/mL	56(93.3)	29(96.7)	27(90.0)	
> 9,3 mUI/mL	03(5.0)	01(3.3)	02(6.7)	
Testosterona média (DP)	478.7(156.01)	428.59(147.97)	528.83(149.75)	0.01
Min e Max	210.2-897.4	210.2-783.1	283.3-897.4	
<249 ng/dL	04(6.7)	02(6.7)	02(6.7)	
249 a 836 ng/dL	55(91.6)	28(93.3)	27(90.0)	
> 836 ng/dL	01(1.7)	00(--)	01(3.3)	

*Teste-t,

Fonte: própria autoria

Acetilcolinesterase

O nosso estudo realizou a mensuração da exposição aos agrotóxicos através da dosagem enzimática da acetilcolinesterase (AChE), assim como outros estudos fizeram para analisar os biomarcadores de efeito precoce na exposição a organofosforados e carbamatos (Mattiuzzi et al., 2019; DHANANJAYAN et al., 2012; HOFMANN et al., 2010). De acordo como nossos resultados, os níveis de atividade de AChE são condizentes com vários estudos referente a temática em questão, nos quais foram identificadas diferenças significativas para esse marcador em indivíduos expostos aos agrotóxicos na sua rotina laboral em comparação a grupos controle, sem esse contato

(ABBASSAY et al. 2014; CREMONESE, 2014; HOFMANN et al. 2010; PASIANI et al. 2012). Contudo, cabe ponderar que somente um indivíduo apresentou valores abaixo do intervalo de referência, algo que se repete também em estudo realizado por Mattiazzi et al (2019), no município de Santa Rosa, noroeste do Rio Grande do Sul, com 50 trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos.

Os níveis mais baixos da acetilcolinesterase coadjuvante a vários sinais e sintomas autorreferidos pelos trabalhadores rurais podem ser apontados como possíveis indícios de intoxicação por agrotóxicos por parte dessa amostra estudada. Sendo que a utilização por muitos anos dos agrotóxicos extremamente tóxico, e, por diversas vezes, sem utilização correta dos EPI's, podem ser apontadas com principais causas destas alterações.

Hormônios sexuais

Mediante a análise das taxas dos hormônios dos trabalhos estudados, houve necessidade de criar gráficos de dispersão para melhor representar as diferenças de dosagem entre nosso estudo e os demais já publicados. Para este propósito, foram selecionados seis estudos (YUCRA et al., 2006; HERNÁNDEZ, CARRILLOB e GARCÍAC, 2009; MANFO et al., 2010; CELIK-OZENCI ET et al., 2012; CREMONESE, 2014; CREMONESE et al., 2017) que determinaram os mesmos hormônios objeto do presente estudo em indivíduos expostos e não expostos a agrotóxicos.

Hormônio Folículo Estimulante

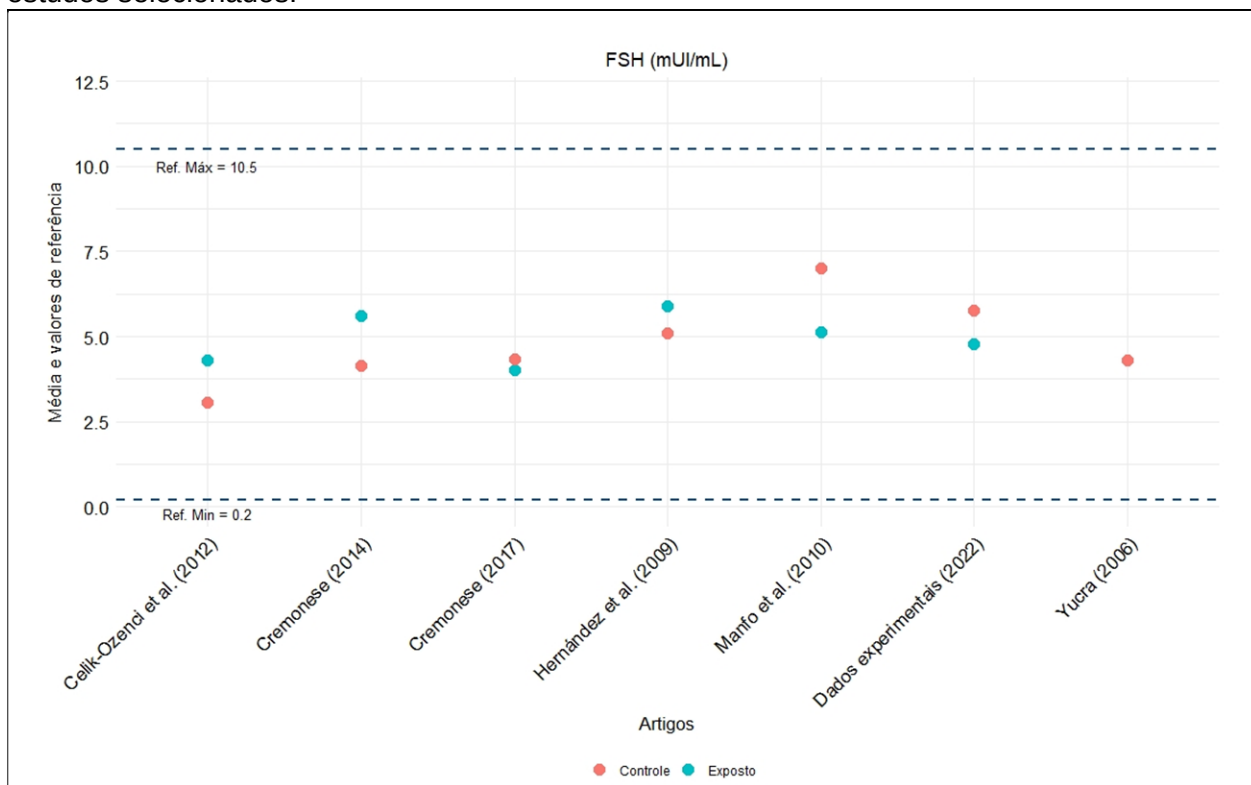
Na presente pesquisa, não foi identificada diferença significativa entre os níveis de FSH e os grupos controle e exposto ($p = 0,43$), algo que também se repete em vários outros estudos afins (STRAUBE et al., 1999; ABELL, ERNST e BONDE 2000; KAMIJIMA et al., 2004; SANTOS et al., 2019). Isso pode remeter a observar uma possível menor suscetibilidade da via de biossíntese do FSH aos efeitos dos agrotóxicos utilizados pela população do seu estudo.

Na análise do gráfico abaixo, nota-se que os nossos achados sugerem ainda menor média dos níveis desse hormônio para o grupo exposto quando equiparado ao grupo controle (4,79 dp 2,09 e 5,76 dp 6,38, respectivamente), algo que também se

observa no estudo de Manfo et al. (2010). Em contrapartida, Hernández, Carrillo e Garcíac (2009), Celik-Ozenc et al (2012) e Cremonese (2014) encontram achados divergentes dos nossos. Ademais, na observância das pesquisas de Yucra (2006) e Cremonese et al. (2017), as médias entre os grupos exposto e controle não diferiram estatisticamente, sugerindo ausência de relação entre a exposição a agrotóxicos e modulação nos níveis de FSH.

Assim mediante as nossas observação é possível dizer que, apesar de não haver diferenças estatísticas na dosagem do FSH entre os grupos estudados em nosso trabalho, observou uma leve tendência de supressão desse hormônio nos trabalhadores rurais após exposição a diversos tipos de agrotóxicos.

Gráfico 1- Dispersão da dosagem da FSH, segundo as médias do grupo exposto e controle dos estudos selecionados.



Fonte: própria autoria, 2021.

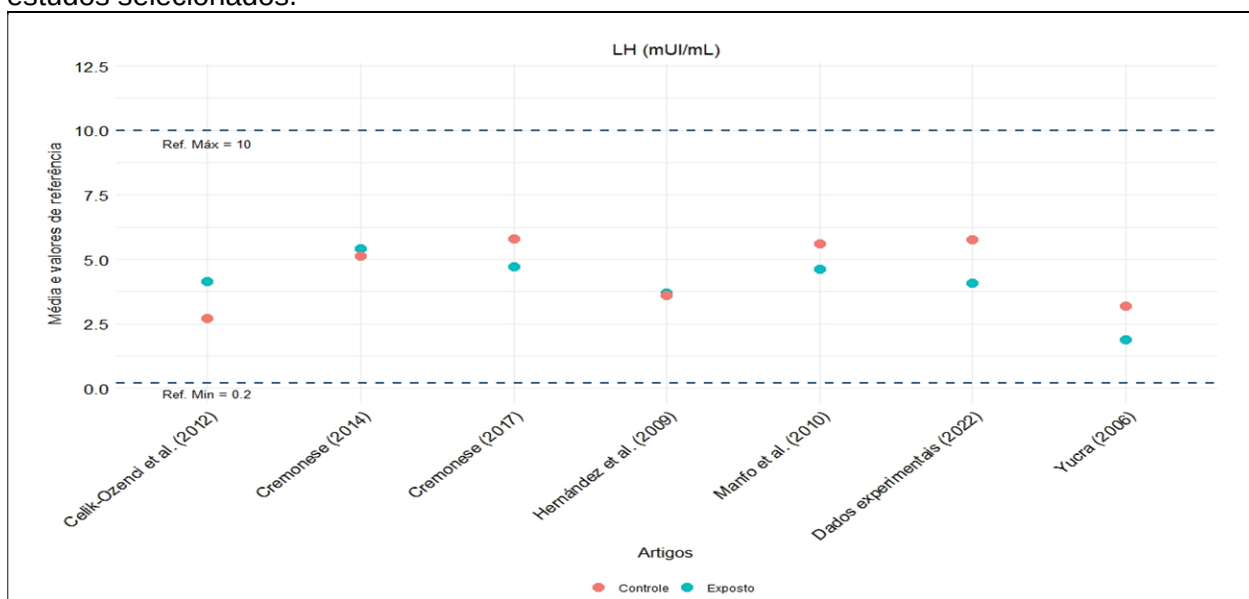
Hormônio Luteinizante

Houve diferença significativa ($p = 0,03$) dos níveis de LH entre os grupos estudados, onde foi encontrado menor média no grupo exposto (4.08) quando comparado ao controle (5.42). Achados semelhantes são evidenciados por pesquisas realizadas por Cremonese et al. (2017), Manfo et al. (2010) e Yucra et al. (2006), onde os participantes da pesquisa, assim como no nosso estudo, estavam expostos a vários tipos de agrotóxicos de maneira simultânea. Enquanto que o trabalho de Celik-Ozenci et al. (2012), onde o grupo evidenciado (20 indivíduos) foi composto por trabalhadores expostos a abamectina por mais de 5 anos, mostram o inverso do que foi encontrado em nossos resultados. Para os estudos de Hernández, Carrillo e Garcías (2009) e Cremonese (2014) essa seria uma comparação que não houve diferença entre os grupos pesquisados.

Então o que se pode inferir desse gráfico apresentado é que os estudos que tiveram

exposições simultâneas dos trabalhadores a várias substâncias, assim como ocorreu no nosso, encontramos a supressão do LH, fazendo com que o grupo exposto apresentasse menores níveis desse hormônio. Contudo, pode-se haver variação nesses achados quando partimos para análise de trabalhadores expostos a um único agrotóxico como se observou no estudo de Celik-Ozenc et al (2012), onde ocorreu somente a exposição ao inseticida abamectina.

Gráfico 2- Dispersão da dosagem da LH segundo as médias do grupo exposto e controle dos estudos selecionados.



Fonte: própria autoria.

Testosterona

Através da comparação entre o grupo exposto e controle, observa-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0.01$) coadjuvante com a disparidade entre as médias de ambos grupos estudados (428.59 e 528.83, respectivamente). Sugere-se que os indivíduos que sofrem exposição aos agrotóxicos apresentam diminuição nos níveis da testosterona, algo que é corroborado por vários outros estudos (Straube et al., 1999; Abell; Ernst & Bonde, 2000; Yucra et al., 2006; Aguilar-Garduño et al., 2012; Freire et al., 2013; Santos et al., 2019),

Na análise do gráfico abaixo, nota-se que os nossos achados (médias) corroboram com os estudos de Celik-Ozenc et al (2012), Manfo et al. (2010) e Yucra et

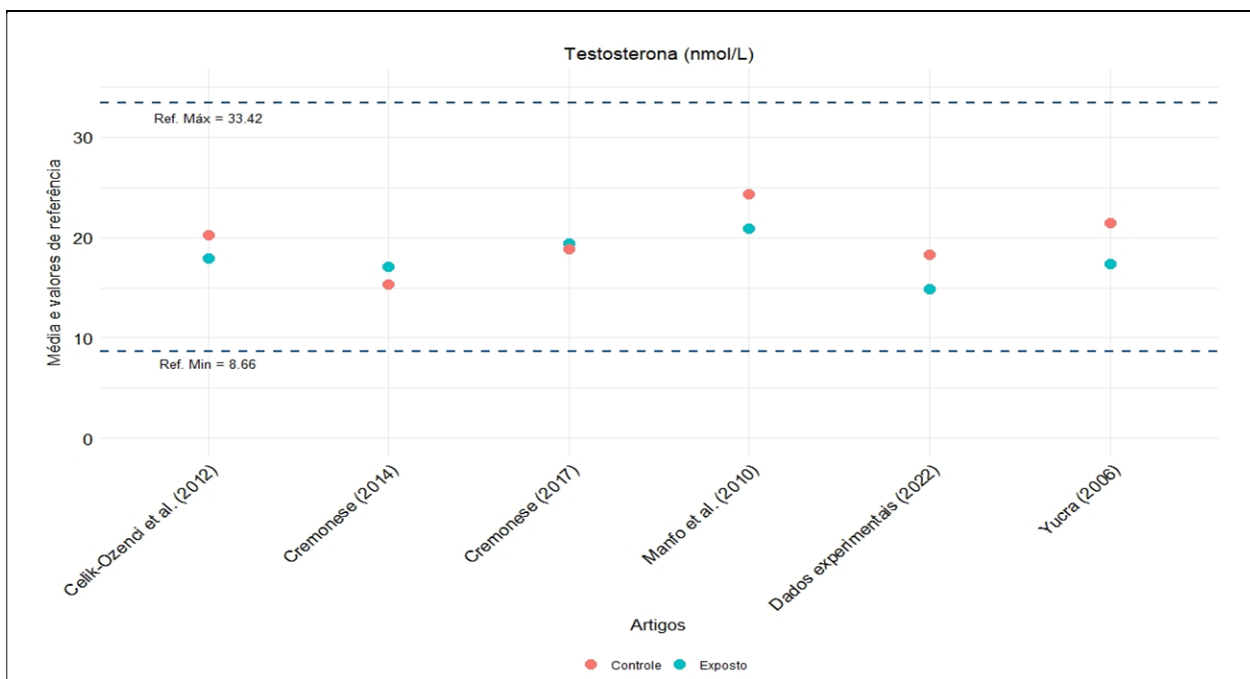
al. (2006) e vão de encontro com ambos estudos de Cremonese (2014) e Cremonese et al. (2017), já que o grupo exposto apresentou menor dosagem desse hormônio quando comparado ao controle.

É válido apontar que os estudos realizados por Cremonese et al. (2017) e Cremonese (2014) se direcionam para a seleção de indivíduos que foram expostos ambiental e ocupacionalmente. No estudo de Cremonese et al. (2017), a amostra foi composta por 99 moradores rurais e 36 moradores urbanos e em Cremonese (2014), especificamente no estudo “1”, a amostra foi formada por 275 moradores rurais, dos quais 155 eram homens e 120, mulheres, sendo que os relatos de contato pessoal alto com agrotóxicos ao longo da vida foram apontados por 60,4% dos entrevistados, e nessa classificação encontravam-se, principalmente, homens.

Em contrapartida, os demais estudos de Celik-Ozenc et al (2012), Manfo et al. (2010) e Yucra et al. (2006), coadjuvante aos nossos achados, selecionaram participantes considerados expostos apenas ocupacionalmente recebendo a denominação de trabalhadores rurais, agricultores e pulverizadores.

Então a diferença existente entre os desfechos destes estudos mostrados no gráfico seria a seleção dos participantes, isso incorre a sugerir que o grau de exposição é proporcional a supressão dos níveis da testosterona, ou seja, quanto mais os indivíduos se expõem aos agrotóxicos, maior supressão ocorrerá nos níveis desse hormônio.

Gráfico 3- Dispersão da dosagem da testosterona, segundo as médias do grupo exposto e controle dos estudos selecionados.



Fonte: própria autoria.

Uma possível explicação para os nossos dados seria que a toxicidade dos agrotóxicos esteja afetando com maior intensidade biomarcadores periféricos como a AChE e testosterona já que foram os marcadores que apresentaram menor média quando comparado ao grupo controle, e, posteriormente, com menor veemência, devido a proteção da barreira hematoencefálica, os hormônios hipofisários (FSH e LH). De acordo com Strazielle e Gherzi-egea (2000), a barreira hemato-encefálica, por apresentar junções oclusivas entre suas células endoteliais, protege o nosso SNC contra substâncias tóxicas, o que pode ser uma explicação fisiológica e toxicológica para os nossos achados, mostrando que os agrotóxicos possuem extensão limitada ao cérebro.

Os níveis mais baixos de testosterona para os trabalhadores expostos aos agrotóxicos podem ser sugestivos do funcionamento anormal das células de Leydig, que, em anos posteriores, poderá comprometer as características sexuais secundárias dependendo do grau de exposição. Além disso, tal problema pode vir a comprometer outros hormônios como o SHBG, podendo chegar a desencadear hipogonadismo (VIEIRA, 2017; HAMMOND, 2016; BHASIN et al., 2010).

O fato de resultados significantes ($P 0.03$) e menor média no grupo exposto para

o LH, incorre a pensar que o efeito inibidor da acetilcolinesterase, causado pelos agrotóxicos apontados nesse estudo, seria capaz de afetar a liberação de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) pelo hipotálamo e, posteriormente, os níveis do LH na hipófise por meio da estimulação de receptores nicotínicos e muscarínicos. Partindo do pressuposto que os receptores nicotínicos induzem a liberação transitória de GnRH, e, por sua vez, os muscarínicos o inibem de maneira mais durável (KRSMANOVIC et al., 1998), aliado ao fato de que o maior efeito potencial das intoxicações colinérgicas seria ativar as vias parassimpáticas por meio dos receptores muscarínicos (COLLARES, 2010; SANTOS; GONSALVES, 2016), sugere-se que os níveis mais baixos de LH encontrados nesse estudo tornaria possível ligação direta com o efeito inibidor da acetilcolinesterase causado pelos agrotóxicos.

Dados vinculando exposição a inibidores de acetilcolinesterase, como inseticidas organofosforados, e redução dos níveis de LH já foram relatados por Cremonese (2014), o qual também sugeriu importante participação dos receptores muscarínicos e nicotínicos nesse desfecho.

Ainda em consonância com o estudo de Rosa (2017), onde foi realizado um experimento de exposição aguda ao inseticida Metil Paration (organofosforado) como modelo animal - peixe zebrafish (*Danio rerio*), pôde-se verificar que a exposição a este tipo de agrotóxico possui efeito de alterar o eixo HHI inibindo expressão de genes chave para sua ativação, e essa alteração é causada por uma hiperatividade colinérgica. Achado que reforça a hipótese sugerida aqui em nosso estudo.

Análise multivariada para níveis de hormônios reprodutivos

A análise estatística multivariada tem o propósito de explicar o grau de relação entre variáveis e seus impactos. (VICINI, 2005). Desse modo, para analisar a associação entre as variáveis do questionário e os desfechos (hormônios sexuais e enzima), foram realizadas análises multivariadas por meio de regressão linear múltipla. As variáveis independentes utilizadas foram: uso de agrotóxicos por mais de dois anos; frequência de uso diário; não uso de EPI's; uso de agrotóxicos: sulfluramidas, 2,4-D + picloram, cipermetrina, diclorvós+ clorpirifós, glicina substituída, triazina e fenilpirazol; fumante; obesidade/sobrepeso. Vale ressaltar que, a categoria de referência utilizada

para cada variável independente foi o próprio grupo exposto.

A tabela 5 apresenta as odds ratio (OR) resultante das análises de regressão logística e os respectivos valores de IC95%. Como os dados apresentados anteriormente apontavam redução significativa dos níveis hormonais e atividade enzimática para o grupo exposto, os desfechos estudados foram as possíveis correlações entre variáveis de exposição e redução dos valores para AChE e níveis hormonais (FSH, LH e testosterona), mediante alcance no percentil inferior em 25%. Nota-se, segundo os dados da tabela, que nenhuma das correlações analisadas apresentou significância, pois todos os intervalos de confiança incluem o valor “1”, logo, isso implica que não existe diferença entre as variáveis e os desfechos estudados. Além disso, os valores de $P > 0,05$ reafirmam esse achado (dado implícito na tabela).

Tabela 5 - Análise de regressão logística multivariada para os níveis da AChE e hormônios reprodutivos dos trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba, Brasil, 2020-2022 (N=30).

VARIÁVEIS	AChE $\leq$ P25 U/L	FSH $\leq$ P25 mUI/mL	LH $\leq$ P25 mUI/MI	Testosterona $\leq$ P25 ng/dL
	OR; IC95%	OR; IC95%	OR; IC95%	OR; IC95%
AChE	-----	-1.82; -9.56-9.19	-0.00; -0.00 – 0.00	1.88; -0.00-0.00
Anos de trabalho agrícola >2anos (Ref: <2 anos)	0.07; -0.10-0.26	-7.24; -3.06-1.61	-0.39; -2.81 – 2.02	1.01; -0.31-0.52
Frequência de uso: 3 a 5 dias por semana (Ref:> que esse período)	0.00; -0.37-0.38	3.54; -1.03-8.13	3.23; -1.50 – 7.97	-3.12; -1.13-0.51
Não usa EPIs completo (Ref: sim)	0.05; -0.26-0.38	1.02; -2.91-4.96	-2.28; -6.35 – 1.78	3.04; -0.40-1.01
Uso das sulfluramidas (Ref: não)	-0.04; -0.21-0.38	-1.40; -2.27-1.99	-2.45; -9.32 – 4.41	-1.49; -0.53-0.23
Uso do 2,4-D + picloram (Ref: não)	-0.01; -0.16-0.14	-4.70; -1.91-1.82	-0.42; -2.36 – 1.50	1.34; -0.32-0.35
Uso do Cipermetrina (Ref: não)	-0.11; -0.43-0.21	-2.25; -6.29-1.79	-2.28; -6.46 – 1.89	-4.51; -1.17-0.27
Uso do Diclorvós+ clorpirifós (Ref: não)	-0.19; -0.62-0.23	5.19; -2.35-1.06	3.24; -2.37 – 8.85	2.16; -0.76-1.19

Uso da Glicina substituída (Ref: não)	0.37; -0.11-0.87	-6.16; -1.28-4.85	-2.45; -9.32 – 4.41	-9.19; -1.28-1.10
Uso da Triazina (Ref: não)	-0.22; -0.55-0.10	2.10; -2.22-6.43	-0.79; -5.26 – 3.58	2.04; -0.57-0.98
Uso do Fenilpirazol (Ref: não)	0.31; -0.13-0.77	3.89; -2.02-9.81	3.03; -3.07 – 9.15	-6.63; -1.13-0.99
Fumante (Ref: não)	0.05; -0.12-0.23	1.60; -2.07-2.39	0.51; -179 – 2.82	-5.03; -0.45-0.35
Obeso/sobrepeso (Ref: não)	0.12; -0.04-0.29	1.00; -1.24-3.24	0.26; -2.04 – 2.58	-1.26; -0.41-0.39

OR: odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; Ref: categoria de referência;
Para categorizar os níveis de AChE e hormônios foi utilizado o valor <P25 .

Fonte: própria autoria

Em diversos estudos utilizando a análise multivariada, é notável associações tanto negativas quanto positivas da exposição aos agrotóxicos e os desfechos aqui estudados (ABELL, ERNST e BONDE, 2000; AGUILAR-GARDUÑO et al., 2012; CREMONESE, 2014; BORNMAN et al., 2018; SANTOS et al., 2019).

No entanto, cabe destacar que todos tiveram uma amostra acima de 100 participantes, o que poderia ser um diferencial que justificaria nossos dados apresentados. O número reduzido da amostra, a qual se deu por estarmos em um período pandêmico, por vezes, pode ser apontado como um empecilho no momento de analisar os dados. Em estudo realizado por Celik-Ozenci et al. (2012) na Turquia, com 20 sujeitos expostos, nota-se que, embora altos níveis plasmáticos de abamectina fossem detectados nesses participantes, havia uma dificuldade de se encontrar achados concretos em biomarcadores. Isso reforça a importância de pesquisas mais abrangentes nessa população. Além disso, a falta de consistência entre os nossos achados e os demais estudos epidemiológicos pode ser devida à heterogeneidade em relação aos vários tipos de agrotóxicos pesquisados (classes ou compostos particulares). Outra limitação é o fato de ter realizado apenas uma mensuração dos dados de exposição e biomarcadores estudados, cabendo novas pesquisas com metodologia de estudo longitudinal serem realizadas neste sentido.

CONCLUSÃO

No presente estudo, realizado junto a trabalhadores rurais do município de Crisópolis-BA, os dados obtidos em campo sugerem a possível desregulação dos níveis dos hormônios sexuais testosterona e LH desses indivíduos, cuja atividade laboral envolve contato com agrotóxicos. Esses resultados são alarmantes uma vez que a eventual desregulação endócrina decorrente dessa exposição pode vir a afetar a saúde reprodutiva dessa população. Além disso, foi também identificada a redução da atividade da enzima acetilcolinesterase eritrocitária desses indivíduos, corroborando vários sinais e sintomas autorreferidos por esses trabalhadores rurais, o que dá fortes indícios de intoxicação por exposição laboral a agrotóxicos.

Esses dados são extremamente preocupantes, considerando que grande parcela dos sujeitos dessa pesquisa utiliza, há vários anos, agrotóxicos classificados como extremamente tóxico e, por diversas vezes, sem utilização correta dos EPI's.

Os resultados encontrados nesse estudo agregam-se as pesquisas nacionais e internacionais que se esforçam a investigar o crescimento de problemas reprodutivos, sugerindo que a exposição a esses compostos pode intensificar os efeitos adversos sobre a fisiologia endócrina do sistema reprodutivo.

Os dados aqui apresentados tornam ainda mais evidente a relevância do monitoramento da exposição desses trabalhadores a agrotóxicos, de maneira a garantir a assistência à saúde de qualidade, bem como assegurar a correta utilização desses produtos. Essa intervenção é essencial para evitar inclusive a exposição passiva a esses produtos por todos os envolvidos, inclusive do consumidor final.

Por fim, é válido sugerir que novos estudos com delineamento longitudinal sejam realizados em populações rurais visando ampliar a compreensão da exposição crônica aos agrotóxicos e seus efeitos adversos sobre a saúde humana, para que assim sejam criadas soluções estratégicas que visem o cuidado dos agentes que trabalham com tais substâncias e da população em geral.

7. ESTUDO 3

COMERCIALIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS-BA

RESUMO

A expansão da produção agrícola e pecuária no Brasil levou a intensificação da utilização de produtos agrotóxicos, fato preocupante diante dos efeitos negativos desses produtos sobre o meio ambiente e saúde humana. A Bahia é um dos principais estados consumidores de agrotóxicos e trabalhos prévios no município baiano de Crisópolis-BA demonstraram ampla utilização desses produtos por sua população. Considerando o potencial lesivo dos agrotóxicos, fica evidente a importância de investigações referentes ao acesso a esses produtos, para identificação de eventuais problemas e planejamento de ações corretivas. Nesse âmbito, a presente pesquisa teve o objetivo de investigar variáveis relacionadas à comercialização de agrotóxicos no município de Crisópolis-BA no ano de 2021. Dessa forma, informações foram levantadas junto aos estabelecimentos de comercialização de agrotóxicos do município por meio de observações e aplicação de questionários aos proprietários e funcionários dos estabelecimentos. Os dados foram analisados utilizando estatística descritiva e inferencial. Os resultados demonstraram maior tendência de vendas para os produtos com o princípio ativo 2,4-D + picloram. Esses dados sugerem grande demanda e manipulação desses produtos pela população, o que é motivo de preocupação, considerando seu potencial toxicológico (classe toxicológica I). Além disso, verificou-se a preponderante falta de conhecimento por parte dos vendedores acerca do uso seguro dos agrotóxicos, dado preocupante, posto que a ausência da informação sobre o seu manejo correto implica um maior risco de exposição, podendo contribuir para intoxicação do trabalhador rural por esses produtos.

Palavras-chave: Agrotóxico; Comercialização; Toxicologia.

INTRODUÇÃO

A utilização dos produtos agrotóxicos tem crescido de forma exorbitante no mundo e está sujeita a políticas de regulação definidas a partir de evidências científicas das áreas de agronomia, toxicologia humana e ambiental. Tais regulamentações ainda são controversas, uma vez que tendem a sofrer interferências de grupos com distintas finalidades políticas (DE MORAIS, 2019).

A priori, as restrições normativas a esses produtos são elementares para minimizar danos à saúde e ao meio ambiente, assim como atender a demandas de um mercado consumidor que busca por uma alimentação segura em termos de emprego de substâncias agrícolas. Por outro lado, nota-se que a introdução de restrições resulta em

menor produtividade agrícola, custos extras para produtores agrícolas e de agrotóxicos, além do uso mais extensivo da terra (DE MORAIS, 2019).

Devido a essas nuances, a política de regulação dessas substâncias varia conforme o país, ainda que os efeitos nocivos sejam os mesmos (DE MORAIS, 2019). Neste sentido, observa-se que a legislação brasileira sobre agrotóxicos permite que estes produtos sejam comercializados livremente em todo território nacional, enquanto em outras regiões do planeta, a exemplo da União Europeia e nos Estados Unidos, são impostas restrições e/ou banimentos para muitos dos produtos liberados aqui.

Para ilustrar essa variação de normativas entre países, dos dez ingredientes ativos mais utilizados no Brasil, três já foram proibidos na União Europeia (acefato, atrazina e paraquat) (ANVISA, 2017). Além disso, há variações nos limites máximos de resíduos permitidos em alimentos, como por exemplo o limite do ingrediente ativo mais utilizado no Brasil - glifosato- para a cultura do milho seria inferior ao que foi imposto nos Estados Unidos, entretanto coincidente ao da União Europeia. Distintivamente, o limite de 2,4-D, o segundo composto mais utilizado no país, é quatro vezes superior ao permitido na União Europeia e outros países (ANVISA, 2018; PAN CONSOLIDATED, 2018; LI; JENNINGS, 2017).

Há, em verdade, um descontrole sanitário na comercialização de agrotóxicos no Brasil que advém, principalmente, da não efetivação do sistema de vigilância. A flexibilização do acesso a esses produtos se intensifica na medida que políticas de financiamento rural coadjuvante as campanhas publicitárias apoiam incessantemente as indústrias químicas na produção de mais produtos agrotóxicos em detrimento à saúde dos agentes que lidam diretamente com tais substâncias, o trabalhador rural, e, posteriormente, da população geral (AUGUSTO et al., 2001).

É válido ressaltar que os canais pelos quais os trabalhadores rurais adquirem os agrotóxicos merecem atenção e investigação, haja vista que diversos aspectos devem ser observados no momento da aquisição dos produtos, que em última análise podem influenciar na maior possibilidade de exposição direta e indireta de todos aos agrotóxicos. Neste sentido, a Bahia é um dos principais estados consumidores de agrotóxicos, além disso, trabalhos prévios no município baiano de Crisópolis-BA demonstraram ampla utilização desses produtos por sua população (Souza et al., 2015;

Souza et al., 2020). Segundo Souza et al. (2020), em pesquisa realizada no município de Crisópolis em 2015, a aquisição desses produtos ocorre com certa frequência de forma ilegal e os estabelecimentos locais não dispõem do receituário agrônomo requerido durante a venda dos produtos agrotóxicos.

Considerando o potencial lesivo dos agrotóxicos, fica evidente a importância de investigações referentes à sua comercialização para identificação de eventuais problemas e planejamento de ações corretivas. Nesse âmbito, a presente pesquisa teve o objetivo de investigar variáveis relacionadas à comercialização de agrotóxicos no município de Crisópolis-BA no ano de 2021.

MATERIAIS E MÉTODOS

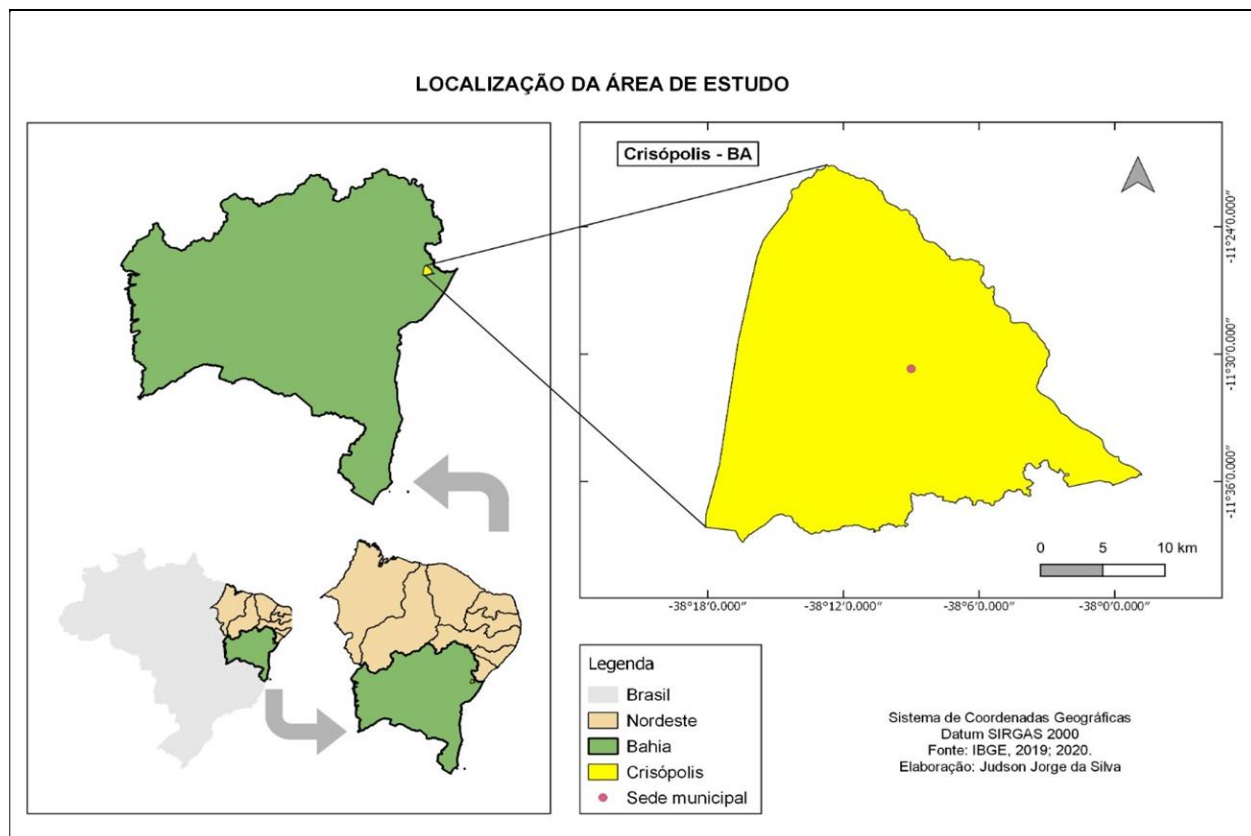
Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo de metodologia transversal, realizado no período de março a novembro de 2021, mediante levantamento de dados realizado junto a Agência Estadual de Defesa Agropecuária da Bahia (ADAB) visando a identificação e análise de empresas de venda de produtos agrotóxicos no município de Crisópolis-BA.

Área de estudo

Crisópolis-BA está localizada no estado da Bahia (figura 1), possui área de unidade territorial de 607,657 km², acompanhada de uma população constituída por 21.835 habitantes, dos quais 60% destes são residentes na zona rural da cidade (IBGE, 2017).

Figura 1- Localização do estudo.



Fonte: IBGE, 2019; 2020; MENEZES et al., 2021.

A cidade apresenta características de desenvolvimento da agricultura familiar, sendo o cultivo de lavouras de mandioca, feijão, milho, amendoim e batata doce a principal fonte de renda. Na agricultura, as propriedades podem ser divididas em pequenas e médias com a produção de alimentos, tendo como escopo a subsistência da família, ao passo que determinada parte da produção é comercializada com as indústrias, mercados e feiras da região. As grandes propriedades, em regra, são representadas por fazendas destinadas à pecuária, com criação de bovinos, caprinos e suínos.

Coleta de dados

Foi empreendido, em consonância com a Agência Estadual de Defesa Agropecuária da Bahia (ADAB) da cidade de Crisópolis-Ba, um levantamento de dados sobre os estabelecimentos de comercialização de agrotóxicos no município, o que veio

a permitir a identificação de dois pontos de venda atuantes no mercado no ano de 2021.

A coleta de dados dos estabelecimentos comerciais ocorreu mediante aplicação de questionários semiestruturados aos comerciantes responsáveis pelos estabelecimentos. Possuindo um total de 19 questões, o questionário apresenta 4 seções: 1-identificação comercial; 2- Assistência técnica; 3- Classes agrotóxicas mais comercializadas; 4- Parâmetros de adequação do espaço específico para armazenamento dos agrotóxicos.

Análise de Dados

Os dados coletados foram tabulados em Microsoft® Office Excel versão 2019 e exportados para o módulo estatístico PSSP (versão 2019) para tratamento dos dados, permitindo a análise dos resultados acerca das variáveis investigadas.

Aspectos éticos e legais

O presente estudo foi devidamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado da Bahia, respeitando o dispositivo estabelecido na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Suplementarmente, foi aprovado sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 16888019.8.0000.0057. Vale ressaltar que os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados e discussões

Apenas 02 (dois) estabelecimentos comerciais que trabalham com a venda de produtos agrícolas que incluem agrotóxicos constam nos registros da Agência Estadual de Defesa Agropecuária da Bahia (ADAB) desse município. Ambas as empresas, aqui denominadas “A” e “B”, atuam respectivamente há 5 (cinco) e 20 (vinte) anos na comercialização de produtos agrotóxicos e estão devidamente licenciadas pelos órgãos competentes (Tabela 1).

Tabela 1 – Tempo (anos) e legalidade para comercialização de agrotóxicos, Crisópolis-Ba, Brasil, 2020-2021 (N=2).

Empresa	Tempo de comercialização (anos)	Legalidade para comercialização
A	05	Apto
B	20*	Apto

*Ressalva: somente há 05 anos emite receituário agrônomo.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Segundo o Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002 (BRASIL, 2002), a comercialização de produtos agrotóxicos somente poderá ser realizada mediante registro da empresa nos órgãos fiscalizadores vigentes. Em âmbito estadual, a ADAB, vinculada à Secretaria Estadual da Agricultura, Pecuária, Irrigação, Reforma Agrária, Pesca e Aquicultura (SEAGRI), tem a atribuição de fiscalizar as casas comerciais, as formas de aplicação, bem como o armazenamento e o transporte interno dos agrotóxicos no estado da Bahia (BRASIL, 1993; BRASIL, 1996; MANUAL DE FISCALIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS E AFINS- ADAB). Dessarte, em termo de legalização, as empresas entrevistadas desse município encontram-se dentro dos termos legais e apresentam registro junto a ADAB.

Principais agrotóxicos comercializados

A respeito dos agrotóxicos de maior volume de vendas identificados, constatou-se 10 produtos citados pelas empresas. A Tabela 02 apresenta esses produtos, identificando seu princípio ativo, nomes comerciais, finalidade de uso, grupo químico, além de classificação toxicológica.

Segundo os entrevistados dos estabelecimentos, há maior venda de produtos do princípio ativo Sulfluramida, comercializado na marca Mirex-s, seguido dos produtos que contêm 2,4-D + picloram ligados ao grupo químico do Ácido ariloxialcanóico + ácido piridinocarboxílico (Tordon, Tucson, Famoso).

Tabela 02- Principais agrotóxicos comercializados em Crisópolis-Ba no ano de 2021 pelos estabelecimentos comerciais pesquisados (N=2), ordenados por volume de vendas.

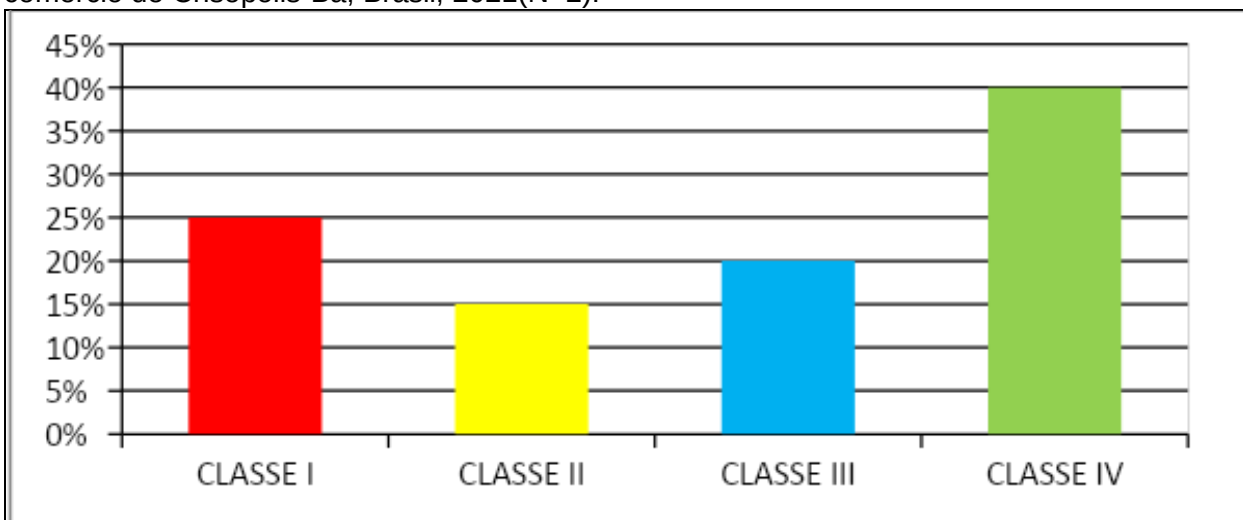
Ingredientes ativos	Nomes comerciais comuns	Finalidade	Grupo Químico	Classificação toxicológica
Sulfluramida	Mirex-S	Inseticida, bacteriostático	Sulfonamidas fluoroalifáticas	Classe IV
2,4-D picloram	+ Tordon, Tucson, Famoso	Herbicida	Ácido ariloxialcanóico + ácido piridinocarboxílico	Classe I
Diclorvós+ clorpirifós	Brinco mosquicida para gados	Inseticida e acaricida	Organofosforado	Classe II
Cipermetrina	Barrage	Inseticida	Piretroide	Classe II
Triazina	Atrazine	Herbicida	Triazina	Classe III
Deltametrina	Butox	Inseticida	Piretroide	Classe IV
Glifosato	Roundup	Herbicida	Glicina substituída	Classe IV
Diclorvós + cipermetrina	+ Alatox	Inseticida	Organofosforado + piretroide	Classe II

Fonte: Autoria própria, 2021.

Dentre os agrotóxicos mencionados na tabela 2, o 2,4-D, o Glifosato e a Atrazina estão também entre os 10 mais comercializados no Brasil em 2018, conforme dados divulgados pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA, 2019). Contudo, em Crisópolis, os agrotóxicos com os princípios ativos 2,4-D e picloram associados na formulação (Ex: Tordon) possuem volumes de comercialização maiores em relação ao glifosato, que no cenário nacional assume a primeira colocação em vendas. Este fato é alarmante uma vez que a associação 2,4-D/picloram apresenta maior toxicidade com relação ao glifosato. Não por acaso, a venda de tais classes é controlada com limite de quantidade para aquisição.

Entre os demais produtos citados pelos comerciantes de agrotóxicos, se observou que 40% são da classe tóxica IV (pouco tóxicos) e 25% classe I, extremamente tóxicos (gráfico 1).

Gráfico 1- Percentual de agrotóxicos de acordo a classificação toxicológica comercializados no comércio de Crisópolis-Ba, Brasil, 2021(N=2).



Fonte: Autoria própria, 2021.

Pesquisa semelhante, realizada por De Souza, Faria e Pereira (2017), nesse mesmo município, apura que maior parte dos trabalhadores rurais utilizava o formicida dipil (45,5 %- classe IV- princípio ativo: sulfluramida) seguido do herbicida tordon (25,0% - classe I- -princípios ativos: 2,4-D + picloram).

Pesquisa realizada por Bedora et al. (2007), na região submédica do Vale do São Francisco, difere dos nossos achados, uma vez que identificaram que 38% dos produtos comercializados seriam medianamente tóxicos (classe III) e 25% altamente tóxicos (classe II). Segundo Garcia, Bussacos e Fischer (2005), no Brasil, essa classificação é meramente ilustrativa, uma vez que não há distinção no controle do comércio de produtos classe I (extremamente tóxicos) ou da classe IV (pouco tóxicos). Cabe destacar que a dosagem de 5 mg/ kg definida para produtos classe I tem capacidade de levar a óbito uma pessoa adulta (BRASIL, 1997).

Emissão de receituário agrônomo e recolhimento das embalagens

A tabela 03 demonstra que as vendas de agrotóxicos realizadas pelas empresas entrevistadas ocorrem mediante a prescrição do profissional habilitado para a atividade (Agrônomo). Cabe ressaltar que, segundo artigo 13º da Lei 7.802, a venda de agrotóxicos e afins deve ser feita mediante receituário agrônomo, prescrito por

profissional legalmente habilitado (BRASIL, 1989).

Pesquisa realizada por Silva et al. (2018), em estabelecimentos comerciais na cidade de Sousa-PB, tem resultados que se assemelham aos da nossa pesquisa, uma vez que todas as empresas desta cidade trabalhavam com vendas sob receituário agrônomo. Em contrapartida, os nossos achados são divergentes da pesquisa realizada em 2015 na própria cidade de Crisópolis, a qual mostra que nenhum dos três comércios locais possuía agrônomo e, tampouco, emitia receituário agrônomo (De SOUZA; FARIAS; PEREIRA et al., 2017). Dessarte, nota-se que os dados atuais mostram um avanço positivo nessa questão no comércio crisopolense de agrotóxicos.

Contudo, observa-se, mediante as entrevistas com os trabalhadores rurais realizadas por De Souza, Faria e Pereira (2017), que nenhum desses participantes utilizava os receituários agrônomos como parâmetro de dosagem. Esses dados destacam uma drástica e positiva mudança entre os dados de 2015 e 2021. Espera-se que, de fato, todos os agricultores do município que utilizem esses produtos assim o façam via receituário. Embora animadores, os dados não eliminam a necessidade de fiscalização de órgãos como ADAB em futuras pesquisas.

Outro aspecto importante investigado foi referente ao recolhimento das embalagens dos agrotóxicos por parte das empresas entrevistadas. Sabe-se que essa prática é de grande importância para evitar danos à saúde humana e ao ambiental. Na presente pesquisa, apesar das empresas entrevistadas alegarem que realizam o recolhimento ou recebimento das embalagens de agrotóxicos vazias, foi constatado que raramente isso é feito pela população crisopolense e, quando eventualmente ocorre, seria dirigida apenas para vasilhames de produtos extremamente tóxicos como o Tordon; Famoso; Tucson; Folidol; Ayts. Ademais, com relação à tríple lavagem, ambas empresas afirmam que, em regra, os consumidores não realizam (dados omitidos da tabela).

Tabela 03 - Vendas de agrotóxico sob prescrição e recolhimento das embalagens vazias no comércio de Crisópolis-Ba, Brasil, 2021(N=2).

Variáveis	Empresa A	Empresa B
Venda com prescrição de um profissional	Sim	Sim
Recolhimento das embalagens vazias	Sim	Sim

Fonte: Autoria própria, 2021.

Diante desses resultados, percebe-se a necessidade de uma política efetiva de incentivo dessas empresas entrevistadas, bem como dos consumidores dos produtos, quanto a orientação para devolverem as embalagens. Os resultados de Credidio (2019), em pesquisa realizada em 2019 em Crisópolis, descrevem que a minoria dos trabalhadores entrevistados do município retornam as embalagens. Uma hipótese para explicar esses dados, seriam possíveis custos e burocracias por parte dos comerciantes para realização do preconizado na legislação. Nesse sentido, um ponto interessante citado por Monquero, Inácio e Silva (2009) é que, por muitas vezes, os agricultores deixam de realizar a destinação correta das embalagens devido a burocracias, como a exigência da nota fiscal dos produtos e a devolução das embalagens na cidade em que a compra foi realizada, gerando custos adicionais.

Através de consulta ao *website* do Instituto Nacional de Processamento de Embalagens Vazias (INPEV), em janeiro de 2021, não foram encontrados postos ou centrais de recebimento de embalagens que fossem próximos a Crisópolis. Isso escancara a necessidade de ampliação da cobertura desses serviços para alcançar municípios menores como o citado nessa pesquisa. Dessarte, nota-se uma real necessidade dos órgãos públicos em facilitar tanto a parte burocrática quanto o acesso aos postos de recebimento das embalagens, visando minimizar a problemática supramencionada.

Outrossim, segundo a Norma Brasileira nº 13968 de 1997 (ABNT, 1997), as embalagens rígidas de defensivos agrícolas, para que possam retornar ao posto de recebimento ou algo do gênero, devem passar pela tríplice lavagem ou lavagem sob pressão feita pelo agricultor, ainda no campo. Trata-se de procedimento imprescindível para a descontaminação das embalagens, preparando-as para o processo de reciclagem pelo Programa de Recebimento de Embalagens Vazias de Agrotóxicos. Além disso, essa prática, quando ocorrida durante a preparação da calda, evita possíveis desperdícios do produto agrícola, reduzindo, assim, os riscos de contaminação do meio ambiente. Apesar disso, nota-se que o comportamento habitual da população em estudo vai de encontro ao proposto na legislação brasileira, algo que interromperia o ciclo de vida das embalagens, intensificando ainda mais a possibilidade

de exposição a esses produtos e a poluição ambiental.

Orientações técnicas destinadas aos compradores de produtos agrotóxicos

As orientações técnicas prestadas por casas comerciais de produtos agrotóxicos são, sobretudo, essenciais e primordiais para que haja um manejo adequado desses compostos químicos por parte dos agricultores. Quando questionados quanto ao fornecimento de orientações aos indivíduos que adquirem os agrotóxicos, os comerciantes responderam negativamente. Informações referentes a formas de manuseio, aplicação, armazenamento, transporte e prevenção de acidentes com agrotóxicos, por exemplo, não são repassadas aos trabalhadores rurais (tabela 04).

A preponderante falta de orientação dos vendedores sobre o uso do agrotóxico reporta um dado preocupante. Como já referido, a manipulação e/ou utilização inadequada desses produtos traz implicações ambientais e à saúde dos aplicadores/manipuladores e demais indivíduos de forma indireta. Outrossim, é importante salientar que, por vezes, os vendedores erram na indicação dos agrotóxicos, o que favorece a utilização incorreta por cultura e por dosagem, contribuindo, dessa forma, para a resistência das pragas (BEDORA et al., 2007).

Tabela 04- Tipos de orientações técnicas realizadas pelas empresas de venda de agrotóxicos aos trabalhadores rurais, Crisópolis-Ba, Brasil, 2021(N=2).

VARIÁVEIS	EMPRESA A	EMPRESA B
Forma de manuseio	Não	Não
Forma de aplicação	Não	Não
Armazenamento	Não	Não
Transporte	Não	Não
Tipo de Cultura	Não	Não
Prevenção de Acidentes	Não	Não
Primeiros socorros	Não	Não
Uso de EPI's	Não	Não

Fonte: Autoria Própria, 2021.

Tais dados divergem da pesquisa realizada na cidade de Souza-PB (Silva et al., 2019) que descreve a preocupação dos comerciantes das empresas em prestar uma assistência técnica completa aos seus clientes quanto aos produtos adquiridos.

Parâmetros de adequação do espaço específico para armazenamento dos agrotóxicos

A preparação do espaço físico do estabelecimento comercial integra as boas práticas de segurança para o trabalho e comercialização de agrotóxicos (ANDAV, 2017). Nesse sentido, investigou-se, junto aos comerciantes, os parâmetros de adequação do estabelecimento quanto ao armazenamento desses produtos.

Observou-se que as não conformidades das empresas ocorrem devido a ausências de chuveiro de emergência, equipamentos contra incêndio e de rotas de fuga em caso de incêndio ou emergência (tabela 05). Além do mais, na empresa B, identifica-se que a localização do estabelecimento não seria adequada (região de grande movimentação de público). É importante mencionar que seu proprietário, buscando atender a estas orientações técnicas, encontra-se em processo de construção de outro armazém em localidade segura.

Tabela 05- Parâmetros de adequação dos estabelecimentos comerciais no espaço específico para armazenamento dos agrotóxicos, Crisópolis-Ba, Brasil, 2020 (N=2).

Parâmetro analisado de adequação do espaço para armazenamento dos agrotóxicos	Empresa A	Empresa B
Paredes de alvenaria, com pintura à base de tinta lavável ou a óleo	Sim	Sim
Piso de material impermeável (cimento, cerâmica, lajota, material não poroso)	Sim	Sim
Estrados e/ou prateleiras para acondicionamento dos produtos	Sim	Sim
Placa de perigo: “Produtos tóxicos”	Sim	Sim
Arejamento e iluminação adequados	Sim	Sim
Equipamentos de proteção para os empregados (pelo menos, luvas, respirador, botas e avental)	Sim	Sim
Localização adequada: não estar próximo de habitações, longe do alcance de crianças e de animais	Sim	Não
Chuveiro de emergência	Não	Não
Equipamentos de proteção contra incêndios	Não	Não
Rotas de fuga em caso de incêndio ou emergência	Não	Não
Possui alvará de funcionamento da prefeitura	Sim	Sim

Fonte: Autoria própria, 2021.

Um dos parâmetros de adequação avaliados que se encontra em não conformidade para ambas empresas consiste na ausência de certos Equipamentos de

Proteção Coletiva (EPCs), como chuveiros e equipamentos de proteção contra incêndios. Esses resultados são preocupantes dada a importância desses equipamentos. EPCs proporcionam a preservação da saúde e integridade dos trabalhadores. Ao usufruir deles, o trabalhador evita ou, na pior das hipóteses, reduz as lesões de forma que venha a impactar, numa menor escala, todos os presentes no ambiente (ANDAV, 2017). Segundo NBR 16291, o chuveiro de emergência com lava olhos é imprescindível para a descontaminação cutânea, caso aconteça uma exposição desse gênero, algo que deveria existir nos armazéns das empresas pesquisadas.

Adicionalmente, em sua grande maioria, esses produtos são inflamáveis, o que aumenta a importância da presença dos extintores de incêndio numa distância inferior a 5m da entrada principal da edificação, os quais servirão para o combate de eventuais incêndios. Para acidentes deste gênero ou outros afins que envolvam produtos tóxicos, deve viabilizar as rotas de fuga, também denominadas de saída de emergência, as quais compreendem acessos ou rotas de saída, rampas ou escadas objetivando a proteção coletiva desses trabalhadores (ANDAV, 2017).

A ausência de equipamentos de combate a incêndio e rota de fuga representa, além do risco para proteção dos funcionários, um potencial problema para os moradores circunvizinhos, ao passo que um possível incêndio poderia tomar maiores dimensões se caso viesse a acontecer.

Dessa forma, embora pouco numerosos, os parâmetros de adequação identificados em não conformidade em ambas empresas são importantes e impactam negativamente na proteção dos trabalhadores ali presentes, podendo tomar dimensões maiores.

Importante é ressaltar que, os comerciantes de produtos agrotóxicos devem estar cadastrados na ADAB que, dentre as várias atribuições cabíveis a esse órgão, deverá realizar inspeção do armazém que condiciona os compostos químicos. Tal inspeção deve ocorrer, no mínimo, três (03) vezes ao ano, para atestar a viabilidade técnica da empresa, em conformidade com o Manual de Fiscalização de Agrotóxicos e Afins da ADAB. Todavia, as empresas pesquisadas relataram que nunca foram notificadas por tais irregularidades.

Deste modo, as inadequações identificadas nos estabelecimentos são motivos

de preocupação, devendo ser urgentemente corrigidas a fim de garantir a proteção coletiva dos seus funcionários e dos moradores circunvizinhos. Ademais, espera-se a fiscalização efetiva do fiscal da ADAB (engenheiro agrônomo) para articular junto as empresas a correção de tais irregularidades.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa permitiu o levantamento de dados inerentes à comercialização e à utilização de produtos agrotóxicos no município de Crisópolis-Ba. Identificou-se junto aos estabelecimentos comerciais de agrotóxicos do município, maior tendência de vendas para os compostos com o princípio ativo 2,4-D + picloram (classificação I: extremamente tóxicos). Considerando estudos anteriores que apontam dados de exposição insegura a agrotóxicos por trabalhadores do município (por exemplo: baixa adesão a utilização de EPIs), incorpora sugerir que essa população estaria consideravelmente exposta a esses produtos de elevada toxicidade.

Soma-se a isso, a informação aqui levantada junto aos comerciantes do não fornecimento de orientações básicas quanto à utilização segura desses produtos aos consumidores que o adquirem. Dado preocupante, posto que a ausência da informação sobre o seu manejo correto implica em maior risco de exposição e intoxicação desse trabalhador rural.

Ademais, embora pouco numerosos, importantes aspectos estruturais concernentes a adequação dos espaços de depósito dos produtos nos estabelecimentos comerciais apresenta não conformidade, em especial referentes a Equipamentos de Proteção Coletiva. O que carece de correção.

Dessarte, é imprescindível que sobrevenha uma maior fiscalização dos órgãos responsáveis junto aos comerciantes deste município, de modo que venha orientá-los a realizar a capacitação profissional dos seus respectivos vendedores, com o propósito de promover uma assistência técnica eficaz aos trabalhadores rurais além das necessárias adequações dos espaços físicos.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, André. **Governo federal prepara decreto para mudar a regulação sobre o registro de agrotóxicos**. EPSJV/Fiocruz. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/governo-federal-prepara-decreto-para-mudar-a-regulacao-sobre-o-registro-de>. Acessado em: 20 de junho de 2021.
- ANTUNES, Paulo de Bessa. **Direito Ambiental**. 17 ed. São Paulo: Atlas, 2015.
- ABBASSY, MA, MAREI, AE-SM, AL-ASHKAR, MAM, & MOSSA, A.-TH (2014). Efeitos bioquímicos adversos de vários pesticidas em pulverizadores de campos de algodão em El- Behira Governorate, Egito. **Biomedicine & Aging Pathology**, 4 (3), 251–256. doi: 10.1016 / j.biomag.2014.04.004.
- ABBASSY MA, et al. Efeitos bioquímicos adversos de vários pesticidas em pulverizadores de campos de algodão em Governadoria de El-Behira, Egito. **Biomed Aging Pathol** (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomag.2014.04.004>.
- AGUILAR-GARDUÑO, C., et al., Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study. **Toxicology** (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.001>.
- ABELL A, ERNST E, BONDE JP. Qualidade do sêmen e hormônios sexuais em trabalhadores de estufas. **Scand J Work Environ Health** 2000; 26 (6): 492-500.
- ALLEN, E., DOISY, E. A., 1923, “An Ovarian Hormone – Preliminary Report on Its Localization, Extraction and Partial Purification, and Action Test Animals” **The Journal of the American Medical Association**, v. 81 (10), pp.819-821.
- AL-OMAR, M. A.; ABBAS, A.K.; AL-OBAIDY, S. A. Combined effect of exposure to lead and chlordane on the testicular tissues of swiss mice. **Toxicol Lett**, v. 115, n. 1, p. 1-8, abril 2000.
- ALONZO, H. G. A.; CORRÊA, Praguicidas In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de toxicologia**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 323-342.
- _____. Praguicidas. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. editors. **Fundamentos da toxicologia**. 3th ed. São Paulo; 2008. p. 621-42.
- ALMEIDA, V. E. S; FRIEDRICH, K; TYGEL, A. F; MELGAREJO, L; CARNEIRO, F. F

Uso de sementes geneticamente modificadas e agrotóxicos no Brasil: cultivando perigos. **Ciência & Saúde Coletiva**, 22(10):3333-3339, 2017.

ALTENHOFEN, S et al. Tebuconazole Alters Morphological, Behavioral and Neurochemical Parameters in Larvae and Adult Zebrafish (Danio Rerio). **Chemosphere**, 2017; 180: 483-490.

ALVES, D. **Ações De Saúde A Produtores De Tabaco Expostos A Agrotóxicos: Estudo Em Um Município De Atividade Econômica Predominantemente Agrícola**. Monografia (Graduação em Bacharel em Enfermagem), f.59. Santa Cruz do Sul, 2017.

ALVES, Jodel S. ; DA SILVA, Fernanda R.; DA SILVA, Gabrieli F.; SALVADOR, Mirian; KVIKTO, Kátia; ROHR, Paula; DOS SANTOS, Carla E.I.; DIAS, Johnny F.; HENRIQUES, João A.P.; DA SILVA, Juliana. Investigation of potential biomarkers for the early diagnosis of cellular stability after the exposure of agricultural workers to pesticides. **Anais da Academia Brasileira de Ciências** (2016) 88(1): 349-360 (Annals of the Brazilian Academy of Sciences) Printed version ISSN 0001-3765 / Online version ISSN 1678-2690 <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201520150181>

AMARAL DA. **Intoxicações por agrotóxicos: diagnóstico e tratamento**. Centro de Informações Toxicológicas: Florianópolis, 1998.

AMER, S.M.; ALY, F.A.E. Genotoxic effect of 2, 4-dichlorophenoxy acetic acid and its metabolite 2, 4-dichlorophenol in mouse, *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 494 (1) (2001) 1–12.

ANDERSEN, RH, VINGGAARD, AM, RASMUSSEN, TH, GJERMANDSEN, IM, BONEFELD- JØRGENSEN, EC, 2002. Efeitos de pesticidas usados atualmente em ensaios de estrogenicidade, androgenicidade e atividade da aromatase in vitro. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 179 (1).

ANDRADES, T. O.; GANIMI, R. N. Revolução Verde e a apropriação capitalista. **CES Revista** , v.21, p.43 - p.56.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Índice monográfico do ingrediente ativo 2,4-D**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117782/D27++24-D.pdf/8548d5b3-f306-49df-ac49-4498bc5768d8?version=1.4>. Acessado em: 29 jan. 2020.

ALONZO, H. G. A.; CORRÊA, C. L. Praguicidas. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**: 3 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2008. p. 622-642.

ALVES, T. A. **Prospecção da toxicidade de fenóis naturais e de seus respectivos derivados ácidos fenoxiacéticos em bioensaios vegetais**. [dissertação] – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias e Engenharias, Espírito Santo, 2017.

ATSDR – AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY.
Toxicological profile for Endossulfam, 2000. Disponível em:
www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp41.html. Acesso em: 3 jan. 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cartilha sobre Agrotóxicos**.
 Brasília, 2011.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cartilha sobre Agrotóxicos**.
 Brasília, 2011. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/451956/Cartilha+sobre+Agrot%C3%B3xicos+S%C3%A9rie+Trilhas+do+Campo/6304f09d-871f-467b-9c4a-73040c716676>.
 Acesso em 18 de jun.2020.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 294, DE 29 DE JULHO DE 2019:** (Publicada no DOU nº 146, de 31 de julho de 2019). Brasília, 2019a. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2858730/CONSULTA+P%C3%A9blica+N%C2%BA+484+-+GGTOX/18d3d6d5-0623-4daf-871b-f6825f92fd32>. Acesso em 22 de jun. 2020.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Coleta, Acondicionamento, Transporte, Recepção e Destinação de Amostras para Análises Laboratoriais no Âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária Laboratórios Analíticos** – Guia nº 19, versão 1, de 06 de março de 2019b.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual De Vigilância Sanitária Sobre O Transporte De Material Biológico Humano Para Fins De Diagnóstico Clínico**. Brasília, 2015. Disponível em:
<https://www.pncq.org.br/uploads/2015/not%C3%ADcias/Manual%20de%20Transporte%20de%20Material%20Biol%C3%B3gico.pdf>. Acesso em 01 de Jul. 2020.

ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. DOS A.; GONSALVES A. A. Acetilcolinesterase - AChE: Uma Enzima de Interesse Farmacológico. **Rev. Virtual Quim.**, 2016, 8 (6), 1818-1834.

ARAUJO, A.J. et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. **Cien Saude Colet**, v. 12, n. 1, p. 115-130, jan./mar. 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 9843-3: **Agrotóxicos e afins – Armazenamento. Parte 3: Propriedades rurais**. Rio de Janeiro, p. 1-4. 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 13968: 1997.
Embalagem rígida vazia de agrotóxico - Procedimentos de Lavagem.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR16291 DE 05/2014. **Chuveiros e lava-olhos de emergência — Requisitos gerais.**

BARRIGOSS, José Alexandre Freitas. Cultivo do arroz de terra atlas no Estado de Mato Grosso. **Embrapa Arroz e Feijão**. Sistema de Produção, N° 7 ISSN 1679-8869. Versão eletrônica setembro/2006.

BAPAYEVA, G., PODDIGHE, D., TERZIC, S., ZHUMADILOVA, A., KULBAYEVA, S., & TERZIC, M. (2018). Exposição a pesticidas organoclorados em adolescentes do sexo feminino: impacto potencial sobre os hormônios sexuais e os níveis de interleucina- 1. **Pesquisa Immunológica**. doi:10.1007 / s12026-018-9049-9.

BARROS, J. A. **Uso do Herbicida Glifosato Nas Lavouras Maranhenses: uma análise fundamentada na teoria da sociedade de risco**. Tese 2017.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia** / editores Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton.; tradução Soraya Imon de Oliveira ...[et al.]. - 7. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

BIRKETT, J. W.; LESTER, J. N., 2003, Endocrine disruptors in wastewater and sludge treatment processes. **IWA Publishing**, Londres, 295p.

BLANCO-MUNOZ, J., MORALES, MM, LACASANA, M., AGUILAR-GARDUNO, C., BASSOL, S., & CEBRIAN, ME (2010). Exposição a pesticidas organofosforados e perfil de hormônios masculinos em floricultor do estado de Morelos, México. **Human Reproduction**, 25 (7), 1787-1795. doi: 10.1093 / humrep / deq082.

BORNMAN, M., DELPORT, R., FARÍAS, P., ANECK-HAHN, N., PATRICK, S., MILLAR, RP, & DE JAGER, C. (2018). Alterações nos hormônios reprodutivos masculinos em relação à exposição ambiental ao DDT. **Environment International**, 113, 281-289. doi: 10.1016 / j.envint.2017.12.039.

BORTOLOTT, Caroline Cardozo; HIRSCHMANN, Roberta; MARTINS-SILVA, Thais; FACCHINI, Luiz Augusto. Exposição a agrotóxicos: estudo de base populacional em zona rural do sul do Brasil. **Rev. bras. epidemiol.** 23 • 2020 • <https://doi.org/10.1590/1980-549720200027>.

BEDOR, C. N. G.; RAMOS, L. O.; PEREIRA, P. J.; RÊGO, M. A. V.; PAVÃO, A. C.; AUGUSTO, L. G. S. Vulnerabilidades e situações de riscos relacionados ao uso de agrotóxicos na fruticultura irrigada. **Revista Brasileira de Epidemiologia** 2009, 12, 39. 20.

BULA DO Tordon. Acessado em: 20 de junho de 2020. Disponível em: Bula_AGROFIT_Tordon_2019_08_27.

BEDORA, Cheila Nataly Galindo; RAMOS, Lara Oliveira; REGO, Marco Antônio Vasconcelos; PAVÃO, Antonio Carlos; AUGUSTO, Lia Giraldo da Silva. AVALIAÇÃO E REFLEXOS DA COMERCIALIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS NA

REGIÃO DO SUBMÉDIO DO VALE DO SÃO FRANCISCO. **Revista Baiana de Saúde Pública** v.31, n.1, p.68-76 jan./jun. 2007.

BENEDETTI, D. et al. Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: Evaluation with the comet and buccal micronucleus cytome assays. **Mut. Res.**, v. 752, p. 28 – 33, 2013.

BERTÉ, TALITA E. **Estudo da atividade anticolinesterásica dos compostos taraxerol e ácido ursólico: implicações sobre o processo de memória**. Dissertação de Mestrado. 100f Universidade do Vale Itajaí, Itajaí –SC (2009).

BHASIN, S. et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 6, p. 2536-59, Jun 2010. ISSN 1945-7197. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. **Quím. Nova** vol.30 no.3 São Paulo May/June 2007.

BIRKETT, J. W.; LESTER, J. N., 2003, Endocrine disruptors in wastewater and sludge treatment processes. **IWA Publishing**, Londres, 295p.

BLAIN PG. Organophosphorus poisoning (acute). **BMJ Clin Evid**. 2011 May;2011.

BLAIR A. et al. Disease and injury among participants in the agricultural health study. **J Agric Saf Health**, v. 11, n. 2, p. 141–150, maio 2005.

BOLE-FEYSOT, Christine et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. **Endocrine reviews**, v. 19, n. 3, p. 225-268, 1998.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. **Casos notificados de intoxicações exógenas relacionados ao glifosato no Brasil, no período de 2007 a 2016**. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Volume 49, Nov. 2018 Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/04/BE-2018-31-Glifosato.pdf>>. Acesso em 10 agos. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 336/GM, 19 de fevereiro de 2002. Construção de uma rede de Centros de Atenção Psicossocial Infanto-juvenis em território Nacional**. Brasília-DF, 2002a.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa n. 46, de 24 de julho de 2002**. Determina às empresas titulares de registros de agrotóxicos a retirada das indicações de misturas em tanque dos rótulos e bulas de seus agrotóxicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2002b.

_____. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) – Coordenadoria do Controle de Doenças. Vigilância Epidemiológica e Controle da Esquistossomose: Normas e Instruções Controle da Esquistossomose do Estado de São Paulo/PCE-SP, versão 2007.

_____. **Produção Agrícola Municipal: culturas temporárias e permanentes 2015.** Rio de Janeiro: IBGE, 2016. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/pam/2014/default.shtm>. Acesso em: 20 fev. 2019.

_____. **Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002.** Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília, 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm. Acessado em: 2 jan. 2020.

_____. **Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989.** Dispõe sobre a Pesquisa, a Experimentação, a Produção, a Embalagem e Rotulagem, o Transporte, o Armazenamento, a Comercialização, a Propaganda Comercial, a Utilização, a Importação, a Exportação, o Destino Final dos Resíduos e Embalagens, o Registro, a Classificação, o Controle, a Inspeção e a Fiscalização de Agrotóxicos, seus Componentes e Afins, e dá outras Providências. Brasília: DF, 1989. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=614EC1856F7D8D7AE269B05055528F1B7D.proposicoesWebExterno1?codteor=356265&filename=LegislacaoCitada+-PL+6189/2005. Acesso em: 30 jan. 2020.

_____. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.** 2017. p. 1-12.

_____. **Convenção de Estocolmo sobre poluentes orgânicos persistentes, 2017.** Disponível em: <http://www.mma.gov.br/segurancaquimica/convencao-de-estocolmo>. Acesso em: 12 set. 2017.

_____. **Decreto estadual n.º 6.033 de 06 de dezembro de 1996.**

_____. **Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002.** Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília, 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm. Acessado em: 2 jan. 2020.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Manual de vigilância**

da saúde de populações expostas a agrotóxicos. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 1997.

_____. **Legislação Federal de Agrotóxicos e Afins.** – [Brasília] : Ministério da Agricultura, Departamento de Defesa e Inspeção Vegetal, 1998.

_____. **Lei estadual de agrotóxico** n.º 6.455 de 25 de janeiro de 1993.

_____. **Constituição Federal de 1988.** Disponível em: <[WWW.gov.constituicoefederal.com//](http://www.gov.br/constituicoefederal)> . Acessado em: 20 de junho de 2020.

_____. **Produção Agrícola Municipal: culturas temporárias e permanentes 2015.** Rio de Janeiro: IBGE, 2016. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/pam/2014/default.shtm>. Acesso em: 20 fev. 2019

_____. Secretaria da Saúde da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde, Diretoria de Vigilância Sanitária e Ambiental, Diretoria de Vigilância e Atenção em Saúde do Trabalhador, Centro Antiveneno da Bahia. **Impactos dos agrotóxicos na saúde da população e saúde ambiental.** Salvador: 2013.

_____. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Superintendência de Vigilância em Saúde, Centro Estadual de Saúde do Trabalhador. **Protocolo de Avaliação das Intoxicações Crônicas por Agrotóxicos.** Curitiba: 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos.** Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 1997.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos.** Brasília: OPAS/OMS, 1996.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Seminário volta a discutir mercado de agrotóxicos em 2012.** 11 abr. 2012. Disponível em: <www.portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 20 jun. 2019.

BURALLI, R. J. **Efeitos à saúde por exposição ambiental e ocupacional aos pesticidas de uso agrícola.** Tese 2020.

BOMBARDI, L. M. **Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia.** São Paulo: FFLCH-USP, 2017.

BEJARANO, Fernando et al. **Não à sulfluramida. Razões para a proibição deste agrotóxico em todo o mundo.** IPEN, 2019. Disponível em: https://ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-sulfuramide_portugues-factsheet-v1_10a-pt_copia.pdf. Acessado em: 20 de julho de 2021.

BARTH, V. G.; BIAZON, A. C. B. Complicações decorrentes da intoxicação por organofosforados. **Rer Saude Biol**, v. 5, n. 2, p. 27-33, jul./dez. 2010.

BIELAWSKI, D. et al. Detection of several classes of pesticides and metabolites in meconium by gas chromatography - mass spectrometry. **Chromatographia**, v. 62, n. 11-12, p. 623-629, 2005.

BULA ATRAZINA SD 500 SC. 2018. Acessado em: https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2020-10/atrazinasd500sc.pdf. Acessado em: 20 de julho de 2021.

BLAKE BE, PINNEY SM, HINES EP, FENTON SE, FERGUSON KK (2018) Associations between longitudinal serum perfluoroalkyl substance (PFAS) levels and measures of thyroid hormone, kidney function, and body mass index in the Fernald Community Cohort. **Environ Pollut** 242: 894-904. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.042>.

BORCARD, D., GILLET, F., & LEGENDRE, P. (2011). Numerical ecology with R. New York: Springer. Chicago, 2011.

CARNEIRO, F. F.; AUGUSTO, L. G. S.; RIGOTTO, R. M.; FRIEDRICH, K.; BÚRIGO, A. C. **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CASARETT, L.; DOULL. **Essentials of toxicology**. 2 ed. The McGraw-Hill. 2010.

CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITEROI (CCIn). **Intoxicações Exógenas Agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bupiridílicos e piretroides**. Rio de Janeiro: 2000.

CASTRO-CORREIA, C. E FONTOURA, M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.**, v. 10 (2), p. 186–192, 2015

CASTRO, J. S. M.; CONFALONIERI, U. Uso de agrotóxicos no município de Cachoeiras de Macacu (RJ). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, n. 2, p. 473-82, 2005.

CREMONESE C, FREIRE C, MEYER A, KOIFMAN A. Exposição a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez no Sul do Brasil, 1996- 2000. *Cad Saúde Pública*. 2012; 28 (7): 1263-1272.

CASTRO-CORREIA C, FONTOURA M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metabol**. 2015; 10 (2): 186-192.

CORRÊA AD, SIQUEIRA-BATISTA R, RAMOS JÚNIOR NA, et al. Epidemiologia. In: Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, et al. (editores). *Esquistossomose*

mansoni. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 1998. p. 10-6. 49.

CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITEROI (CCIn). **Intoxicações Exógenas Agudas por carbamatos, organofosforados, compostos biperidílicos e piretroides**. Rio de Janeiro: 2000.

CALDAS LQR. Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos biperidílicos e piretroides. **Centro de Controle de Intoxicações do Hospital Universitário Antônio Pedro**. Universidade Federal Fluminense. RJ; 2000.

CÂMARA, S. A. V.; SILVA, I. S.; PONTES, E. R. J. C.; BARBOSA, A. M. J. Exposição a agrotóxicos: determinação dos valores de referência para colinesterase plasmática e eritrocitária. **Brasília Med**, v.2, n.49, p.163-169, 2012.

CARNEIRO, F. F. et. al., (Orgs.). **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2015.

CARSON, R. **Primavera silenciosa**. São Paulo: Melhoramentos. 1964, pag. 1 a 20.

CARSON, R. **Silent spring**. Boston: Houghton Mifflin Company. 1962, pag. 254-256.

CHOWDHARY S, BHATTACHARYYA R, BANERJEE D. Acute organophosphorus poisoning. **Clin Chim Acta**. 2014;431:66–76.

COCKER J, MASON HJ, GARFITT SJ, JONES K. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. **Toxicology Letters** 000 (2002) 000- 000.

COLLARES, Carlos Fernando. **Síndromes Tóxicas**, 2010.64 slides. Disponível em:http://www.slideshare.net/carloscollares/sndromes-txicas-2010-2parte2colinrgicaanticolinrgicaadrenrgica?from_m_app=android. Acessado em: 18 de maio de 2021.

COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPÉIAS, ESTRATÉGIA COMUNITÁRIA EM MATÉRIA DE DESREGULADORES ENDÓCRINOS - **Substâncias suspeitas de interferir com os sistemas hormonais dos seres humanos e dos animais**, Relatório de Progresso, COM 706,1999.

CREMLYN, R. J. **Agrochemicals: preparation and mode of action**. Washington: John Wiley, 1991.

CHOWDHARY, Sheemona; BHATTACHARYYA, Rajasri; BANERJEE, Dibyajyoti. Acute organophosphorus poisoning. **Clinica Chimica Acta**, Volume 431, 2014, Pages 66-76, ISSN 0009-8981, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.024>.

CELIK-OZENCI, C., TASATARGIL, A., TEKCAN, M., SATI, L., GUNGOR, E., ISBIR, M., ERLER, F. (2012). Efeito da exposição à abamectina sobre os parâmetros do sêmen indicativos de maturidade reduzida do esperma: um estudo com trabalhadores rurais

em Antalya (Turquia). **Andrologia**, 44 (6), 388–395. doi: 10.1111 / j.1439-0272.2012.01297.x.

COCCO, P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. **Cad Saude Publ**, v. 18, n. 2, p. 379-402, mar./abril 2002.

CREMONESE, C. Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha -RS. / Cleber Cremonese. --2014. xix,225 f. : il. ; tab. ; mapas CREMONESE, C., PICCOLI, C., PASQUALOTTO, F., CLAPAUCH, R., KOIFMAN, RJ, KOIFMAN, S., & FREIRE, C. (2017). Exposição ocupacional a agrotóxicos, níveis de hormônio reprodutivo e qualidade espermática em jovens brasileiros. **Reproductive Toxicology**, 67, 174-185. doi: 10.1016 / j.reprotox.2017.01.001.

DA SILVA, R. R. S.; SANTOS, S. S. N.; ALBANO, F. G.; DE SOUZA, G. M. M. Manipulação de agrotóxicos e destinação de embalagens vazias por pequenos agricultores de Casa Nova, Bahia. **Rev. Acad.: Ciênc. Agrár. Ambient.**, v. 11, n. 1, p. 75-83, 2013.

DARDENGO, Cassia Figueiredo Rossi; MAFRA, Simone Caldas Tavares. Os conceitos de velhice e envelhecimento ao longo do tempo: contradição ou adaptação? **Revista de Ciências Humanas**, vol. 18, n. 2, jul./dez. 2018.

DASTON, G. P.; GOOCH, J. W.; BRESLIN, W. J.; SHUEY, D. L.; NIKIFOROV, A. I.; FICO, T. A.; GORSUCH, J. W.; **Reproduct. Toxicol.** 1997, 11, 465.

DINDAR, M. H.; FATHI, S. A. M.; YAFTIAN, M. R.; NOUSHIRANZADEH, N. Solid phase extraction of copper(II) ions using C18-silica disks modified by oxime ligands. **Journal of Hazardous Materials** 2010, 179, 289.

DE SOUZA, J. P.; FARIA, H. A.; PEREIRA, R. S. F. Uso de agrotóxicos pelos trabalhadores rurais do município de Crisópolis-BA. **Estação científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 3, p. 107–117, 2017.

DE MELO, M. C. N. **Análise das condições ocupacional-ambientais e de saúde de olericultores expostos a pesticidas, distrito de patrocínio de Caratinga-MG.** [dissertação] – Centro Universitário de Caratinga, Minas Gerais, 2006.

Diretrizes Brasileiras para Diagnostico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos – Capítulo 2. Nº 407 Dezembro/2018.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E. et al. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 4, p. 293–342, 2009.

DODDS, E. C.; GOLDBERG, L.; LAWSON, W.; ROBINSON, R.; **NATURE** 1938, 141, 247.

DUBEY TN, YADAV S, KAWRE KK. Correlation of Severity of Organophosphorus Poisoning as Assessed by Peradeniya Organophosphorus Poisoning Scale with Serum Amylase and CPK Level. **Int J Contemp Med Res**. 2016;3(9):2534–7.

DUTTA, S.; BAHADUR, M. Effect of pesticide exposure on the cholinesterase activity of the occupationally exposed tea garden workers of Northern part of West Bengal, India. **Biomarkers**, v. 24, n. 4, p. 317-324, 2019.

EDDLESTON M, CHOWDHURY FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: The old and the (possible) new. **Br J Clin Pharmacol**. 2016;81(3):462–70.

EDDLESTON M; SZINICZ L; EYER P; BUCKLEY N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. **Q J Med** 2002; 95:275-283.

ELLMAN, G. L.; K. COURTNEY, K. D.; ANDRES, V. Jr.; FEATHERSTONE, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, **Biochemical Pharmacology**, v. 7, p. 88-95, 1961.

ELBETIEHA A, DA'AS SI, KHAMAS W, DARMANI H. Evaluation of the toxic potentials of cypermethrin pesticide on some reproductive and fertility parameters in the male rats. **Arch Environ Contam Toxicol**, 2001, 41: 522–528

FARIAS, I. R. **Análise Da Expressão Dos Genes De Reparo Da Lesão De Fita Dupla Do DNA De Trabalhadores Rurais Expostos A Agrotóxicos**. 2017, 101f. Dissertação do Mestrado Acadêmico em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

FERNANDINO, S. S. G. **(IN) Visibilidade Dos Agrotóxicos Na Saúde Integral De Mulheres Rurais**. 2019, 149f. Dissertação da Universidade Federal de Viçosa, Programa de Pós-Graduação em Agroecologia. Viçosa, Minas Gerais, 2019.

FIELDS RD, DUTTA DJ, BELGRAD J, ROBNETT M (2017). Cholinergic Signaling in Myelination. **REVIEW ARTICLE**. Volume 65, No. 5; 65:687–698.

FERREIRA, B. **Manual de Boas Práticas Agrícolas - Conservação e manejo de polinizadores para uma agricultura sustentável**. De Janeiro: Funbio, 2015.

FARIA, N.M.; FACCHINI, L.A.; FASSA, A.G.; TOMASI, E. Rural work and pesticide poisoning. **Cad. Saúde Pública**, v.20, p.1298-1308, 2004.

FREIRE, C; KOIFMANA, R. J; SARCINELLI, P. N; ROSA, A. C. S.; CLAPAUCHC, R; KOIFMANA, S. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. **International Journal of Hygiene and Environmental Health** 217 (2014) 370– 378.

FELDENS, L. **O homem, a agricultura e a história / -Lajeado** : Ed. Univates, 2018.

FRYE, C. et al. Endocrine disrupters: A review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 24, n. 1, p. 144–159, 2012.

FENECH, M. et al. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesisblock micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures, **Mutat. Res.** v. 534, p. 65 – 75, 2003a.

FENECH, M. et al. Intra- and inter-laboratory variation in the scoring of micronuclei and nucleoplasmic bridges in binucleated human lymphocytes. Results of an international slidescoring exercise by the HUMN project, **Mutat. Res.**, v. 534, p. 45 – 64, 2003b.

FENECH, M. The in vitro micronucleus technique. **Mutat Res.** 2000; 455 (1): 81-95.

FERREIRA, M. L. P. C. **A regulação do uso dos agrotóxicos no Brasil: uma proposta par um direito de sustentabilidade**. 2013. Tese (Doutorado em Direito). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.

FILHO AA, CAMPOLINA D, DIAS MB. **Toxicologia na Prática Clínica**. 1a ed. Belo Horizonte: Folium; 2001.

FISPQ. Ficha de Informações de Segurança de Produto Químico. **CIPERMETRINA**. Disponível em: https://www.evosp.com.br/pdf/F.I.S.P.Q._Cipermetrina. Acessado em: 21 de março de 2021.

FISPQ. Ficha de informação de segurança de produto químico. **Glifosato:roundup**. Disponível em: http://www.roundup.com.br/pdf/roundup_di/roundup-original-di-fispq_.pdf. Acessado em: 20 de julho de 2020.

FISPQ. **Ficha de informação de segurança de produto químico. Mirex-S2**. Disponível em: <https://mirex-s.com.br/pdf/fispq-mirex-s2-2018.pdf>. Acessado em 29 jan. 2020.

FONSECA, I F A da. **Desregulação endócrina tireoidiana por agrotóxicos**. 2019. 141 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

FONSECA, J. L. **Síntese de análogos de diidrocurmarina e avaliação da atividade anticolinesterásica**. Universidade Estadual de Goiás. Dissertação de Mestrado Anápolis - GO, 2011.

GARCÍA-GARCÍA, C. R.; PARRON, T.; REQUENA, M.; ALARCÓN, R.; TSATSAKIS, A. M.; HERNÁNDEZ, A. F. Occupational pesticide exposure and adverse health effects at

the clinical, hematological and biochemical level. **Life Sciences**, v. 145, p. 274-283, 2016.

GABERELL, L; HOINKES, C. Highly hazardous profits: how Syngenta makes billions by selling toxic pesticides. **Public Eye Report**, 2019. Disponível em: <https://www.publiceye.ch/fileadmin/doc/Pestizide/2019_PublicEye_Highly-hazardous-profits_Report.pdf>. Acesso em: 12 julh. 2019.

GARRY VF, HARKINS M, LYUBIMOV A, ERICKSON L, LONG L. Reproductive outcomes in the women of the red river valley of the north. I. The spouses of pesticide applicators: pregnancy loss, age at menarche, and exposures to pesticides. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A** 2002; 65: 769-786.

GALLEGO, MAP. Anatomia e Fisiologia e la función ovárica. In: Esterilidad Femenina – Máster en Reproducción Humana. p.1-11. Madrid. 2014.

GARCIA EG, BUSSACOS MA, FISCHER FM. Impact of legislation on registration of acutely toxic pesticides in Brazil. **Rev. Saúde Pública** oct 2005;39(5):832-9.

GARRY VF, TARONE RE, KIRSCH IR, ABDALLAH JM, LOMBARDI DP, LONG LK, BURROUGHS BL, BARR DB, KESNER JS. Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. **Environ Health Perspect.** 2001 May;109(5):495-500.

GEORGIADIS, G. et al. Problemas de nefrotoxicidade dos organofosforados. **Toxicologia** , v. 406, p. 129-136,2018.

GREGER, R., WINDHORST, U., 1996. **Comprehensive Human Physiology**. Springer, Berlin.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. E. Interferentes endócrinos no ambiente. **Quim Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2012.

GRISOLIA, C. K. **Agrotóxicos – mutações, câncer & reprodução**. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2005.

GOLDFRANK'S. **Toxicologic Emergencies**. Sixth edition. USA; 1998. p 1429 a 1437.

GOODMAN, Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8ª edição. RJ. ed. Guanabara Koogan; 1991. p 85 a 107.

GORE, A. C. et al. (2015) Sumário Executivo do EDC-2: O Segundo Relatório Científico da Sociedade Endócrina 700 Declaração sobre produtos químicos desreguladores endócrinos. **Endocr. Rev**, 36 , E1 – E150.

GUELHO, Daniela et al. Prolactina e metabolismo—uma perspectiva diferente de uma hormona multifuncional. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 11, n. 2, p. 268-276, 2016.

GUILLETTE, L. J. J.; PICKFORD, D. B.; CRAIN, D. A.; ROONEY, A. A.; PERCIVAL, H. F.; **Gen. Comp. Endocrinol.** 1996, 101, 32.

GUYTON AC; HALL JE. **Female Physiology Before Pregnancy and Female Hormones**. In: Textbook of Physiology. Elsevier. 11a edição. p. 1011-1026. Pennsylvania. 2006.

GARCIA, Eduardo Garcia; BUSSACOS, Marco Antonio; FISCHER, Frida Marina. Impacto da legislação no registro de agrotóxicos de maior toxicidade no Brasil. **Rev. Saúde Pública** 39 (5) • Out 2005. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102005000500020> .

GILLJAM JL, LEONEL J, COUSINS IT, BENSKIN JP (2016) Is Ongoing Sulfluramid Use in South America a Significant Source of Perfluorooctanesulfonate (PFOS)? Production Inventories, Environmental Fate, and Local Occurrence. **Environ. Sci Technol** 50 (2): 653–659. DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.est.5b04544>.

GEORGIADIS, G. et al. Problemas de nefrotoxicidade dos organofosforados. **Toxicologia** , v. 406, p. 129-136, 2018.

HU, JX, LI, YF, LI, J., PAN, C., HE, Z., DONG, HY, XU, LC, 2013. Efeitos tóxicos de cipermetrina no sistema reprodutor masculino: com ênfase na receptor de andrógeno. **J. Appl. Toxicol. Jat.** 33, 576e585 .

HAN, Y. et al. The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male reproductive hormones among non-occupational exposure males. **Chemosphere**, v. 72, n. 5, p. 785-90, jun. 2008.

HALL, J. E; GUYTON, A. C. **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HAMMOND, G. L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. **J Endocrinol**, v. 230, n. 1, p. R13-25, Jul 2016. ISSN 1479-6805. doi: 10.1530/JOE-16-0070.

HARADA, Y.; TANAKA, N.; ICHIKAWA, M. et al. PPAR α -dependent cholesterol/testosterone disruption in Leydig cells mediates 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid-induced testicular toxicity in mice, Arch. **Toxicol.** 1–11 (2016).

HASSAL, A. K., **The biochemistry and uses of pesticidas: structure, metabolism, mode of action and uses in crop protection**. 2 ed. Weinheim: VCH, 1990.

HERNÁNDEZ, A. F. et al. Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers. **Environ Res**, v.

102, n. 1, p. 70-6, set. 2006.

HIRATA, R. Piretróides: estrutura química - atividade biológica. **Química Nova**, v. 18, n. 4, p. 368-374, 1995.

HU JX, LI YF, LI J, PAN C, HE Z, et al. Toxic effects of cypermethrin on the male reproductive system: with emphasis on the androgen receptor. **J Appl Toxicol**, 2013, 33: 576–585.

HOSHINO ACH, PACHECO-FERREIRA H, TAGUCHI CK, TOMITA S, MIRANDA MF. **A auto- percepção da saúde auditiva e vestibular de trabalhadores expostos aos organofosforados**. Ver CEFAC 2009; 11:681-7.
INSTITUTO NACIONAL DE PROCESSAMENTO DE EMBALAGENS VAZIAS – INPEV. **Sistema Campo Limpo**: estatísticas. Disponível em: <<http://www.inpev.org.br/sistema-campo-limpo/estatisticas>>. Acesso em: 28 jan. 2020.

IBAMA. **Consumo de agrotóxicos e afins (2000 - 2017)**. Disponível em: http://ibama.gov.br/phocadownload/qualidadeambiental/relatorios/2017/Grafico-Consumo_agrotoxicos_2000-2017.pdf. Acessado em: 20 de janeiro de 2020.

_____. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. (2019). **Consolidação de dados fornecidos pelas empresas registrantes de produtos técnicos, agrotóxicos e afins, conforme art. 41 do Decreto nº 4.074/2002**. Brasília, DF, 2019.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Agropecuário 2017**. Rio de Janeiro: IBGE, 2017.

_____. Pesquisa Nacional de Saúde. **Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019**; Atenção Primária foi bem avaliada. Acessado em: 08 de junho de 2021. Disponível em :<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>

INÁCIO, A. F. **Exposição Ocupacional e Ambiental a Agrotóxicos e Nicotina na Cultura de Fumo do Município de Arapiraca/AL**. [dissertação] - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

INCA. **Dados e números da prevalência do tabagismo**. Acessado em: 08 de junho de 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC | Complete list of agents, mixtures and exposures evaluated and their classification**. Disponível em: <<http://www.iarc.fr>>. Acesso em: 22 jul. 2014.

JOBLING, M. et al. **Human Evolutionary Genetics**. Ed. Garland Science, New York,

EUA, 2013.

JI, Chenyang; YU, Chang; YUE, Siqing; ZHANG, Quan; YAN, Yilun; FAN, Jun; ZHAO, Meirong. Enantioselectivity in endocrine disrupting effects of four cypermethrin enantiomers based on in vitro models. **Chemosphere** 220 (2019) 766e773. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.158>

JARDIM, I C S F; ANDRADE, J de A; QUEIROZ, S C do N de. Residues of pesticides in food: a global environmental preoccupation - Focussing on apples. **Quím. Nova** vol.32 no.4 São Paulo 2009.

JENG, HA et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. **Front Public Health**, v. 2, n.55, jun. 2014.

KARAM, Décio; DA SILVA, Wilton Tavares; RIOS, João Nelson Gonçalves; FERNANDES, Rodrigo Carvalho. Agrotóxicos. Sete Lagoas: **Embrapa Milho e Sorgo**, 2015. 28 p.: il. -- (Documentos / Embrapa Milho e Sorgo, ISSN 1518-4277; 192).

KAMIJIMA, Michihiro; HIBI, Hatsuki; GOTOH, Masahiro; TAKI, Ken-ichi; SAITO, Isao; WANG1, Hailan; ITOHARA, Seiichiro; YAMADA, Tetsuya; ICHIHARA1, Gaku; SHIBATA, Eiji; NAKAJIMA, Tamie e TAKEUCHI, Yasuhiro. A Survey of Semen Indices in Insecticide Sprayers. **J Occup Health** 2004; 46: 109–118.

KHAN, DA, AHAD, K., ANSARI, WM, & KHAN, H. (2013). Exposição a pesticidas e disfunção endócrina em trabalhadores agrícolas da safra de algodão do sul de Punjab, Paquistão. **Asia Pacific Journal of Public Health**, 25 (2), 181–191. doi: 10.1177 / 1010539511417422.

KOIFMAN, Sergio e HATAGIMA, Ana. **Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental**. Disponível em:<<http://www.fiocruz.br/editora/media.com>>Acessado: 29 de Abril de 2012.

KHAN, DA, AHAD, K., ANSARI, WM, & KHAN, H. (2013). Exposição a pesticidas e disfunção endócrina em trabalhadores agrícolas da safra de algodão do sul de Punjab, Paquistão. **Asia Pacific Journal of Public Health**, 25 (2), 181–191. doi: 10.1177 / 1010539511417422.

KÓS, M. I., HOSHINO, A. C., ASMUS, C. I. F., MENDONÇA, R., & MEYER, A. (2013). Efeitos da exposição a agrotóxicos sobre o sistema auditivo periférico e central: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, 29(8), 1491–1506. doi:10.1590/0102- 311x00007013

KAUSAR, A. et al. Changes in buccal micronucleus cytome parameters associated with smokeless tobacco and pesticide exposure among female tea garden workers of Assam, India. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, v. 217, p. 169 – 175, 2014.

KIRSCH-VOLDERS, M. et al. Commentary: Critical questions, misconceptions and a

Road map for 4 improving the use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus 5 assay for in vivo biomonitoring of human exposure to genotoxic 6 chemicals - A HUMN Project perspective. **Mutat. Res.**, v.759, p. 49 – 58, 2014.

KOJIMA, H., KATSURA, E., TAKEUCHI, S., NIIYAMA, K., KOBAYASHI, K., 2004. Screening for atividades do receptor de estrogênio e androgênio em 200 pesticidas pelo gene repórter in vitro ensaios usando células de ovário de hamster chinês. **Environ. Perspectiva de Saúde**. 112 (5) 524-531.

KOLLING, D J.; KRATZ, J M. ; BARARDI, C R. M.; SIMÕES, C M. O. Padronização in vitro da técnica do micronúcleo em células vero para detecção de genotoxicidade. **Anais da 58ª Reunião Anual da SBPC** - Florianópolis, SC - Julho/2006. KLAASSEN, C. D.; WATKINS III, J. B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull**: 2. ed. Porto Alegre: Editora AMGH, 2012.

KOUREAS, M. et al. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. **Toxicol Lett.** v. 210, n. 2, p. 155-68, abril 2012.

LANDRIGAN, P. J.; FULLER, R. Global health and environmental pollution. **International Journal of Public Health**, v. 60, n. 7, p. 761–762, 2015.

LEBAILLY P, MIREY G, HERIN F, LECLUSE Y, SALLES B, BOUTET-ROBINET E. Danos no DNA em linfócitos B e T de agricultores durante uma temporada de pulverização de pesticidas. **Int Arch Occup Environ Health** . 2015; 88 (7): 963-972. doi: 10.1007 / s00420-015-1024-3.

LEE WC, WU ML, CHANG FY at all. The Clinical Sgnificance of Hyperamylasemia in Organophosphate Poisoning. **Clinical Toxicology** 1998; 36(7), 673-681.

LERDA, D.; RIZZI R. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D), **Mutat. Res. Lett.** 262 (1) (1991) 47–50.

LIONETTO, M.G. et al. Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. **Biomed Res Int**, 2013:321213, 2013.

LEROI-GOURHAN, A. **Pré-história**. São Paulo:EDUSP, 1981.

LONDRES, F. **Agrotóxicos No Brasil - um guia para ação em defesa da vida**. Rio de Janeiro: AS-PTA – Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa, 2011.

MENDONCA GUIMARAES, Raphael et al.Ou impacto do consumo de agrotóxicos na prevalência de resíduos perinatais no Brasil.**Bol Mal Salud Amb** [online]. 2014, vol.54, n.1, pp. 88-94. ISSN 1690-4648.

Ministério da Agricultura (2019). **Registro de agrotóxico bate novo recorde em 2019, considerando série histórica.** Acessado em: 20 de janeiro de 2020. Disponível em: <https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2019/12/28>.

MONTEIRO, C.D., BICUDO, S.D. e TOMA, H.S. O papel das células de Sertoli na espermatogênese. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 21, Ed. 126, Art. 855, 2010.

MONQUERO, P. A.; INÁCIO, E. M.; SILVA, A. C. Levantamento de agrotóxicos e utilização de equipamento de proteção individual entre os agricultores da região de Araras. **Arq. Inst. Biol.**, v.76, n.1, p.135-139, 2009.

MNIF, W. et al. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 8, n. 6, p. 2265-303, jun. 2011.

MEYER, A.; SARCINELLI, P.N.; MOREIRA, J.C. Are some Brazilian populations groups subject to endocrine disrupters? **Cad Saude Publ**, v. 15, n. 4, p. 845-850, out./dez. 1999.

MEEKER, J. D. et al. Circulating estradiol in men is inversely related to urinary metabolites of nonpersistent insecticides. **Reprod Toxicol**, v. 25, n. 2, p. 184-91, fev. 2008.

Manual de Armazenamento de Defensivos Agrícolas e Medicamentos Veterinários (2017). **ANDAV** - Associação Nacional dos Distribuidores de Insumos Agrícolas e Veterinários – Campinas-SP. 1ª Edição - 2017

MEEKER, J. D. et al. Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. **Epidemiology**, v. 17, n. 1, p. 61-8, jan. 2006.

MEEKER, J. D. et al. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. **Reprod Toxicol**, v. 27, n. 2, p. 155-60, abril 2009.

Manual MANUAL DE FISCALIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS E AFINS- ADAB. Disponível em: <http://www.adab.ba.gov.br/arquivos/File/MANUALDEFISCALIZAcAOTEXTO.pdf>. Acessado em: 12 de junho de 2021.

MANYILIZU, W. B et al. Association of Long-Term Pesticide Exposure and Biologic Parameters in Female Farm Workers in Tanzania: A Cross Sectional Study. **Toxics**, 2016, 4, 25.

MARTINE, G. **Êxodo rural, concentração urbana e fronteira agrícola**. São Paulo: Caetes, 1987. p. 59-79.

MARTINE; Arias. **Modernização e emprego no campo**. In: MARTINE, G.; GARCIA, R. C. (Org.). Os impactos sociais da modernização agrícola. São Paulo: Caetes, 1987. p. 41-57.

MARTINS, E. H. C.; MARTINS, A. J.; FERRARO, A.; COELHO, A. J. F.; BARRETO, C.;

DE CARVALHO, C. M. M.; CANCIO, J. A.; PENA, J.; RODRIGUES, L.; NOBRE, L. C. C.; DA MOTA, M. C. T.; SANTANA, O. A.; SOUTO, R.; DE ABREU, R. M.; BRASIL, S. L.; DE OLIVEIRA, A. S.; DA CONCEIÇÃO FILHO, J. N.; LEITE, C. C.; DA SILVA, I. Q. J.; RODRIGUES, J. C. Vigilância e Atenção à Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos: Metodologias e Práticas Integradas. **Rev. Saúde Pública**, v. 40, supl. 2, p.166-174, 2016.

MATERIAL TÉCNICO- INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS ATENDIMENTO INICIAL DO PACIENTE INTOXICADO. Ano de 2018. Acessado em: 18 de maio de 2021. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/intoxicacoesagudasagrototoxicos2018.pdf.

MEDEIROS, SF. **Fisiologia da Reprodução.** In: Tratado de Reprodução Assistida. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. 2a edição. p. 11-24. São Paulo. 2011.

MESULAM, M.M. et al. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyse acetylcholine. **Neuroscience** 110:627-639, 2002.

MILLAR NS, GOTTI C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. **Neuropharmacology**. 2009;56(1):237-46.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA, Programa de Análise Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos - PARA; **Resultado do monitoramento de agrotóxico em alimentos pela ANVISA**, 2007.

_____. **Diretrizes Brasileiras para Diagnostico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos** – Capítulo 2, Nº 407, Dezembro/2018.

MNIF, W., HASSINE, AI, BOUAZIZ, A., BARTEGI, A., THOMAS, O., ROIG, B., 2011. Efeito de pesticidas desreguladores endócrinos: uma revisão. **Int. J. Environ. Res. Saúde Pública** 8 (6), 2265-2303.

MOLINA, P. **Fisiologia Endócrina.** 4ª edição. AMGH EDITORA LTDA: 2014- pag. 02-50.

MONTEIRO, C.D., BICUDO, S.D. e TOMA, H.S. O papel das células de Sertoli na espermatogênese. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 21, Ed. 126, Art. 855, 2010.
MOREIRA, C., (2015) Regulação Sistemas Reprodutores, **Rev. Ciência Elem.**, V3(3):167 DOI <http://doi.org/10.24927/rce2015.167>.

MOREIRA, Roberto José. **Agricultura familiar e sustentabilidade: valorização econômica e cultural das técnicas.** Disponível em:<<http://bibliotecavirtual.clacso.org.ar/ar/libros/brasil/cpda/estudos/oito/moreira8.htm>> Acessado em: 29 de abril de 2014.

MANFO, FPT, MOUNDIPA, PF, DÉCHAUD, H., TCHANA, AN, NANTIA, EA, ZABOT, M.-T., & PUGEAT, M. (2010). Efeito do uso de agropesticidas na função reprodutiva masculina: Um estudo em agricultores em Djutitsa (Camarões). **Toxicologia Ambiental**, 27 (7), 423-432. doi: 10.1002 / tox.20656.

MIRANDA-CONTRERAS, L; GÓMEZ-PÉREZ, R; ROJAS, G; CRUZ, I; BERRUETA, L; SALMEN, S; COLMENARES, M; BARRETO, S; BALZA, A; ZAVALA, L; MORALE, Y; MOLINA, Y; VALERI, L; CONTRERAS, C A.; OSUNA, J A.. Occupational Exposure to Organophosphate and Carbamate Pesticides Affects Sperm Chromatin Integrity and Reproductive Hormone Levels among Venezuelan Farm Workers. **J Occup Health** 2013; 55: 195–203.

MARTINS, J.G. et al. Extraction and clean-up methods for organochlorine pesticides determination in milk. **Chemosphere**, v. 92, n. 3, p. 233-46, maio 2013.

MAMOULAKIS, Charalampos et al. Contrast-induced nephropathy: basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. **Pharmacology & therapeutics**, v. 180, p. 99-112, 2017.

MATTIAZZI ÂL, CAYE JL, FRANK JG, BATTISTI IDE. Hearing screening and cholinesterase activity among rural workers exposed to pesticides. **Rev Bras Med Trab**.2019;17(2):239-246

NGANCHAMUNG, T.; ROBSON, M. G.; SIRIWONG, W. Association between blood cholinesterase activity, organophosphate pesticide residues on hands, and health effects among chili farmers in Ubon Ratchathani province, Northeastern Thailand. **Rocz Panstw Zakl Hig**, v. 68, n. 2, p. 175-183, 2017.

NISHIYAMA, P. **Utilização de agrotóxicos em áreas de reforma agrária no Estado do Paraná**. 2003. 136 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2003.

NORSTRÖM, K. et al. External exposure and bioaccumulation of PCBs in humans living in a contaminated urban environment. **Environ Int**, v. 36, n. 8, p. 855-61, nov. 2010.

NUNES, G.S.; RIBEIRO, M.L. Pesticidas: uso, legislação e controle. Pesticidas: **Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, v. 4, p 31-44, 1999.

NASCIMENTO, S., GÖETHEL, G., GAUER, B., SAUER, E., NARDI, J., CESTONARO, L., GARCIA, SC (2018). Exposição a produtos químicos ambientais e seu possível papel na desregulação endócrina de crianças de uma área rural. **Pesquisa Ambiental**. doi: 10.1016 / j.envres.2018.07.039.

NERILO, S. B.; MARTINS, F. A.; NERILO, L. B.; SALVADEGO, V. E. C.; ENDO, R. Y.; ROCHA, G. H. O.; MOSSINI, S. A. G.; JANEIRO, V.; NISHIYANA, P.; MACHINSKI JUNIOR, M. Pesticide use and cholinesterase inhibition in small-scale agricultural workers in southern Brazil. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 50, n. 4, 2014.

OPS/OMS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos**. Brasília: 1996. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/livro2.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2020.

OAKES, DJ; WEBSTER, WS; BROWN-WOODMAN, PDC; RITCHIE, HE. Alterações testiculares induzidas pela exposição crônica ao herbicida formulação, Tordon 75D® (2,4-diclorofenoxyacético ácido e picloram) em ratos. **Toxicologia Reprodutiva** 16 (2002) 281–289.

OLIVEIRA, Luciana de; TOOGE, Rikardy. **Número de agrotóxicos registrados em 2019 é o maior da série histórica; 94,5% são genéricos, diz governo**. Disponível em: <https://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2019/12/28>. Acessado em: 23 de dezembro de 2019.

OLIVEIRA, Noemi Pereira; MOI, Gisele Pedroso; ATANAKA-SANTOS, Marina; SILVA, Ageo Mário Candido; PIGNATI, Wanderlei Antônio. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 19(10):4123-4130, 2011.

ORTON, F., ROSIVATZ, E., SCHOLZE, M., KORTENKAMP, A., 2011. Pesticidas amplamente utilizados com atividade endócrina previamente desconhecida revelada como antiandrogênicos in vitro. *Environ. Perspectiva de Saúde*. 119 (6), 794-800.

PANT, N. et al. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. **Hum Exp Toxicol**, v. 30, n. 6, p. 507-14, jun. 2011.

PARK, J. H. et al. Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and the Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **Osong Public Health Res Perspect**, v.5, n. 2, p. 77-84, abril 2014.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. Health, environment, and pesticide use in a farming area in Rio de Janeiro State, Brazil. **Cad Saude Publ**, v. 23, p. S612–S621, jan. 2007.

PATUSSI, C.; BUNDCHEN, M. Avaliação in situ da genotoxicidade de triazinas utilizando o bioensaio Trad-SHM de Tradescantia clone 4430. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 4, n. 18, p. 1173-1178, 2012.

PAVANI, N. D. **Pesticidas: uma revisão dos aspectos que envolvem esses compostos**. 2016. 64 f. Monografia (Graduação em Licenciatura em Química) - Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2016.

PANUWET, P., LADVA, C., BARR, DB, PRAPAMONTOL, T., MEEKER, JD, D'SOUZA, PE, ROBSON, MG (2017). Investigação de associações entre exposições a pesticidas e níveis de testosterona em agricultores tailandeses. **Arquivos de Saúde Ambiental e Ocupacional**, 73 (4), 205–218. doi: 10.1080 / 19338244.2017.1378606.

PAJOUMAND A, SHADÍNIA S, REZAIE A, ABDI M, ABDOLLAHI M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. **Hum Exp Toxicol**. 2004;23(12):565–9.

PERES, F. **É veneno ou é remédio? os desafios da comunicação rural sobre agrotóxicos, 1999**. Dissertação de mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz.

PERES, F.; MOREIRA, J. C.; DUBOIS, G. C. **É veneno ou é remédio?: agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003.

PESSOA, K G. **DESREGULADORES ENDÓCRINOS: AGROTÓXICOS CAPAZES DE AFETAR O SISTEMA REPRODUTOR DOS BOVINOS**. PORTO ALEGRE, 2009. 49 p. Monografia. FACULDADE DE VETERINÁRIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

PREZA, D. L. C.; AUGUSTO, L. G. S. Vulnerabilidades de trabalhadores rurais frente ao uso de agrotóxicos na produção de hortaliças em região do Nordeste do Brasil. **Rev. bras. Saúde ocup.**, v. 37, n. 125, p. 89-98, 2012.

RIBEIRO, A. C. C.; MELLA, E. A. C. Intoxicação Ocupacional por Organofosforados – A Importância da dosagem de colinesterase. **Iniciação Científica CESUMAR**. v.9, n.2, p.125-134, 2007

RADWAN, M., JUREWICZ, J., WIELGOMAS, B., SOBALA, W., PISKUNOWICZ, M., RADWAN, P., & HANKE, W. (2014). Qualidade do sêmen e o nível de hormônios reprodutivos após exposição ambiental aos piretróides. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, 56 (11), 1113–1119. doi: 10.1097 / jom.0000000000000297

RECIO, R., OCAMPO-GÓMEZ, G., MORÁN-MARTÍNEZ, J., BORJA-ABURTO, V., LÓPEZ-CERVANTES, M., URIBE, M.,... CEBRIÁN, ME (2005). A exposição a pesticidas altera os níveis de hormônios folículo-estimulantes em trabalhadores agrícolas mexicanos. **Environmental Health Perspectives**, 113 (9), 1160–1163. doi: 10.1289 / ehp.7374.

REYS, L. L., 2001 “Tóxicos Ambientais Desreguladores do Sistema Endócrino”. **RFML Série III**; v. 6 (4), pp. 213-225.

RIBEIRO, A. C. C.; MELLA, E. A. C. Intoxicação ocupacional por organofosforados – A Importância da dosagem de colinesterase. **Iniciação Científica CESUMAR**. v. 9, n. 2, p. 125-134, 2007.

ROBERTS JR, REIGART JR. Recognition and Management of Nonrelaxing. **United States Environmental Protection Agency**. 2013.

ROSA, Antônio Vitor. **Agricultura e meio ambiente** . São Paulo: Atual, 1998.

RUAN YC, CHEN H, CHAN HC. Ion channels in the endometrium: regulation of endometrial receptivity and embryo implantation. **Human Reproduction Update**, Vol.20, No.4 pp. 517–529, 2014.

RHOADES, A. R.; TANNER, A. G. **Fisiologia médica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2005.

RABITTO, I.S.; **Avaliação da exposição crônica do Hg e DDTs em *Cichla monoculus* (Cichlidae) e riscos para exposição humana na Amazônia**. Curitiba: UFPR, 2010. Tese de doutorado em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal do Paraná, 2010.

ROBERTS, J. R.; REIGART, J. R. **Recognition and Management of pesticide poisoning**. 6. ed. Washington: Environmental Protection Agency, 2013.

ROSA, J. G. S. **Exposição a agroquímicos altera o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-interrenal em zebrafish**. Tese de doutorado: 2017. Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/21538>.

R CORE TEAM (2021). **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

SWARTZ WJ, EROSCHENKO VP. Neonatal exposure to technical methoxychlor alters pregnancy outcome in female mice. *Reprod Toxicol*. 1998 Nov-Dec;12(6):565- 73.
Schreinemachers DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. wheat-producing states. **Environ Health Perspect** 2003; 111:1259-64.

Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, Silva ALG, Figueiroa JN, Souza AI. Correlation between pesticide use in agriculture and adverse birth outcomes in Brazil: an ecological study. **Bull Environ Contam Toxicol** 2010; 84:647-51.

SILVA, M. I.G.; SIEBEL, A. M.; BUSATO, M. A, *et al*. Exposição Ambiental/Ocupacional aos Agrotóxicos em Gestantes Residentes em um Município Rural. **Rev Fund Care Online**.2019. out./dez.; 11(5):1319-1325. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i5.1319-1325>

SILBERMAN J, TAYLOR A. Carbamate Toxicity. 2021 May 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021 Jan–. PMID: 29489157.

SCHMITZ, MONIQUE KOWALSKI. **Intoxicação por agrotóxicos inibidores da colinesterase**. Monografia de graduação, Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

SILVA, Lázaro Lavoisier Honorato da; PINTO, Érika do Nascimento Fernandes; LUCENA, Susana Cristina Batista ; BEZERRA, Jônatas Costa; SILVA, Yara Dayane de Lira. Agrotóxicos e seus riscos em estabelecimentos comerciais na cidade de Sousa-PB. **Divulgação científica e tecnológica do IFB/nº 44**. Revista Pincipia: João Pessoa , 2019.

SCHMIDT, M. L. G.; GODINHO, P.H. Um breve estudo acerca do cotidiano do trabalho de produtores rurais: intoxicações por agrotóxicos e subnotificação. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 31, n. 113, p. 27-40, 2006.

SOARES, Wagner Lopes; PORTO, Marcelo Firpo. Atividade agrícola e externalidade ambiental: uma análise a partir do uso de agrotóxicos no cerrado brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, 12(1):131-143, 2007.

SOARES, Wagner Lopes; FREITAS, Elpídio Antonio Venturi de; COUTINHO, José Aldo Gonçalves. Trabalho rural e saúde: intoxicações por agrotóxicos no município de Teresópolis- RJ. **Rev. Econ. Sociol. Rural**, Brasília, v.43, n. 4, 2005.

SANTOS, A. O.; BORGES-PALUCH, L. R.; CERQUEIRA, T. P. S.; TELES, A. L. B. Utilização de Equipamentos de Proteção Individual e agrotóxicos por agricultores de município do recôncavo baiano. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v.15, n. 1, p. 738-754, 2017.

SANTOS, G. B. **A Percepção Dos Agricultores Em Relação Ao Uso De Agrotóxicos E Sementes Transgênicas**, 2018, 73f. Dissertação de mestrado de Pós-Graduação em Desenvolvimento Rural Sustentável do Centro de Ciências Agrárias da Unioeste – Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Marechal Cândido Rondon, 2018.

SHERWOOD, L. **Human physiology: from cells to systems**. 7ª ed. Publishing company North American, 2011.

SANABRIA-CASTRO, A.; ALVARADO-ECHEVERRÍA.; MONGE-BONILLA, C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. **Ann Neurosci**. 2017 May;24(1):46-54.

SILVA, S.M.S. **Intoxicações por inibidores da Acetilcolinesterase: etiologia, diagnóstico e tratamento**. Dissertação (mestrado integrado em medicina) – Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de mestrado integrado em medicina– Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, p.47. 2015.

SOUZA, J. P.; PEREIRA, A. P. G. S.; PEREIRA, R. S. F.; FARIA, H. A.; SOUZA, E N.; SANTOS, T. J.; MIRANDA, C.. Classes de agrotóxicos mais utilizadas pelos trabalhadores rurais no município de Crisópolis/BA. **Scire Salutis**, v.10, n.3, p.82-87, 2020.DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2020.003.0010>.

SANTOS, R.; PICCOLI, C.; CREMONESE, C.; FREIRE, C.. Thyroid and reproductive

hormones in relation to pesticide use in an agricultural population in Southern Brazil. **Pesquisa Ambiental** 173 (2019) 221–23.

SINITOX. O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox). **Informações tóxico-farmacológica**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/>>. Acesso em 01 de agos. 2020.

STRAUBE, Evamarie; STRAUBE, Wolfgang; KRU"GER, Egon; BRADATSCHE, Matthias; JACOB-MEISEL, Margitta; ROSE, Hans-Joachim. Disruption of male sex hormones with regard to pesticides: pathophysiological and regulatory aspects. **Toxicology Letters** 107 (1999) 225–231.

SAADEH AM, FARSAKH NA, AL-ALI MK, BASMA P. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. **Heart**. 1997;77:461–4.

SADIK, O. A. ; WITT, D. M., 1999, Monitoring endocrine disrupting chemicals. **Environ. Sci. Technol.**, 33: 368-374.

SAILLENFAIT, AM, NDIAYE, D., SABATE, JP, 2016. O potencial estrogênico e androgênico de piretróides in vitro. **Rev. Toxicol. In Vitro: An. Int. J. Publ. Assoc. BIBRA** 34, 321-332.

SANTANA, V.S.; MOURA, M.C.P.; NOGUEIRA, F.F. Mortalidade por Intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos, 2000-2009, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 3, 2013.

SARTO F, FINOTTO S, GIACOMELLI L, MAZZOTTI D, TOMANIN R, LEVIS AG. The Micronucleus Assay in Exfoliated Cells of the Human Buccal Mucosa. **Mutagenesis**. 1987; 2 (1): 11-17.

SCHERER, K.; STROHSCHOEN, A. A. G. Padronização do teste cometa para análise de genotoxicidade como atividade de ensino para graduação na área da saúde. **Revista Destaques Acadêmicos**, VOL. 5, N. 3, 2013 - CCBS/UNIVATES.

SELBY C. Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1990 **Nov**;27(6):532-41.

SHADNIA S, OKAZI A, AKHLAGHI N, SASANIAN G, ABDOLLAHI M. Prognostic value of long QT interval in acute and severe organophosphate poisoning. **J Med Toxicol**. 2009;5(4):196–9.

SILVA, J.; FONSECA, M. B. Estudos toxicológicos no ambiente e na saúde humana. In: SILVA, J.; ERDTMANN, B.; HENRIQUES, J. A. P. **Genética Toxicológica**. Porto Alegre: Alcance, 2003.

SILVA, M. I. G.; SIEBEL, A. M.; BUSATO, M. A. Exposição Ambiental/Ocupacional aos Agrotóxicos em Gestantes Residentes em um Município Rural. **Rev Fund Care** Online.2019. out./dez.; 11(5):1319-1325. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175->

5361.2019.v11i5.1319-1325

SILVA, PENILDON & colaboradores. **Farmacologia**. 6ª Edição. Editora Guanabara Koogan, p. 227 – 275, 2002

SINGH G, AVASTHI G, KHURANA D, WHIG J, MAHAJAN R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. 1998;107(2):140–8.

SOARES, W. L.; PORTO, M. F. S. Uso de agrotóxicos e impactos econômicos sobre a saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 209-217, 2012.

SOUZA, Leticia de. **In vitro evaluation of chia seed oil (Salvia hispânica L.) on the activity of the enzyme hepatic acetylcholinesterase.2017**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Tecnologia em Alimentos. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Campo Mourão, 2017.

SPEIT, G.; HARTMANN, A. The Comet Assay (Single-Cell Gel Test) – A sensitive genotoxicity test for the detection of DNA damage and repair. **Met. Mol. Biol.**, v. 113, p. 203-212, 1999.

STEFANIDOU, M.; ATHANASELIS, S.; SPILIOPOULOU, H. Butyrylcholinesterase: biomarker for exposure to organophosphorus insecticides. **Intern Med J**. v. 39, n. 1, p. 57-60, jan. 2009.

STICH HF, ROSIN MP. Quantitating the Synergistic Effect of Smoking and Alcohol Consumption with the Micronucleus Test on Human Buccal Mucosa Cells. **Int J Cancer**. 1983; 31 (3): 305-308.

STRAUBE, Evamarie; STRAUBE, Wolfgang; KRU"GER, Egon; BRADATSCH, Matthias; JACOB-MEISEL, Margitta; ROSE, Hans-Joachim. Disruption of male sex hormones with regard to pesticides: pathophysiological and regulatory aspects. **Toxicology Letters** 107 (1999) 225–231.

SUN IO, YOON HJ, LEE KY. Prognostic Factors in Cholinesterase Inhibitor Poisoning. **Med Sci Monit**. 2015;21:2900–4. Acessado em: 22 de março de 2021. Disponível em: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/894287>

SUNWOOK K, NUSSBAUM MA, QUANDT SA, LAURIENTI PJ, ARCURY TA. Efeitos da exposição ocupacional ao longo da vida a pesticidas no controle postural entre trabalhadores rurais e não agrícolas. **J Occup Environ Med** . 2016; 58 (2): 133-139. doi: 10.1097 / JOM.0000000000000655.

SILBERMAN, J.; TAYLOR, A. **Carbamate toxicity**. Treasure Island: StatPearls. Publicado em jan 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482183/>. Acesso em: 9 mar. 2019.

TUC, V.P. et al. Impacts of pesticide use on semen characteristics among rice farmers in Kienxuong District, Thabinh Province, Vietnam. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 38, n. 3, p. 569-75, maio 2007.

TAN, J.; ZHOU, H.; CHEN, et al., Toxic effects of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid on human sperm function in vitro, **J. Toxicol. Sci.** 41 (4) (2016) 543–549.

TAYLOR, P. Em Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**, 10a. Ed.; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L., eds.; Mc Graw Hill, 2006, cap. 8.

TSAROUHAS, Konstantinos et al. Oxidative stress and kidney injury in trans-radial catheterization. **Biomedical reports**, v. 8, n. 5, p. 417-425, 2018.

UNEP, (2006) **Risk profile on perfluorooctane sulfonate**. Stockholm Convention POPs Review Committee. UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.5

US. EPA, 1997; Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis, U.S. **Environmental Protection Agency, Report No.** EPA/630/R-96/012, Washington D. C, 1997.

VALVERDE, M.; ROJAS, E. Environmental and occupational biomonitoring using the Comet assay. **Mutation Research**, v. 681, p. 93 – 109, 2009.

VICENTE, J T da S; SILVEIRA, H C S. Instabilidade cromossômica, citotoxicidade e parâmetros de morte celular em trabalhadores rurais de Barretos, SP através do ensaio de micronúcleos. 10º Seminário de Iniciação Científica | **1º Seminário de Pesquisa e Pós-Graduação Stricto Sensu 14, 15 e 16 ago. 2019** | ISSN 2237-8901.

VIEIRA, S. **SHBG, obesidade, diabetes e SOP: mais de hormônios livres e ligados**. 2017. Disponível em: <https://drasuzanavieira.med.br/2017/02/01/shbg-obesidade-diabetes-e-sop/>. Acessado em: 24 de fevereiro de 2021.

VIGITEL - **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**(2019). Acessado em: 25 de maio de 2021.
Disponível em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf>

VICINI, Lorena. **Análise multivariada da teoria à prática** / Lorena Vicini ; orientador Adriano Mendonça Souza. - Santa Maria : UFSM, CCNE, , 2005.

WARNER, GR, MOURIKES, VE, NEFF, AM, BREHM, E., Falhas, JA, Mecanismos de ação de agroquímicos agindo como desreguladores endócrinos. **Molecular e Celular Endocrinologia** (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110680> .

WALLACE IR, MCKINLEY MC, BELL PM, HUNTER SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. **Clinical Endocrinology**. 2013 Mar;78(3):321-9.

WANG H, WANG SF, NING H, JI YL, ZHANG C, et al. (2011) Maternal cypermethrin exposure during lactation impairs testicular development and spermatogenesis in male mouse offspring. **Environ Toxicol** 26: 382–394.

WARNER, GR, MOURIKES, VE, NEFF, AM, BREHM, E., Falhas, JA, Mecanismos de ação de agroquímicos agindo como desreguladores endócrinos. **Molecular e Celular Endocrinologia** (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110680> .

Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. **Fertil Steril** 2008; 89:111-7.

WANG H, DU H, YANG J, JIANG H, O K, XU L, LIU S, YI J, QIAN X, CHEN Y, JIANG Q, HE G (2019) PFOS, PFOA, estrogen homeostasis, and birth size in Chinese infants. **Chemosphere** 221: 349-355. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.01.061>.

WIGLE DT, ARBUCKLE TE, TURNER MC, BÉRUBÉ A, YANG Q, LIU S, et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. **J Toxicol Environ Health B Crit Rev** 2008; 11:373-517.

WHO. Congenital anomalies [Internet]. 2020. Disponível em: <https://bit.ly/3aLlUV1>. Acessado em: 20 de julho de 2020.

WU W, ZHANG J, ZHU W, ZHENG YF, ZHU HJ, et al. Antiandrogenic effects of cypermethrin and beta-cypermethrin. **Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi**, 2008, 26: 193–197.

WEBER RF, PIERIK FH, DOHLE GR, BURDORF A. Environmental influences on male reproduction. **BJU Int**. 2002 Jan;89(2):143-8. doi: 10.1046/j.1464-4096.2001.00117.x. PMID: 11849183.

WHO (World Health Organization). **Public health impact of pesticides used in agriculture**. Geneva: World Health Organization, 1990.

YUCRA, S. et. al. Dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus in applicators of agricultural pesticides in Majes - Arequipa (Peru). **J Occup Med Toxicol**, v. 12, n. 4, p. 355- 361, out./dez. 2006.

YE L, SU Z-J, GE R-S. 2011. Inhibitors of testosterone biosynthetic and metabolic activationn enzymes. **Molecules** 16:9983-10001. 26,27.

XIA, Y.; WANG, Q.; XU, Y; YAN, J.; ZHOU, P.; LI, J.; GAO, H. Neurotransmitter receptors and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Prog in Neurobiol**, v. 97, p.1–13, 2012.

ZANINI, O. **Fundamentos de Toxicologia**. SP: ed. Atheneu; 1996. Apud Schmitz, Monique Kowalski. Intoxicação por agrotóxicos inibidores da colinesterase. Trabalho

de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Medicina. Departamento de Clínica Médica. Ano 2003.

ZAREMBA J, Watanabe P. 30% dos ingredientes de agrotóxicos liberados neste ano são barrados na UE. **Folha São Paulo** 2019.

ZELJEZIC, D.; BJELIS, M.; MLADINIC, M. Evaluation of the mechanism of nucleoplasmic bridge formation due to premature telomere shortening in agricultural workers exposed to mixed pesticides: Indication for further studies. **Chemosphere**, v. 120, p. 45 – 51, 2015.

ZHANG, D. et al. Exposição ao ácido 2,4-diclorofenoxiacético induz estresse oxidativo e apoptose no testículo de camundongo. Pesticide: **Bioquímica e Fisiologia** (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2016.10.006>.

ZITZMANN M, NIESCHLAG E. 2001. Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: Facts and constructs. **Eur J Endocrinol** 144:183-197.

APÊNDICES
APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

SEÇÃO 1 – IDENTIFICAÇÃO E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

- 1) Nome completo:** _____
- 2) Data de nascimento:** ____/____/____ **3) Telefone:** () _____
- 4) Sexo:** a. () Feminino b. () Masculino **5) Comunidade:** _____
- 6) É líder/presidente de alguma associação? Se sim, qual?**
a. () Sim. Qual? _____ b. () Não
- 7) Quantas pessoas vivem com você?**
Crianças (até 14 anos): _____ Adolescentes (15 a 17 anos): _____ Adultos (a partir dos 18 anos): _____
TOTAL: _____
- 8) Você se autodeclara:** a. () Branco(a) b. () Pardo(a) c. () Preto(a) d. () Indígena e. () Amarelo(a)
- 9) Qual o seu nível de escolaridade?**
a. () Nunca frequentou escola e. () Médio Completo
b. () Fundamental Incompleto f. () Superior Incompleto
c. () Fundamental Completo g. () Superior Completo
d. () Médio Incompleto h. () Pós-graduação

SEÇÃO 2 – HISTÓRIA MÉDICA

- 10) Qual sua altura e peso?** _____ cm; _____ kg
- 11) Tem filhos? Algum nasceu com problema(s) de saúde?**
a. () Não tenho filhos
b. () Sim, tenho filho(s) que nasceu(ram) saudável(is)
c. () Sim, tenho filho(s) que nasceu(ram) com algum problema de saúde.
Qual(is)? _____
- 12) Você/ sua companheira/ex-companheira teve alguma gestação interrompida espontaneamente?**
a. () Sim b. () Não c. () Não se aplica
- 13) Considera que o acontecimento tenha tido alguma relação com o trabalho que você e/ou ela desempenhava/desempenha?**
a. () Sim, que eu desempenhava. Qual? _____
b. () Sim, que ela desempenhava. Qual? _____
c. () Não
d. () Não se aplica (não tem filhos, filhos adotados, etc.)
- 14) Durante a(s) gestação(ões), você/sua companheira/ex-companheira ingeriu bebida alcoólica (qualquer quantidade)?**
a. () Sim b. () Não c. () Não se aplica
- 15) O/algum parto teve complicações?**
a. () Sim, algum teve complicações.
Qual(is)? _____
b. () Não, nenhum teve complicações.
c. () Não se aplica
- 16) Relacionar as condições que você ou alguém que mora com você já foi alguma vez diagnosticado com e quando foi feito esse diagnóstico. Inserir qual o câncer ou alergia a qual situação no campo “observações”.**
Condições de saúde:
a. Pressão alta h. Esquizofrenia
b. Diabetes tipo 1 i. Espectro autista
c. Diabetes tipo 2 j. Problema renal
d. Epilepsia k. Problema no fígado
e. Depressão l. Má formação congênita
f. Ansiedade m. Câncer (especificar)
g. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) n. Alergias (especificar)
o. Outra (especificar)
Quando foi feito o diagnóstico:
a. Há menos de um ano c. Entre quatro e seis anos atrás
b. Entre um e três anos atrás d. Há mais de seis anos

e. Na adolescência (15 a 17 anos)

f. Na infância (0 a 14 anos)

SEÇÃO 3 – SINAIS E SINTOMAS AUTORREFERIDOS**17) Você ou alguém que mora com você apresenta/apresentou algum dos sintomas abaixo? O que fez a respeito?****Sinais e sintomas**

- | | |
|---|--|
| 1. Fadiga ou fraqueza
2. Tontura
3. Câibras
4. Tremores
5. Sensibilidade alterada nos membros
6. Perda de apetite
7. Dores de cabeça frequentes
8. Pressão baixa
9. Insônia
10. Visão turva
11. Enjoo
12. Vômitos
13. Boca seca
14. Salivação
15. Agitação/irritabilidade
16. Memória diminuída
17. Convulsões (pessoa não esquizofrênica)
18. Palpitação/taquicardia
19. Aperto no peito | 20. Sonolência
21. Incontinência urinária
22. Incontinência fecal
23. Confusão mental
24. Alterações na vida sexual
25. Perda ou ganho de peso
26. Dores/cólicas abdominais
27. Diarreia frequente
28. Suor excessivo
29. Irritação nos olhos
30. Irritação na pele
31. Roxos pelo corpo (sem razão aparente)
32. Palidez
33. Zumbido no ouvido
34. Dificuldades auditivas
35. Tosse (não relacionada a resfriados)
36. Secreção nasal excessiva (não relacionada a resfriados)
37. Outro (especificar) |
|---|--|

O que fez a respeito?**a. Me automediquei (remédios, chás) b. Não fiz nada c. Procurei ajuda médica em um posto de saúde ou hospital...**

Sinais/sintomas que você sentiu nos últimos 6 meses	Sinais/sintomas que você sentiu há mais de 6 meses	O que fez a respeito?

Sinais/sintomas que alguém que mora com você sentiu nos últimos 6 meses	Sinais/sintomas que alguém que mora com você sentiu há mais de 6 meses	Nome+Idade	Parentesco	Ocupação	O que fez a respeito?

18) Percebeu relação entre o horário de aparecimento dos sintomas e o seu horário de trabalho?

a. () Sim b. () Não c. () Não se aplica (sem sinais ou sintomas)

SEÇÃO 4 – CARACTERIZAÇÃO DO USO, EXPOSIÇÃO, ARMAZENAMENTO E DESCARTE DOS AGROTÓXICOS
(Apenas para aqueles que responderem que utilizam agrotóxicos para eliminação de pragas)**19) Você reside na propriedade?** a. () Sim b. () Não**20) Qual a distância da moradia dos quesitos abaixo?**

Distância	Plantação/Pasto	Armazenamento dos “remédios”
-----------	-----------------	------------------------------

a. <30m		
b. 30m		
c. >30m		
d. () Não se aplica (Não mora na propriedade)		

21) Onde é feito o armazenamento dos “remédios” que utiliza na lavoura/pasto?

- a. () Dentro de casa
b. () Em local aberto
c. () Em depósito exclusivo para os produtos
d. () Outro. Onde? _____

22) Quais parâmetros são utilizados para dosar a quantidade de “remédio”?

- a. () Hectares de terra
b. () Receituário agrônômico
c. () Rótulo do produto
d. () Outro. Qual? _____

23) O que faz com as sobras dos “remédios” depois da aplicação?

- a. () Completa com água e reaplica
b. () Despeja em solo sem diluir
c. () Guarda em outro recipiente para uso posterior na lavoura
d. () Guarda para uso ao redor da casa
e. () Deixa sobra no aplicador para usar depois
f. () Outros. _____

24) Há quanto tempo utiliza esses “remédios”?

- a. () <6 meses
b. () Entre 6 meses e 2 anos
c. () Mais de dois anos
d. () Não sei informar

25) Data do último contato com esses “remédios”?: _____ () Não sei informar

26) Nome (comercial ou da substância) dos “remédios” que tem tido contato ultimamente:

- a. () Tordon (2,4-D)
b. () Alatox (Organofosforado)
c. () Mirex (Isca fumigante)
d. () Atrazine (Triazina)
e. () Gastoxin (Fumigante)
f. () Roundup (Glifosato)
g. () Dithane (Ditiocarbamato)
h. () Malation (Organofosforado)
i. () Folidol (Organofosforado)
j. () Dipil (Ditiocarbamato)
k. () Tamaron (Organofosforado)
l. () Barrage (Piretroide)
m. () Outros. Quais? _____

27) Onde você/seu empregador compra com mais frequência os “remédios” que utiliza?

- a. () No comércio local
b. () Cooperativas/associações
c. () Empresas agrícolas
d. () _____) Outro.
Onde? _____

28) No lugar que faz essa compra, costuma receber orientações sobre como usá-los?

- a. () Sim
b. () Não
c. () Nunca recebi

29) Antes de utilizar os “remédios”, realiza a leitura das bulas?

- a. () Sim, sempre
b. () Não/as vezes, pois linguagem é muito complexa
c. () Não/as vezes, pois o tamanho das letras é muito pequeno
d. () Não/as vezes, pois não sei ler
e. () Não/as vezes, por outros motivos. Quais? _____

30) Assinale a(s) forma(s) que tem contato com os “remédios” (podendo assinalar mais de uma opção):

- a. () Preparo da calda/diluição
b. () Aplicação na lavoura/pasto
c. () Colheita
d. () Armazenamento dos produtos
e. () Descarte das embalagens
f. () Compra/transporte dos produtos
g. () Aplicação nos animais
h. () Outro. Qual? _____

31) Com que frequência, em média, tem contato com esses “remédios”?

- a. () Todos os dias
b. () 3 a 5 dias por semana
c. () 1 a 2 dias por semana
d. () 1 vez por mês
e. () 1 vez a cada 2 a 3 meses
f. () 1 vez a cada 4 a 6 meses
g. () 1 vez por ano

32) Utiliza Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) quando em contato com esses “remédios”? (podendo assinalar mais de uma opção):

- a. () Sim, sempre
b. () Não, pois são caros
c. () Não, pois não encontro onde comprar
d. () Não, pois fazem muito calor
e. () Não, pois não são disponibilizadas a mim
f. () Não, pois não sabia que eram necessários
g. () Não, pois são desconfortáveis
h. () Não, por outro motivo. Qual? _____

33) Qual(is) EPIs utiliza?

- a. ☐ Luvas
- b. ☐ Máscara com filtro
- c. ☐ Máscara descartável
- d. ☐ Óculos
- e. ☐ Botas
- f. ☐ Roupas impermeáveis

- h. ☐ Macacão
- i. ☐ Viseira facial
- j. ☐ Boné árabe
- k. ☐ Avental

l. ☐ Outros. Quais? _____

34) Quanto tempo depois da aplicação dos “remédios” você entra na lavoura/pasto?

- a. ☐ 0 – 30 minutos depois da última aplicação
- b. ☐ 30- 60 minutos depois da última aplicação
- c. ☐ de 1 a 3 horas depois da última aplicação

- d. ☐ Mais de 3 horas depois da última aplicação
- e. ☐ Nunca me atentei a esse fator
- f. ☐ Não se aplica (utiliza apenas nos animais)

35) Depois da utilização dos “remédios”, qual o destino que você dá às suas embalagens

- a. ☐ Devolvo nos postos de recebimento
- b. ☐ Deixo ao redor da casa/ na lavoura
- c. ☐ Enterro
- d. ☐ Queimo
- e. ☐ Coloco no lixo comum
- f. ☐ Coloco em depósito de lixo tóxico
- g. ☐ Vendo
- h. ☐ Devolvo ao comerciante
- i. ☐ Reaproveito em casa
- j. ☐ Reaproveito para armazenar outros produtos químicos
- ☐ Outros.Quais? _____

APÊNDICE B
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DE PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA MEDIANTE
RESPOSTAS AO QUESTIONÁRIO

ESTA PESQUISA SEGUIRÁ OS CRITÉRIOS DA ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS CONFORME
RESOLUÇÃO Nº 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do Participante: _____
Documento de Identidade nº: _____ Sexo: F () M ()
Data de Nascimento: // _____
Endereço: _____ Complemento: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____
Telefone: () / () _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM TRABALHADORES RURAIS EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA
2. **PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL:** André Lacerda Braga Teles
Cargo/Função: Docente da Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Enfrentamos uma pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, contudo a presente pesquisa adotará medidas preventivas do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) contra a Covid-19, conforme solicita a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), de modo que potenciais riscos de contaminação dos sujeitos envolvidos na pesquisa, sejam mínimos e/ou eliminados.

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE SOBRE A PESQUISA:

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa: **“CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO POR AGROTÓXICO EM TRABALHADORES RURAIS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA”** de responsabilidade do pesquisador André Lacerda Braga Teles, docente da Universidade do Estado da Bahia, com parceria da Secretaria de Saúde de Crisópolis-BA; Laboratório JC Diagnóstico Crisópolis-Ba; Sindicato de Trabalhadores Rurais de Crisópolis-Ba; Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA); Diretoria de Vigilância e Atenção à Saúde do Trabalhador (DIVAST)/Centro Estadual de Referência em Saúde do Trabalhador (CESAT). O estudo tem como objetivo geral de avaliar a exposição a agrotóxicos em trabalhadores rurais no município de Crisópolis – Bahia, os objetivos específicos serão: estudar perfil sócio demográfico dos trabalhadores rurais que estão expostos a agrotóxicos em Crisópolis-BA; Identificar a prevalência de sinais e sintomas autorreferidos por trabalhadores rurais relacionada à exposição/intoxicação por agrotóxicos; Identificar os fatores que contribuem para o uso exacerbado de agrotóxicos e exposições ocupacionais. Caso aceite participar da pesquisa, o Senhor(a) responderá a um formulário que consta de, no máximo, 35 questões divididas em 4 seções. As perguntas são relacionadas a fatores sociodemográficos, aspectos ocupacionais gerais, história médica, hábitos de vida, sinais e/ou sintomas que possa estar sentindo ou já sentiu, e, quando se aplicarem, questões acerca do uso dos agrotóxicos. As atividades citadas serão desenvolvidas pela docente Jaciara Pinheiro de Souza, pertencente ao programa de pós graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas. Durante a coleta de informações o(a) senhor(a) poderá sentir constrangimento, incômodo e/ou estar susceptível a lembrar momentos de tristeza de sua vida. Sua participação é voluntária e não haverá nenhum gasto ou remuneração resultante dela. Garantimos que sua identidade será tratada com sigilo e, portanto, o Sr(a) não será identificado. Caso queira, o (a)

senhor(a) poderá, a qualquer momento, desistir de participar e retirar sua autorização. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com a pesquisadora ou com a instituição. Quaisquer dúvidas que o (a) senhor(a) apresentar serão esclarecidas pela pesquisadora e, caso queira, poderá entrar em contato também com o Comitê de Ética da Universidade do Estado da Bahia. Esclareço ainda que de acordo com as leis brasileiras o Sr (a) tem direito a indenização caso seja prejudicado por esta pesquisa. O (a) senhor (a) receberá uma cópia deste termo onde consta o contato dos pesquisadores, que poderão tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE DÚVIDAS

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles
Telefone: (71) 99214-9287, **E-mail:** andreleteles@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/UNEB Rua Silveira Martins, 2555, Prédio da Reitoria, 1º andar- Cabula, Salvador- BA. CEP: 41.150-000. Tel.: 71 3117-2399 e-mail: cepuneb@uneb.br

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- End: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - E PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília-DF

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Após ter sido devidamente esclarecido pelo pesquisador sobre os objetivos, benefícios da pesquisa e riscos de minha participação na pesquisa **“CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO POR AGROTÓXICO EM EM TRABALHADORES RURAIS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA”** e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar sob livre e espontânea vontade, como voluntário. Consinto que os resultados obtidos sejam apresentados e publicados em eventos e artigos científicos desde que a minha identificação não seja realizada e assinarei este documento em duas vias sendo uma destinada ao pesquisador e outra via a mim.

_____, _____ de _____ de _____.

 Assinatura do participante da pesquisa

 Assinatura do pesquisador discente

Jaciara Pinheiro de Souza

 Assinatura do professor responsável

André Lacerda Braga Teles

APÊNDICE C
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DO RESPONSÁVEL PELO MENOR

ESTA PESQUISA SEGUIRÁ OS CRITÉRIOS DA ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS CONFORME RESOLUÇÃO
Nº 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do Participante: _____
Documento de Identidade nº: _____ Sexo: F () M ()
Data de Nascimento: // _____
Endereço: _____ Complemento: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____
Telefone: () / () _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO POR AGROTÓXICO EM TRABALHADORES RURAIS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA”

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles

Cargo/Função: Docente da Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Enfrentamos uma pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, contudo a presente pesquisa adotará medidas preventivas do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) contra a Covid-19, conforme solicita a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), de modo que potenciais riscos de contaminação dos sujeitos envolvidos na pesquisa, sejam mínimos e/ou eliminados.

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE SOBRE A PESQUISA:

Caro(a) senhor(a), seu filho (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa

“CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO POR AGROTÓXICO EM TRABALHADORES RURAIS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA”, de responsabilidade do pesquisador André Lacerda Braga Teles, docente da Universidade do Estado da Bahia, e parceria com a Secretaria de Saúde de Crisópolis-BA; Laboratório JC Diagnóstico Crisópolis-Ba; Sindicato de Trabalhadores Rurais de Crisópolis-Ba; Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA); Diretoria de Vigilância e Atenção à Saúde do Trabalhador (DIVAST)/Centro Estadual de Referência em Saúde do Trabalhador (CESAT). O estudo tem como objetivo geral avaliar os biomarcadores em trabalhadores rurais expostos a agrotóxico no município de Crisópolis – Bahia, os objetivos específicos seriam: Estudar perfil sócio demográfico dos trabalhadores rurais que estão expostos a agrotóxicos em Crisópolis-BA; Identificar a prevalência de sinais e sintomas autorreferidos por trabalhadores rurais relacionada à exposição/intoxicação por agrotóxicos; Identificar os fatores que contribuem para o uso exacerbado de agrotóxicos e exposições ocupacionais. Caso o Senhor(a) aceite autorizar a participação de seu filho(a), ele(a) responderá a um questionário que consta de, no máximo, 35 questões divididas em 4 seções. As perguntas são relacionadas a fatores sociodemográficos, aspectos ocupacionais gerais, história médica, hábitos de vida, sinais e/ou sintomas que possa estar sentindo ou já sentiu, e, quando se aplicarem e sobre uso dos agrotóxicos. As atividades citadas serão coordenadas pela discente Jaciara Pinheiro de Souza, pertencente ao programa de pós graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas. A participação é voluntária e não haverá nenhum gasto ou remuneração resultante dela. Garantimos que a identidade será tratada com sigilo e, portanto, seu filho não será identificado. Esta pesquisa respeita o que

determina o ECA –Estatuto da criança e do adolescente e, desta forma, a imagem de seu filho será preservada. Caso queira (a) senhor(a) poderá, a qualquer momento, desistir de autorizar a participação e retirar sua autorização. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação e a de seu filho(a) com os pesquisadores ou com a instituição. Quaisquer dúvidas que o (a) senhor(a) apresentar serão esclarecidas pelos pesquisadores e o(a) Sr(a) caso queira poderá entrar em contato também com o Comitê de Ética da Universidade do Estado da Bahia. Esclareço ainda que de acordo com as leis brasileiras é garantido ao participante da pesquisa o direito a indenização caso ele(a) seja prejudicado por esta pesquisa. O(a) senhor(a) receberá uma cópia deste termo onde consta o contato dos pesquisadores, nos quais poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e a participação, agora ou a qualquer momento.

IV. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE DÚVIDAS
PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles

Endereço: Rua Campinas de Brotas, nº 399, Cond. Bosque Tropical, Ed. Jacarandá AP 014. Brotas.Salvador-BA. CEP 40275-160

Telefone: (71) 99214-9287, **E-mail:** andrelteles@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/UNEB Rua Silveira Martins, 2555, Cabula. Salvador-BA. CEP:41.150-000. Tel.: 71 3117-2399 e-mail: cepuneb@uneb.br

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde CEP: 70750-521 - Brasília-DF

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO.

Após ter sido devidamente esclarecido pelo pesquisador sobre os objetivos benéficos da pesquisa e riscos de minha participação na pesquisa, concordo em autorizar a participação de meu filho(a) sob livre e espontânea vontade, como voluntário, consinto também que os resultados obtidos sejam apresentados e publicados em eventos e artigos científicos desde que a minha identificação não seja realizada e assinarei este documento em duas vias sendo uma destinada ao pesquisador e outra via amim.

_____, ____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador discente
Jaciara Pinheiro de Souza

Assinatura do professor responsável
André Lacerda Braga Teles

APÊNDICE D

TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR

ESTA PESQUISA SEGUIRÁ OS CRITÉRIOS DA ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS CONFORME
RESOLUÇÃO N 466/12 OU 510/16 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do Participante: _____
 Documento de Identidade nº: _____ Sexo: F () M ()
 Data de Nascimento: // _____
 Endereço: _____ Complemento: _____
 Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____
 Telefone: () / () _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO POR AGROTÓXICO EM EM TRABALHADORES RURAIS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles

Cargo/Função: Docente da Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Enfrentamos uma pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, contudo a presente pesquisa adotará medidas preventivas do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) contra a Covid-19, conforme solicita a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conen) de modo que potenciais riscos de contaminação dos sujeitos envolvidos na pesquisa, sejam mínimo eliminados.

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE SOBRE A PESQUISA:

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO POR AGROTÓXICO EM TRABALHADORES RURAIS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA”**. Seus pais permitiram que você participe. Queremos saber alguns aspectos relacionados aos agrotóxicos, como de que forma é comprado, utilizado, guardado e descartado além de identificar se as medidas de segurança são respeitadas durante esses processos. Queremos também identificar e caracterizar possíveis sinais e sintomas relacionados a intoxicação pelos agrotóxicos. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e você não terá nenhum problema se não aceitar ou desistir. Caso aceite participar, o Senhor(a) será direcionado para a primeira etapa da pesquisa e responderá a um formulário por telefone que consta de, no máximo, 35 questões divididas em 4 seções. As perguntas são relacionadas a fatores sociodemográficos, aspectos ocupacionais gerais, história médica, hábitos de vida, sinais e/ou sintomas que possa estar sentindo ou já sentiu, e, quando se aplicarem, questões acerca do uso dos agrotóxicos. Durante essa primeira etapa de coleta de informações, o senhor poderá sentir constrangimento, incômodo e/ou estar susceptível a lembrar momentos de tristeza de sua vida.

A sua participação e dados pessoais serão mantidos em completo sigilo. Todas as informações obtidas através dessa pesquisa serão utilizadas somente para análise estatística dos dados. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa. Quando terminarmos a pesquisa, os resultados serão publicados em jornais e revistas científicas e você também terá acesso a eles.

Você ainda poderá nos procurar para sanar dúvidas pelos telefones:

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles

Endereço: Rua Campinas de Brotas, nº 399, Cond. Bosque Tropical, Ed. Jacarandá AP 014. B
Salvador-BA. CEP 40275-160

Telefone: (71) 99214-9287, **E-mail:** andrelteles@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/UNEB, UNEB - Pavilhão Administrativo –
Térreo - Rua Silveira Martins, 2555, Cabula. Salvador - BA. CEP: 41.150-000 Tel: (71) 3117-2399, E-
mail: cepuenb@uneb.br

Eu _____ aceito participar da pesquisa “**CARACTERIZAÇÃO DO
USO DE AGROTÓXICO POR TRABALHADORES RURAIS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA**”.
Entendi os objetivos e as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer
“sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir. Os pesquisadores tiraram
minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de
assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

_____, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador discente
Jacira Pinheiro de Souza

Assinatura do professor responsável
André Lacerda Braga Tele

APÊNDICE E – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADO
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADO
SEÇÃO 1- IDENTIFICAÇÃO

Nome completo: _____
Data de nasc.: / / Sexo: () Masculino () Feminino Telefone: () _____
Endereço: _____ Renda mensal: _____
Estado civil: () Casado () União estável () Solteiro () Viúvo
Número de identificação do questionário/entrevistado: _____
Você é agricultor? () Não () Sim

SEÇÃO 2- Histórico de Saúde

1- Você tem / teve uma doença crônica por um longo período de tempo?
() Não () Sim
Se SIM, indicar qual a doença: _____

2- Você tomou algum medicamento nos últimos 3 meses? () Não () Sim
Se SIM, especifique: _____
Doenças prévias: () Não () Sim. Qual ou quais: _____

SEÇÃO 2- Condições de Saúde

3- Você já recebeu algum tratamento médico/cirúrgico em um ou ambos os testículos? ()
Não () Sim
Se SIM, qual? _____
4- Você nasceu com alguma alteração nos órgãos genitais ou hormonal? () Não () Sim ()
Se SIM, qual? _____
5- Você está satisfeito com sua vida sexual? () Não () Sim
Se não, por que não?
6- Perda de libido () Não () Sim
7- Problemas com ereção () Não () Sim () Não se aplica
8- Ejaculação precoce () Não () Sim
9- Sem ejaculação () Não () Sim

SEÇÃO 3- HÁBITOS DE VIDA

10- Consumo de álcool
a. () Não consome nada
b. () Baixo (<1 dose/dia ou <7 doses /sem)
c. () Moderado (1-3 doses/dia ou 7-21 doses/sem)
d. () Alto (>3 doses/dia ou >21 doses/sem)
Você ingeriu bebidas alcoólicas ou uso qualquer outro tipo de drogas nos últimos 30 dias: () Sim () Não
11- Tabagismo
a. () Não faz uso
b. () Consome até 10 cigarros por dia
c. () Consome de 11 a 20 cigarros por dia
d. () Consome de 21 a 30 cigarros por dia
e. () Consome mais de 31 cigarros por dia
12- Outras drogas
a. () Não faz uso
b. () Faz uso. De quais e qual a frequência? _____

SEÇÃO 4- SAÚDE REPRODUTIVA

1- Com que idade o Sr. começou a observar o início no crescimento dos pelos genitais? _____(anos)

2- Com que idade o Sr. começou a ter barba? _____(anos)

3- Com que idade o Sr. começou a observar uma mudança na voz de criança? _____(anos)

Alguma vez o Sr. foi informado por um médico que apresentava uma das seguintes enfermidades?

4- Inflamação de epidídimo () Não () Sim

5- Inflamação na bexiga () Não () Sim

6- Doenças sexualmente transmissíveis () Não () Sim

7- Inflamação de próstata () Não () Sim

8- Varicocele na bolsa escrotal () Não () Sim

9- Hérnia inguinal () Não () Sim

10- Diabetes () Não () Sim

11- Problemas de tiróides () Não () Sim

12- O Sr. de um modo geral, está satisfeito com sua vida sexual? () Não () Sim

Se a resposta foi não, qual dos seguintes motivos está relacionado a esta insatisfação:

13- Falta de vontade (libido) () Não () Sim

14- Problemas de ereção () Não () Sim

15- Ejaculação precoce () Não () Sim

16- Falta de ejaculação () Não () Sim

17- Outros problemas. Qual? _____

O Sr. já foi operado devido a alguma destas doenças:

18- Hérnia inguinal () Não () Sim

19- Varicocele na bolsa escrotal () Não () Sim

20- Torsão testicular () Não () Sim

21- Câncer testicular () Não () Sim

22- Trato urinário () Não () Sim

SEÇÃO 5- PARA OS AGRICULTORES

1- Durante quantos anos o(a) Sr.(a) misturou ou aplicou agrotóxicos pessoalmente?

() 1 ano ou menos; () 2-5 anos; () 6-10 anos; () 11-20 anos; () 21-30 anos; () Mais de 30 anos

2- Durante este período quantos dias por ano o Sr.(a), pessoalmente, misturou ou aplicou agrotóxicos?

() Menos do que 5 dias; () 5-9 dias; () 10-19 dias; () 20-39 dias; () 40-59 dias; () 60-150 dias; () Mais do que 150 dias

3- Quais das seguintes formas de aplicação de agrotóxicos o(a) Sr(a) utilizava/utiliza?

Pulverizador – trator () Não () Sim

Pulverizador – manual () Não () Sim

Aplicação por rajada, pistola ou spray pendurado nas costas () Não () Sim

Aplicação em linha com trator, caminhão ou trailer () Não () Sim

Tratamento de sementes () Não () Sim

Aplicação de grânulos (iscas formicidas) () Não () Sim

4- O(a) Sr(a) usava/usa equipamentos de proteção quando aplica agrotóxicos?

() Não () Sim () As vezes

5- Se o(a) Sr(a) não usava/usa equipamento de proteção individual, poderia nos informar o porquê ?

() Desconfortável () Não acha necessário () Valor do equipamento muito alto

6- Há quanto tempo o (a) Sr.(a) usa algum tipo de proteção para manusear agrotóxicos?

() Menos de um ano () De 1 a 3 anos () De 4 a 10 anos () Mais de 10 anos

APÊNDICE F
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DE PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA
MEDIANTE FORNECIMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO PARA ANÁLISES LABORATÓRIAS

ESTA PESQUISA SEGUIRÁ OS CRITÉRIOS DA ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS CONFORME
RESOLUÇÃO Nº 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do Participante: _____
Documento de Identidade nº: _____ Sexo: F (☐) M (☐)
Data de Nascimento: // _____
Endereço: _____ Complemento: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____
Telefone: () / () _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM TRABALHADORES RURAIS EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles

Cargo/Função: Docente da Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Enfrentamos uma pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, contudo a presente pesquisa adotará medidas preventivas do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) contra a Covid-19, conforme solicita a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), de modo que potenciais riscos de contaminação dos sujeitos envolvidos na pesquisa, sejam mínimos e/ou eliminados.

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE SOBRE A PESQUISA:

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa: “AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM TRABALHADORES RURAIS EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA” de responsabilidade do pesquisador André Lacerda Braga Teles, docente da Universidade do Estado da Bahia, e parceria com a Secretaria de Saúde de Crisópolis-BA; Laboratório JC Diagnóstico Crisópolis-Ba; Sindicato de Trabalhadores Rurais de Crisópolis-Ba; Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA); Diretoria de Vigilância e Atenção à Saúde do Trabalhador (DIVAST)/Centro Estadual de Referência em Saúde do Trabalhador (CESAT). O estudo tem como objetivo geral avaliar os biomarcadores em trabalhadores rurais expostos a agrotóxico no município de Crisópolis – Bahia, os objetivos específicos seriam: Estudar perfil sócio demográfico dos trabalhadores rurais que estão expostos a agrotóxicos em Crisópolis-BA; Identificar a prevalência de sinais e sintomas autorreferidos por trabalhadores rurais relacionada à exposição/intoxicação por agrotóxicos; Identificar os fatores que contribuem para o uso exacerbado de agrotóxicos e exposições ocupacionais; Avaliar possíveis alterações nos biomarcadores (acetilcolinesterase, butirilcolinesterase e hormônios sexuais) em trabalhadores rurais que possam correlacionar com uso de agrotóxicos. A equipe de pesquisa foi treinada e qualificada em todos os procedimentos pelas instituições. As informações coletadas servirão para uma melhor compreensão dos fatores que afetam a saúde das pessoas e ajudarão a elaborar políticas de governo dirigidas a melhorar o funcionamento da assistência e as condições de saúde da população brasileira. Na segunda parte da pesquisa, será solicitada a coleta de sangue em torno de 10 ml, sendo 4 tubos de coloração avermelhada, para fazer um exame de sangue completo, avaliando os níveis de células biológicas. Os exames laboratoriais são muito importante, porque são sinais precoces de risco às doenças características do uso de agrotóxicos. O(a) sr(a) receberá no seu domicílio todos os resultados das medidas e exames laboratoriais feitos na pesquisa, de forma totalmente gratuita, lhe dando a oportunidade de conhecer a sua situação em relação aos marcadores biológicos e as necessidades de prevenção e/ou tratamento. Se notarmos algum problema, o(a) sr(a) será avisado (a) e encaminhado(a) a um serviço de saúde pela própria equipe da pesquisa. O exame de sangue será

realizado após agendamento prévio, a fim de evitar aglomeração, no Laboratório JC Diagnóstico Crisópolis-Ba. Os profissionais de saúde, mediante o regime dos protocolos de medidas preventivas da Covid-19, coletarão o seu sangue e utilizarão os procedimentos adequados para não haver riscos para o(a) Sr(a). Entretanto, observamos que há a possibilidade de ocorrer riscos e desconfortos relacionados à coleta venosa, ainda que raros e passageiros, como dor localizada, hematoma, desmaio e infecção. Para a realização dos exames o(a) Sr(a) deverá dar também o seu consentimento. Pois serão coletados os seguintes exames:

- ✓ **Atividade das enzimas colinesterases;**
- ✓ **Dosagem dos hormônios sexuais: testosterona; LH; FSH.**
- ✓ **Total de aproximadamente de 10 ml de amostra sanguínea**

A sua participação será mantida em completo sigilo. Todas as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e serão usadas somente para fins estatísticos. As informações vão ser coletadas, diretamente, em um pequeno computador de mão. Seu nome, endereço e outras informações pessoais serão transformados em um código de identificação único. As informações coletadas na entrevista ou nas amostras de sangue serão registradas sem nenhuma identificação pessoal. Os seus dados pessoais, como nome e endereço, serão usados apenas, para o agendamento e envio dos resultados dos exames, se o(a) Sr(a) consentir. Os dados pessoais e os termos de consentimento serão mantidos em total segurança, e apenas a coordenação da pesquisa terá acesso a essas informações. Os seus dados de identificação serão mantidos em sigilo, e só serão utilizados para estudos estatísticos, no nível coletivo. Quaisquer dúvidas que o (a) senhor(a) apresentar serão esclarecidas pela pesquisadora e o(a) Sr(a) caso queira poderá entrar em contato também com o Comitê de Ética da Universidade do Estado da Bahia. Esclareço ainda que de acordo com as leis brasileiras o Sr (a) tem direito a indenização caso seja prejudicado por esta pesquisa. O (a) senhor (a) receberá uma cópia deste termo onde consta o contato dos pesquisadores, que poderão tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Não existem riscos físicos adicionais a você pela sua participação nesta pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE DÚVIDAS

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles

Telefone: (71) 99214-9287, **E-mail:** andrelteles@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/UNEB Rua Silveira Martins, 2555, Prédio da Reitoria, 1º andar- Cabula, Salvador- BA. CEP: 41.150-000. Tel.: 71 3117-2399 e-mail: cepuneb@uneb.br

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- End: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília-DF

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Após ter sido devidamente esclarecido pelo pesquisador sobre os objetivos, benefícios da pesquisa e riscos de minha participação na pesquisa “AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM TRABALHADORES RURAIS EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS - BAHIA” e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar sob livre e espontânea vontade, como voluntário. Consinto que os resultados obtidos sejam apresentados e publicados em eventos e artigos científicos desde que a minha identificação não seja realizada e assinarei este documento em duas vias sendo uma destinada ao pesquisador e outra via a mim.

_____, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador discente
Jaciara Pinheiro de Souza

Assinatura do professor responsável
André Lacerda Braga Teles

APÊNDICE G – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADO COMERCIANTES DE AGROTÓXICOS

Seção 1- Identificação da empresa

- 1- Nome do estabelecimento ou razão social:
- 2- Possui alvará de funcionamento da prefeitura: () Não () Sim
- 3- Há quanto tempo o estabelecimento comercializa agrotóxicos? _____
- 4- Quantas pessoas trabalham no estabelecimento: _____
- 5- Anualmente, costuma receber visitas de órgãos responsáveis pela fiscalização em relação a comercialização de agrotóxicos?
() Não
() Sim
Se sim, Quais e quantas vezes por ano: _____

Seção 2- Assistência técnica

- 6- Possui algum engenheiro agrônomo responsável pela identificação de receituários de agrotóxicos na venda de agrotóxicos:
() Não
() Sim
- 7- Existe algum profissional capacitado que oriente o cliente quanto ao uso do agrotóxicos.
() Não
() Sim
Se sim, quais são? _____
- 8- A venda dos produtos agrotóxicos é realizada mediante prescrição da “Receita Agronômica”?
() Não
() Sim
- 9- A empresa realiza o recolhimento de embalagens vazias pertencentes ao município de Crisópolis-Ba?
() Não
() Sim
Se sim, o que faz com as embalagens devolvido pelos cliente?
- 10- A empresa presta Assistência Técnica (forma de manuseio e aplicação, armazenamento, equipamentos adequados, descarte das embalagens, tipo de cultura, prevenção a acidentes, primeiros socorros, EPI adequado, entre outros) aos compradores/utilizadores dos AGROTÓXICOS?
() Não
() Sim
Se sim, quais tipos de assistências?
- 11- Você o conhece o Instituto Nacional de Processamento de Embalagens Vazias- INPEV?
() Não

() Sim

Se sim, qual a ligação da sua empresa com a INPEV?

Seção 3- Tipos de agrotóxicos comercializados

12-Quais produtos agrotóxicos são comercializados?

Seção 4- Estrutura física do espaço para armazenamentos dos agrotóxicos

13-Estrutura do espaço para armazenamento dos agrotóxicos

EDIFICAÇÃO	Sim	Não	Não se aplica
Possui um cômodo específico para armazenamento dos agrotóxicos?			
Esse cômodo específico possui estrados e/ou prateleiras para acondicionamento dos produtos?			
As paredes desse cômodo, possui alvenaria, com pintura a base de tinta lavável ou a óleo;			
Qual a área de capacidade para armazenar os produtos estocados? _____			
As portas possuem anúncios, e no interior do depósito com os dizeres: "produtos tóxicos"?			
Possui iluminação que permita fácil leitura dos rótulos dos produtos armazenados e boa condição de arejamento			
Possui equipamentos de proteção para os empregados (pelo menos, luvas, respirador, botas e avental);			
Possui piso de material impermeável (cimento, cerâmica, lajota, material não poroso)			
Possui localização adequada: não estar próximo de habitações, longe do alcance de crianças e de animais			
Possui equipamentos de proteção contra incêndios			
Possui equipamentos de proteção coletiva em caso de acidentes de trabalho			
Possui chuveiro de emergência em caso de exposição a produtos químicos			
Possui lava-olhos em caso de exposição a produtos químicos			
Possui rotas de fuga em caso de incêndio ou emergência			
Possui extintor de incêndio no local			
Possui ventilação adequada com janelas () ou ar condicionado () no estoque			
Possui uma iluminação adequada no estoque			
Possui um ralo de escoamento de líquido no estoque onde contém os agrotóxicos			
Quantas portas de área externa possui no estabelecimento			
Funcionários envolvidos na operação	Sim	Não	Não se aplica
Fornecer EPI aos funcionários			
Realiza treinamento com funcionários sobre			

a comercialização dos agrotóxicos			
Orienta funcionários quanto a movimentação e manuseio de materiais químicos			
Treina o pessoal quanto aos riscos dos produtos a serem comercializados			
Embalagens de substâncias químicas agrícolas	Sim	Não	Não se aplica
As embalagens com defensores agrícolas costumam ter contato direto com o piso			
Todas as embalagens contendo agroquímicos ficam juntas no estoque			
Os funcionários costumam trocar de roupa após a realização e manuseio dos recipientes contendo agrotóxicos			

APÊNDICE H
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DE PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA
PARA COMERCIANTES DE AGROTÓXICOS MEDIANTE RESPOSTAS AO FORMULÁRIO

ESTA PESQUISA SEGUIRÁ OS CRITÉRIOS DA ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS CONFORME RESOLUÇÃO
Nº 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do Participante: _____
Documento de Identidade nº: _____ Sexo: F () M ()
Data de Nascimento: // _____
Endereço: _____ Complemento: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____
Telefone: () / () _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: COMERCIALIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS-BA.

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles

Cargo/Função: Docente da Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Enfrentamos uma pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, contudo a presente pesquisa adotará medidas preventivas do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) contra a Covid-19, conforme solicita a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), de modo que potenciais riscos de contaminação dos sujeitos envolvidos na pesquisa, sejam mínimos e/ou eliminados.

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE SOBRE A PESQUISA:

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa: **“COMERCIALIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS-BA”** de responsabilidade do pesquisador André Lacerda Braga Teles, docente da Universidade do Estado da Bahia, com parceria com a Diretoria de Vigilância e Atenção à Saúde do Trabalhador (DIVAST) da Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde (SUVISA) da Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB), representada pela Coordenação de Vigilância de Ambientes e Processos de Trabalho (COVAP), Sindicato de Trabalhadores Rurais da região de Crisópolis e Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Salvador, APAE em Salvador. O estudo tem como objetivo geral de caracterizar a **comercialização e utilização de agrotóxicos no município de Crisópolis-Ba**. Caso aceite participar, o Senhor(a) será direcionado para a primeira etapa da pesquisa e responderá a um questionário que consta de, no máximo, 19 questões. As perguntas são relacionadas ao contexto da venda e comercialização de agrotóxicos. Durante essa etapa de coleta de informações, o senhor poderá sentir constrangimento, incômodo e/ou estar susceptível a lembrar momentos de tristeza de sua vida. A sua participação e dados pessoais serão mantidos em completo sigilo. Todas as informações obtidas através dessa pesquisa serão utilizadas somente para análise estatística dos dados. Caso queira, o senhor(a) também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética da Universidade do Estado da Bahia. Sua participação é voluntária e não haverá nenhum gasto ou remuneração resultante dela. Caso queira, o(a) senhor(a) poderá, a qualquer momento, desistir de participar e retirar sua autorização. Sua recusa não trará nenhum prejuízo na sua relação com os atores envolvidos na pesquisa. Esclareço ainda que de acordo com as leis brasileiras o Sr (a) tem direito a indenização caso seja prejudicado por esta pesquisa. O (a) senhor (a) receberá uma cópia deste termo onde consta o contato dos pesquisadores, que poderão tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO

ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE DÚVIDAS

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: André Lacerda Braga Teles
Telefone: (71) 99214-9287, **E-mail:** andrelteles@hotmail.com

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Jaciara Pinheiro de Souza
Telefone: (77) 98817-9550, **E-mail:** jacipinheirosouza@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/UNEB Rua Silveira Martins, 2555, Prédio da Reitoria, 1º andar- Cabula, Salvador- BA. CEP: 41.150-000. Tel.: 71 3117-2399 e-mail: cepuneb@uneb.br
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- End: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília-DF

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Após ter sido devidamente esclarecido pelo pesquisador sobre os objetivos, benefícios da pesquisa e riscos de minha participação na pesquisa “**COMERCIALIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE CRISÓPOLIS-BA**” e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar sob livre e espontânea vontade, como voluntário. Consinto que os resultados obtidos sejam apresentados e publicados em eventos e artigos científicos desde que a minha identificação não seja realizada e assinarei este documento em duas vias sendo uma destinada ao pesquisador e outra via a mim.

_____, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador discente
Jaciara Pinheiro de Souza

Assinatura do professor responsável
André Lacerda Braga Teles

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DA BAHIA - UNEB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Caracterização da exposição de trabalhadores rurais a produtos fitossanitários em um município da Bahia-Brasil.

Pesquisador: ANDRE TELES

Área Temática: Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):
(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP:);

Versão: 6

CAAE: 16888019.8.0000.0057

Instituição Proponente: Departamento de Ciências da Vida

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.687.418

Apresentação do Projeto:

O projeto é vinculado ao Curso de Farmácia da UNEB de Salvador.

Justificativa da Emenda: "A presente emenda se faz necessária uma vez que a partir das amostras de sangue coletadas, exames adicionais referentes ao doseamento de níveis de hormônios sexuais serão também realizados, visando avaliar o impacto dos agrotóxicos nesses parâmetros. Adicionalmente, pretende-se aplicar formulário a comerciantes locais de agrotóxicos para levantar aspectos referentes à sua organização e atendimento às normas vigentes de venda de agrotóxicos, considerando o grande fluxo desses produtos no Município de Crisópolis-BA".

A emenda também inclui um grupo controle com agricultores/as que não estão expostos aos agrotóxicos com aplicação de questionário e coleta de 10 ml de sangue como parâmetro comparativo, em parceria com as coparticipantes: Fundo Municipal de Crisópolis/BA, Sindicato dos Trabalhadores Rurais Agricultores e Agricultoras Familiares de Crisópolis. As amostras de sangue serão analisadas pelo Laboratório JC Diagnóstico Crisópolis-Ba que manterá o biorrepositório

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555

Bairro: Cabula

CEP: 41.195-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3117-2399

Fax: (71)3117-2399

E-mail: cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 4.697.418

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar a exposição aguda e crônica a agrotóxicos por trabalhadores rurais do município de Crisópolis-BA, seus efeitos em marcadores hormonais e enzimáticos, e os possíveis fatores determinantes para tal.

Objetivo Secundário:

- Estudar perfil sócio demográfico dos trabalhadores rurais que estão expostos a agrotóxicos em Crisópolis-BA;
- Identificar a prevalência de sinais e sintomas autorreferidos por trabalhadores rurais relacionada à exposição/intoxicação por agrotóxicos;
- Identificar os fatores que contribuem para o uso exacerbado de agrotóxicos e exposições ocupacionais;
- Avaliar possíveis alterações nos biomarcadores (acetilcolinesterase e hormônios sexuais- LH; FSH; testosterona) em trabalhadores rurais que possam correlacionar com uso de agrotóxicos;
- Caracterizar o perfil organizacional dos estabelecimentos de comercialização de agrotóxicos do município;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e Benefícios informados conforme orienta a Resolução nº 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Destacamos que todos os comentários deste parecer são baseados na correlação dos princípios éticos (autonomia, não maleficência, beneficência, equidade e justiça) com os aspectos da pesquisa (objeto, participante, metodologia e aspectos do campo). Sempre na perspectiva da orientação e sem julgamento de valores, conforme preconiza a ética no seu significado mais profundo que é propor a dignidade humana de forma integrada a vida real.

A emenda prevê também coleta e uso de 10ml de sangue para verificar se há presença de agrotóxicos nos trabalhadores/as de Crisópolis na Bahia. Envolve os preceitos e diretrizes da Resolução CNS 441/11 e biorrepositório com descarte ao final do exame.

Critério de inclusão: Informados zelando pelos princípios da equidade e justiça.

O orçamento: Registrado dentro dos aspectos da pesquisa

O cronograma: Registrado dentro dos aspectos da pesquisa.

Instrumento de registro de dados: Apresentados dentro dos aspectos da pesquisa.

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555		
Bairro: Cabula		CEP: 41.195-001
UF: BA	Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3117-2399	Fax: (71)3117-2399	E-mail: cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 4.697.418

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As declarações apresentadas são condizentes com as Resoluções que norteiam a pesquisa envolvendo seres humanos. Os pesquisadores envolvidos com o desenvolvimento do projeto apresentam declarações de compromisso com o desenvolvimento do projeto em consonância com a Resolução 466/12 CNS/MS e 441, bem como com o compromisso com a confidencialidade dos participantes da pesquisa e as autorizações das instituições proponente e coparticipante.

Os modelos dos TCLEs/assentimento apresentados possuem uma linguagem clara e acessível aos participantes da pesquisa e atende ao disposto na resolução 466/12 CNS/MS contendo todas as informações necessárias ao esclarecimento do participante sobre a pesquisa bem como os contatos para a retirada de dúvidas sobre o processo

Recomendações:

Recomendamos ao pesquisador atenção aos prazos de encaminhamento dos relatórios parcial e/ou final. Informamos que de acordo com a Resolução CNS/MS 466/12 o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP- UNEB o relatório de atividades final e/ou parcial anualmente a contar da data de aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise com vista à Resolução 466/12 CNS/MS o CEP/UNEB considera a emenda APROVADA para execução, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a serem gerados com sua aplicação e representa risco mínimo aos participantes, respeitando os princípios da autonomia, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após a análise com vista à Resolução 466/12 CNS/MS o CEP/UNEB considera a emenda APROVADA para execução, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a serem gerados com sua aplicação e representa risco mínimo aos sujeitos da pesquisa tendo respeitado os princípios da autonomia dos participantes da pesquisa, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade. Informamos que de acordo com a Resolução CNS/MS 466/12 o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP- UNEB o relatório de atividades final e/ou parcial anualmente a contar da data de aprovação do projeto.16888019.8.0000.0057

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555

Bairro: Cabula

CEP: 41.195-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3117-2399

Fax: (71)3117-2399

E-mail: cepuneb@uneb.br



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DA BAHIA - UNEB



Continuação do Parecer: 4.697.418

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_1728993_E2.pdf	03/05/2021 14:29:09		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ok_tcle_pais.pdf	03/05/2021 14:28:12	ANDRE TELES	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOokMagno.pdf	05/04/2021 15:24:32	ANDRE TELES	Aceito
Outros	ok_Termo_de_confidencialidade_uneb.pdf	03/04/2021 15:19:29	ANDRE TELES	Aceito
Outros	ok_Termo_de_concordancia_com_desenvolvimento_uneb.pdf	03/04/2021 15:19:15	ANDRE TELES	Aceito
Outros	ok_Termo_de_assentimento_de_menor.pdf	03/04/2021 15:19:01	ANDRE TELES	Aceito
Outros	ok_tcle_referente_a_coleta_de_material_biologico.pdf	03/04/2021 15:18:41	ANDRE TELES	Aceito
Outros	ok_tcle_para_formulario_participantes_dos_grupos_exposto_e_controle.pdf	03/04/2021 15:18:26	ANDRE TELES	Aceito
Outros	ok_tcle_para_comerciantes_de_agrobiologicos.pdf	03/04/2021 15:18:07	ANDRE TELES	Aceito
Outros	ok_formulario_para_comerciantes_de_agrotoxicos.pdf	03/04/2021 15:17:39	ANDRE TELES	Aceito
Outros	ok_formulario_geral_exposto_e_controle.pdf	03/04/2021 15:15:43	ANDRE TELES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo01dejunho.docx	01/06/2020 21:37:45	Murilo de Jesus Porto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/05/2020 23:51:16	Murilo de Jesus Porto	Aceito
Outros	APAE.jpeg	10/04/2020	Murilo de Jesus	Aceito

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555

Bairro: Cabula

CEP: 41.195-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3117-2399

Fax: (71)3117-2399

E-mail: cepuneb@uneb.br



UNIVERSIDADE DO ESTADO
DA BAHIA - UNEB



Continuação do Parecer: 4.697.418

Outros	APAE.jpeg	21:30:57	Porto	Aceito
Outros	Saude.pdf	10/04/2020 21:01:44	Murilo de Jesus Porto	Aceito
Outros	sindicato.pdf	10/04/2020 20:58:16	Murilo de Jesus Porto	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DE_FO RNECIMENTO_DO_TERMO_DE_CON CESSAO.pdf	05/07/2019 12:04:23	ANDRE TELES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_para_coleta_d e_dados_de_arquivo.pdf	05/07/2019 11:29:23	ANDRE TELES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Caracterizacao_exposicao_agro toxicos.pdf	28/06/2019 17:25:18	GRAZIELLA CECILIO CREDIDIO	Aceito
Outros	autorizacao_institucional_propONENTE.pd f	28/06/2019 17:21:26	GRAZIELLA CECILIO CREDIDIO	Aceito
Outros	Declaracao_coparticipacao_Sindicato.pd f	28/06/2019 16:00:49	GRAZIELLA CECILIO CREDIDIO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 07 de Maio de 2021

Assinado por:
Aderval Nascimento Brito
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555

Bairro: Cabula

CEP: 41.195-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3117-2399

Fax: (71)3117-2399

E-mail: cepuneb@uneb.br

ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO



Declaração de submissão

Declaro que, o artigo ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DOS HORMÔNIOS SEXUAIS OCASIONADAS PELA EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS com os autores :Jacira Pinheiro de SOUZA; Murilo de Jesus PORTO; Graziella Cecilio CREDIDIO; Humberto Aparecido FARIA; Ana Flávia Souto Figueiredo NEPOMUCENO; Liz Oliveira dos SANTOS; André Lacerda Braga TELES, foi recebido na REVIPI e está em processo de avaliação pelos pares com provável publicação na edição de marco/2022.

Aracaju, 24/01/2022

Prof. Dr. Walderi Monteiro da Silva Júnior
Editor chefe

REVISTA: REVISTA INTERDISCIPLINAR DE PESQUISA E INOVAÇÃO – Qualis A2

**ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DOS HORMÔNIOS SEXUAIS OCASIONADAS PELA
EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS**

Changes in sex hormone levels caused by exposure to pesticides

Jacira Pinheiro de SOUZA¹; Murilo de Jesus PORTO²; Graziella Cecilio CREDIDIO³; Humberto Aparecido FARIA⁴; Ana Flávia Souto Figueiredo NEPOMUCENO⁵; Liz Oliveira dos SANTOS⁶; André Lacerda BRAGA⁷
TELES^{7*}

¹Universidade do Estado da Bahia, Brasil

²Universidade Federal da Bahia, Brasil

³Universidade do Estado da Bahia, Brasil

⁴Centro Universitário AGES, Bahia, Brasil

⁵Universidade Federal da Bahia, Brasil

⁶Universidade federal do recôncavo Baiano, Brasil

⁷Universidade do Estado da Bahia, Brasil*

Os agrotóxicos são substâncias geralmente utilizadas por trabalhadores rurais no ambiente agrícola com o intuito de aumentar a produtividade na lavoura e erradicar pragas. No entanto, acredita-se que a exposição de maneira inadequada aos agrotóxicos, em decorrência, muitas vezes, de más condições de trabalho, torna esses trabalhadores propensos a desenvolver alterações no padrão fisiológico de diversos componentes bioquímicos, inclusive, na homeostase do sistema endócrino, agindo como desreguladores de diversos hormônios sexuais. Diante da importância de sistematizar as evidências até então descritas sobre esse problema, o objetivo deste estudo foi avaliar, através de uma revisão sistemática da literatura, os efeitos da exposição a agrotóxicos sobre os níveis dos hormônios sexuais, especificamente em populações rurais. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática dos bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS e averiguados por dois revisores independentes, com enfoques na Biblioteca Virtual de Saúde, PUBMED, Scientific Eletronic Library – SCIELO e a Science Direct. A pesquisa identificou 380 estudos sobre o tema, dos quais 20 se enquadraram nos critérios de inclusão, sendo, portanto, analisados na íntegra. Como resultados, notou-se que 19 estudos analisados evidenciaram que a exposição a agrotóxicos induz alterações nos níveis dos hormônios sexuais de diversas maneiras. Apesar dessa diversidade, alterações androgênicas encontradas nos trabalhos selecionados podem ser sugeridas. Os hormônios de maior interesse das pesquisas realizadas foram o FSH (19 estudos), seguido do LH e testosterona, ambos com 18 estudos, sendo a testosterona o hormônio que mais apresentou variações nos resultados. A análise em conjunto dos estudos sugere uma possível associação negativa entre exposição a agrotóxicos e níveis de testosterona e LH. Em contrapartida, verificou-se uma associação positiva para o FSH. Especificamente, sugere-se que a exposição a agrotóxicos dos grupos organofosforados e organoclorados se relacionem à diminuição dos níveis do LH.

Palavras-chave: Agrotóxicos, Hormônios sexuais, População rural.

Pesticides are substances commonly used by rural workers in the agricultural environment in order to increase crop productivity and eradicate pests. However, it is known that inadequate exposure such products, often as a result of poor working conditions, may develop changes in the physiological pattern of various biochemical components, including in the homeostasis of the endocrine system, acting as disruptors of various sex hormones. Given the importance of systematizing the evidence described so far about this problem, the aim of this study was to evaluate, through a systematic literature review, the effects of exposure to pesticides on sex hormone levels, specifically in rural populations. The search identified 380 studies on the topic, of which 20 met the inclusion criteria, and were therefore fully analyzed. As a result, it was noted that 19 studies showed that exposure to pesticides induces changes in the levels of sex hormones in different ways. Despite this diversity, androgenic alterations found in the selected works can be suggested. The hormones of greatest interest were FSH (19 studies), followed by LH and testosterone, both with 18 studies, with testosterone being the hormone that most presented variations in the results. Overall, the studies showed a possible negative association between exposure to pesticides and testosterone and LH levels. In contrast, there was a possible positive association for FSH. Specifically, it is suggested that exposure to pesticides from the organophosphate and organochlorine groups are related to the decrease in LH levels.

Key words: Pesticides, Sex hormones, Rural population.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil foi considerado superpotência em produção agrícola nas duas últimas décadas, tornando-se o segundo maior exportador de alimentos do mundo. Contudo, esse destaque veio acompanhado pela

utilização exacerbada de agrotóxicos, que são conceituados como produtos químicos sintéticos, que atuam eliminando microorganismos que podem porventura trazer prejuízos sobre a produção agrícola (Brasil, 2002).

Dados de setembro de 2019 confirmam que o Governo brasileiro havia aprovado a utilização de 325 tipos de agrotóxicos, dos quais 30% são proibidos na União Europeia devido aos seus efeitos tóxicos, a exemplo do acefato (organofosforado) e a atrazina (triazina) (Zaremba & Watanabe, 2019; Bombardi, 2017). Três meses depois, esses números já correspondiam a 474 produtos, avançando para um novo recorde histórico já registrado pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) (Oliveira & Tooge, 2019).

Esse crescimento acentuado está associado, sobretudo, ao processo produtivo brasileiro, cada vez mais dependente do uso de agrotóxicos, a livre comercialização desses produtos, bem como as políticas de incentivos fiscais e financiamentos públicos subsidiados, que trazem como consequências impacto ao meio ambiente, aos trabalhadores, aos consumidores e à população em geral, tornando-se um importante problema para a saúde pública (De Bareu & Tavares, 2016; Dutta & Bahadur, 2019).

No Brasil, tem-se observado um aumento acentuado de intoxicações e agravos à saúde humana associados à exposição a agrotóxicos. O que pode ser decorrente da maior tolerância da legislação brasileira, dos teores máximos permitidos, bem como, a lacuna existente no que se refere a políticas em saúde voltadas para a assistência de trabalhadores que são expostos à utilização desses produtos (Barros, 2017; Almeida *et al.*, 2017).

Vale ressaltar que, toda essa exposição, direta ou indiretamente, traça um perfil epidemiológico que é ratificado pelos números expressivos, oriundos dos casos de intoxicações registradas no Brasil. De acordo com os dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), somente no ano de 2018 foram apontados 2.548 casos de intoxicação de substâncias químicas utilizadas na agricultura, sendo que, segundo o Ministério da Saúde (Ms, 2012), para cada evento de intoxicação por agrotóxico notificado, estima-se que outros 50 ocorreram e não foram registrados nos sistemas de informação do país, o que em tese multiplica esse número e demonstra quão alarmante é o problema dissertado.

Dentre os desfechos associados à exposição a agrotóxicos, têm sido evidenciadas, pela literatura, importantes alterações sobre o sistema endócrino (Santos *et al.*, 2019; Gonçalves & Cestarizychar, 2019).

O que pode estar relacionado à capacidade desses produtos em interferir na homeostase desse sistema, desregulando sua atividade normal, que está associada ao controle de mecanismos envolvidos na reprodução, desenvolvimento, metabolismo e outras funções fisiológicas essenciais, que são guiadas

através de diversos tipos de hormônios, constantemente produzidos por glândulas endócrinas (Molina, 2014).

Ademais, as maneiras pelas quais os agrotóxicos interferem no sistema endócrino são diversas. A título de exemplo, os mecanismos frequentemente referidos na literatura são: mimetizar hormônios agindo como agonistas ou antagonistas nos sítios de receptores hormonais, estimular a formação de mais receptores hormonais, aumentar a produção e a liberação de hormônios, além de alterar a forma de interação com receptores celulares (Birkett & Lester, 2003; Warner *et al.*, 2019).

Dessa forma, devido à elevada prevalência da utilização de agrotóxicos no Brasil, diante da gravidade dos impactos no organismo humano que podem ser desencadeados por eles, somado a escassez de estudos científicos nacionais e ausência da sistematização das informações científicas publicadas sobre esses efeitos, que é de fundamental importância para orientar profissionais da saúde sobre as consequências da exposição exacerbada e inadvertida a essas substâncias, esse trabalho tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, quais as alterações nos níveis dos hormônios sexuais são decorrentes da exposição a agrotóxicos em populações rurais.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática dos trabalhos publicados a respeito das alterações provocados pelos agrotóxicos nos níveis de hormônios sexuais em populações rurais, sem restrição de ano de publicação. Para tanto, os bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS foram averiguados por dois revisores independentes, com enfoques na Biblioteca Virtual de Saúde, PUBMED, Scientific Eletronic Library – SCIELO e a Science Direct.

Os critérios de inclusão utilizados para seleção dos estudos foram: artigos originais e trabalhos de mestrado e/ou doutorado, com estudo acerca dos efeitos agudos e/ou crônicos nos níveis dos hormônios sexuais em populações rurais expostas a agrotóxicos, sem restrição de idioma. Foram excluídos trabalhos fora da temática de exposição a agrotóxicos; focados, exclusivamente, em métodos que não envolviam exposição em humanos (*i.e.* estudos *in vitro*, *in sílico* e *in vivo* em cobaias); revisões sistemáticas; metanálises; editoriais; relatos de casos; trabalhos cujas populações expostas não fossem constituídas de indivíduos residentes em zona rural.

Visando localizar a maior quantidade possível de trabalhos sobre o tema, termos constantes nos Descritores em Ciências da Saúde foram utilizados na realização das pesquisas em três combinações. Os Descritores combinados entre si foram: “sex hormones and pesticides”; “sex hormones and pesticides and rural workers and occupational”; “sex hormones and pesticides and toxicology and occupational”.

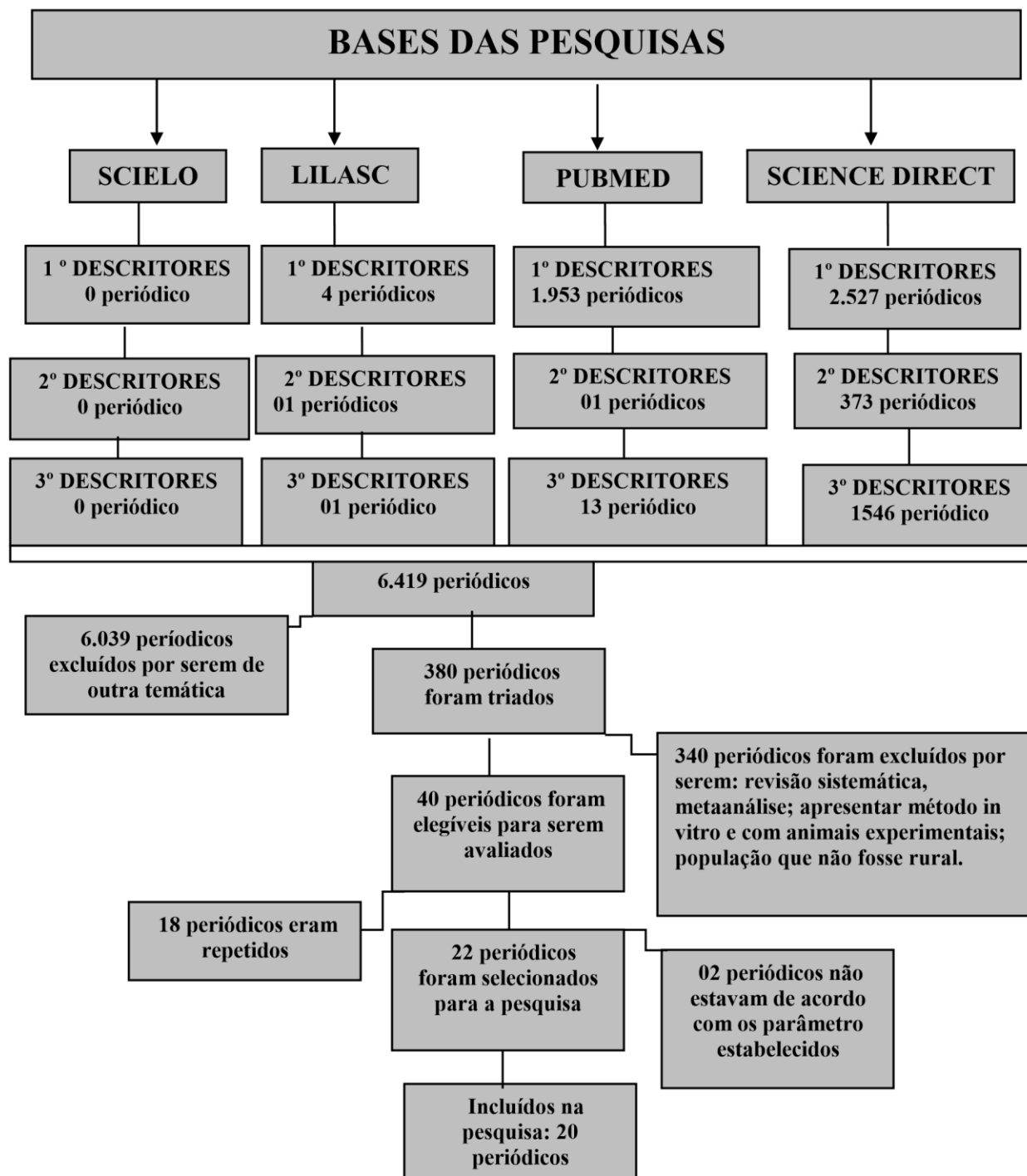
Inicialmente, todos os trabalhos selecionados através da busca descrita acima foram analisados a partir dos seus resumos por dois revisores. Todavia, estudos nos quais os resumos indicavam a investigação da associação entre a exposição a agrotóxico com alterações nos níveis dos hormônios sexuais em populações rurais foram analisados na íntegra.

A coleta de dados de cada estudo foi realizada de maneira independente por dois revisores, através de formulário elaborado pelos autores que considerou as seguintes variáveis: adequação aos critérios de elegibilidade, tipo de população estudada, número de indivíduos envolvidos na pesquisa, utilização ou não de grupo controle, tipo de estudo, hormônios sexuais dosados, tipo de exposição (ocupacional e/ou ambiental) e conclusões.

3. RESULTADOS

Após a sistematização dos dados, foi possível identificar 6.419 estudos a partir dos termos utilizados na busca nas bases de dados, desse total, 380 eram da temática em questão. Destes, 340 foram excluídos por se tratar de revisões de literatura, metanálise, estudos realizados em laboratório ou em cobaias, ou por estarem direcionados à outra população que não fosse rural. Dos 40 trabalhos restantes, 18 foram excluídos por estarem repetidos. Os 22 trabalhos remanescentes foram analisados na íntegra, sendo que 2 destes foram excluídos por associarem as alterações nas concentrações dos hormônios sexuais a metais pesados (Nascimento *et al.*, 2018), e descrição insuficiente da amostra para ser caracterizada como rural (Radwan *et al.*, 2014) (Quadro 1). Somente 20 trabalhos se enquadraram nos critérios de inclusão, cujos respectivos esboços encontram-se descritos no Quadro 2.

Quadro 1 – Distribuição da revisão referente a dados quantitativos dos periódicos pesquisados em base de dados.



Fonte: Dados do próprio pesquisador, 2020.

Quadro 2 – Sistematização de estudos epidemiológicos que exploram associação entre exposição a agrotóxicos e níveis de hormônios reprodutivos em populações rurais.

Nº	Referência (ano)	População exposta	Tipos de agrotóxicos	Tipo de estudo	Tipo de exposição	N	Tipos de hormônios	Grupo controle
----	---------------------	-------------------	-------------------------	-------------------	----------------------	---	--------------------	----------------

1º	Straube et al. (1999)	Pulverizadores	Agrotóxicos em geral	Longitudinal	Ocupacional	299	FSH, LH, e testosterona	Sim (155)
	Resultados/ Conclusão	A dosagem das concentrações hormonais foi realizada em três momentos e grupos distintos. Primeiro momento em 1995, foram estudados 12 homens expostos em longo prazo e 12 indivíduos controle. Os achados mostram que os níveis de LH aumentaram após a exposição a agrotóxico, isso, quando comparado o grupo exposto antes e depois da aplicação dos pesticidas; o FSH e prolactina não apresentaram diferenças relevantes. Em 1996, foram acompanhados 55 aplicadores antes, 33 durante e 34 após a exposição a pesticidas e 113 indivíduos no grupo controle. Esse segundo estudo mostra que os níveis de testosterona diminuíram ligeiramente durante a exposição e aumentaram após ela; a concentração de estradiol diminuiu continuamente durante e após a exposição. Em 1997, amostras de sangue de 10 sujeitos expostos a pesticidas e 10 não expostos foram obtidas. Nesse terceiro estudo, os hormônios sexuais FSH, LH e testosterona não apresentaram mudanças estatisticamente significativas. Em conclusão, as três coletadas de dados ao longo dos anos 1995, 1996 e 1997 mostram dois efeitos: supressão hormonal e imunológica após exposição aguda a agrotóxico e ativação de ambos os sistemas após exposição crônica.						
2º	Abell, Ernst e Bonde (2000)	Trabalhadores em estufa de flores	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	122	FSH, LH, SHBG e testosterona	Não
	Resultados/ Conclusão	Participaram 122 homens de 30 estufas de flores ornamentais. Nesse trabalho procurou saber se o maior tempo de exposição aumentaria ou diminuiria os níveis dos hormônios sexuais. Foi notado que aqueles que trabalharam mais anos expostos aos agrotóxicos apresentaram menor testosterona livre, conforme indicado por a relação testosterona: SHBG. E o FSH e LH não mostraram qualquer relação com o tempo de serviço. Os resultados são compatíveis com a hipótese de que a fecundidade masculina pode estar em risco com a exposição a pesticidas durante o manuseio manual de culturas em estufas.						
3º	Kamijima et al. (2004)	Pulverizadores	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	36	FSH, LH e testosterona	Sim (18)
	Resultados/ Conclusão	O estudo foi realizado com 18 pulverizadores de pesticidas nas estações: verão (maior uso de agrotóxico) e após inverno (menor uso), e comparado com o grupo controle de 18 indivíduos não expostos. Os agrotóxicos mais usados, durante o último ano, foram inseticidas OP (principalmente fenitrothion, DDVP e clorpirifós) seguido por inseticidas do grupo piretróides (principalmente permetrina). No inverno, a concentração de testosterona nos pulverizadores foi maior que no grupo controle; enquanto as concentrações do LH e FSH não foram significativamente diferentes nas duas estações. Nenhuma associação significativa foi observada entre a duração da pulverização de pesticidas, frequência de trabalho, exposição e concentrações desses hormônios.						
4º	Recio et al. (2005)	Trabalhadores agrícolas (25, 4%) Pulverizadores (19 %) e Outras denominações não especificadas (55, 6)	Organofosforados	Longitudinal	Ocupacional	64	FSH, LH, Prolactina e testosterona	Sim*
	Resultados/ Conclusão	Foram 147 amostras analisadas (51 amostras obtidas no período de baixa, 43 de média e 53 alta exposição). O metabólito frequentemente encontrado era dietiltiofosfato (DETP; 55%), seguido de dietilfosfato (DEP; 46%), dimetiltiofosfato (DMTP; 32%) e dimetilditiofosfato (DMDTP; 31%). Os níveis do FSH foram maiores durante a estação de pulverização pesada de pesticidas (período de alta exposição) que durante os períodos baixa e média exposição. No entanto, uma análise multivariada dos dados coletados em todos os períodos mostraram que os níveis séricos de FSH foram negativamente associados às concentrações urinárias de ambos DMTP e DMDTP, enquanto o hormônio luteinizante (LH) foi negativamente associado com DMTP. Não foram observadas associações significativas entre os hormônios estradiol, prolactina e testosterona com os metabólitos dos OP. O estudo conclui que alteração nos hormônios em trabalhadores agrícolas juntamente com os resultados de estudos experimentais em animais, sugerem que a exposição ao OP interrompe o hipotálamo a ativar a função endócrina da hipófise- e também indica que FSH e LH são os hormônios mais afetados.						
5º	Yucra et al. (006)	Pulverizadores	Organofosforado	Transversal	Ocupacional	111	FSH, LH, estradiol e testosterona	Sim (80)
	Resultados/ Conclusão	Nesse estudo 31 pulverizadores de pesticidas (há pelo menos dois anos) e 80 homens não expostos foram estudados. As amostras de sangue foram obtidas um dia após a última aplicação de pesticida. Os níveis de testosterona sérica e de LH foram significativamente menores no grupo exposto em comparação ao não exposto. Enquanto o FSH sérico e o estradiol não tiveram diferenças significativas entre os grupos estudados. Esses achados fornecem mais evidências que as exposições ocupacionais aos pesticidas OP afetam as concentrações dos hormônios sexuais.						

11º	Khan et al. (2013)	Produtores de algodão	Agrotóxicos em geral	Transversal	Ocupacional	88	FSH, LH, prolactina e testosterona	Sim (87)
	Resultados/ Conclusão	Nesse estudo, 88 agricultores (42 aplicadores de agrotóxicos e 46 coletores de algodão) foram recrutados para a pesquisa e comparados com um grupo controle não exposto. A amostragem foi coletada em épocas de alta pulverização e pico de colheitas. Os sujeitos eram residentes da área por mais de um ano e estiveram envolvidos em pulverização em tempo integral e colheita de algodão. Os níveis de FSH, LH e testosterona foram significativamente altos em aplicadores que comparados com o grupo controle pareado por idade e sexo. No caso dos aplicadores, houve exposição a uma grande dose de pesticidas em curto intervalo de tempo. Os catadores de algodão mostraram aumento significativo de FSH e testosterona, sem efeito significativo no LH. Prolactina sérica diminuiu significativamente em ambos os grupos expostos. Observou-se como conclusão de que a exposição a pesticidas está associada à perturbação das concentrações dos níveis de hormônios sexuais.						
12º	Miranda-Contreras et al. (2013)	Trabalhadores agrícolas	OPs, CBs, ditiocarbamatos, piretróides e triazinas, entre outros.	Estudo transversal	Ocupacional	99	FSH, LH, testosterona e prolactina	Sim (35)
	Resultados/ Conclusão	Participaram dessa pesquisa 64 trabalhadores agrícolas expostos a agrotóxicos e 35, grupo controle não exposto. A maioria dos trabalhadores apresentou níveis normais de testosterona e prolactina; no entanto, 44% tinham níveis aumentados de LH e 21% tinham valores de FSH acima dos limites de referência. Esses resultados confirmam o potencial impacto da exposição ocupacional crônica à OP / CB na produção de hormônios.						
13º	Freire et al. (2013)	População rural	Organoclorados (OC)	Estudo transversal	Ambiental	604	FSH, LH, testosterona estradiol, progesterona e prolactina	Não
	Resultados/ Conclusão	Foi realizado um estudo transversal com 304 homens e 300 mulheres pertencente a uma vila rural (estado do Rio de Janeiro, Brasil) exposta, por meio de solo contaminado, água e alimentos locais, aos organoclorados que foram abandonados ao ar livre por uma determinada fábrica desde 1961. Os níveis de testosterona foram obtidos para homens; estradiol, progesterona, prolactina, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) para mulheres. As concentrações séricas de OC em homens foram associados à diminuição da testosterona, embora as associações tenham sido apenas estatisticamente significativas para o heptacloro e o, p -DDT, e eram de limite significativo para alfa-HCH, beta-HCH e p, p-DDE. Não foram encontradas associações significativas entre as concentrações de pesticidas OC e hormônios sexuais em mulheres na pré-menopausa. Em contraste, mulheres na peri/pós-menopausa mostraram uma associação significativa entre a diminuição de LH e concentrações de HCB, p, p -DDT, p, p -DDD, endosulfan 1 e 2, aldrin e mirex; entre FSH reduzido e concentrações de p, p-DDD, endosulfan 1 e aldrin. Não foi encontrada nenhuma redução significativa nos níveis de estradiol ou progesterona associados a pesticidas OC. Além disso, nas mulheres na Peri/pós-menopausa, foi constatado níveis elevados de prolactina associados à exposição aos OC.						
14º	Abassy et al. (2014)	Pulverizadores	Agrotóxicos em geral	Estudo transversal	Ocupacional	60	FSH e testosterona	Sim (não identificado a quantidade de sujeitos)
	Resultados/ Conclusão	Os trabalhadores da agricultura foram divididos em três categorias, sendo cada dividida novamente em duas subcategorias (fumantes e não fumantes) como seguem: pulverizadores de pesticidas da categoria (I) expostos diretamente a pesticidas (fumantes e não fumantes), trabalhadores agrícolas da categoria (II) parcialmente expostos a pesticidas (fumantes e não fumantes) e categoria (III) indivíduos não expostos (fumantes e não fumantes) e essa última categoria serviu como controle. Os achados indicam que os pulverizadores apresentam maior concentração dos hormônios FSH e testosterona em comparação aos trabalhadores expostos parcialmente. Assim como os valores desses hormônios nos pulverizadores e trabalhadores expostos parcialmente foram maiores que comparado ao grupo controle não exposto aos agrotóxicos. Outro achado importante é que, fumar aumenta a maioria desses efeitos prejudiciais.						
15º	Cremonese (2014)	Trabalhadores rurais e familiares	Agrotóxicos em geral	Estudo transversal	Ocupacional e ambiental	275	FSH, LH, SHBG, testosterona e prolactina	Não

18º	Bornman et al. (2017)	Moradores de aldeias rurais	Diclorodifeniltricloroetano (DDT)/diclorodifenildicloroetileno (DDE)	Transversal	Ambiental	535	FSH, LH, testosterona, SHBG, e estradiol	Sim (235)
	Resultados/Conclusão	Participaram 535 homens, dos quais 56% viviam em aldeias com pulverização interna de agrotóxico (DDT e DDE) e 44% viviam em aldeias sem exposição. Homens expostos aos agrotóxicos tiveram maior de concentrações de DDT e DDE. Concentrações médias de testosterona total, testosterona livre, testosterona biodisponível e estradiol foram consistentemente maiores nos grupos de maior concentração de DDT ou DDE em comparação ao outro grupo. As concentrações de FSH encontravam-se mais baixas. Não houve associações entre a concentração de LH e SHBG com o DDE e o DDT.						
19º	Bapayeva et al (2018)	Adolescentes de uma região rural	Organoclorados	Transversal	Ambiental	524	FSH, LH e estradiol	Sim (271)
	Resultados/Conclusão	O estudo incluiu 524 adolescentes do sexo feminino com idades entre 10– 17 anos (expostas aos OCPs, n = 253; não expostas, n = 271). O estudo mostrou que os níveis de FSH, LH e estradiol foram significativamente mais baixos em adolescentes expostos a OCPs do que o grupo controle.						
20º	Santos et al (2019)	Trabalhadores agrícolas e familiares	Agrotóxicos em geral	Longitudinal	Ocupacional e ambiental	122	FSH, LH, testosterona e estradiol	Sim*
	Resultados/Conclusão	Participaram dessa pesquisa 50 homens com pelo menos um ano de trabalho agrícola fazendo uso de agrotóxico e seus familiares que residissem na propriedade agrícola. No total foram estudados 122 sujeitos, sendo 75 homens e 47 mulheres. Amostras de sangue foram coletadas durante a baixa e a alta estação de uso de pesticidas. Foi observado menores níveis séricos de testosterona em homens na temporada de uso pesado de pesticidas em comparação com a temporada de baixo uso. Com relação ao LH, houve um aumento significativo em homens que usaram lambda-cialotrina e fitalamida na semana anterior. Também foi encontrada uma associação de anos de vida de trabalho agrícola com aumento da testosterona masculina. Não houve associação significativa dos hormônios FSH e estradiol. Em resumo, o estudo sugere que a exposição a curto prazo a agrotóxicos pode levar à diminuição dos níveis séricos de testosterona e o seu aumento nas exposições a longo prazo.						

* Utiliza o próprio grupo de exposição como controle, já que foi realizada a coleta das amostras biológicas em momentos distintos como: baixa, média e alta temporada de uso de pesticidas; ou estação seca e chuvosa.

**Estudo com outro grupo ocupacional menos expostos aos agrotóxicos.

Fonte: Dados do próprio pesquisador, 2020.

Embora a metodologia para levantamento dos trabalhos não limitasse o período temporal, os primeiros estudos identificados foram publicados apenas a partir de 1999, sendo 18 artigos publicados em inglês, 1 no idioma espanhol e uma tese de doutorado em português. O Brasil foi o país que mais originou estudos, com 4 publicações, seguido do México, com 3. Os demais países tiveram apenas 1 publicação cada (Alemanha, Dinamarca, Japão, Peru, Cuba, Camarões, Turquia, Paquistão, Venezuela, Egito, Tailândia, África do Sul e Cazaquistão).

Dentre os 20 estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão, somente 1 foi realizado com adolescentes na faixa etária 10-17 anos (Bapayeva et al., 2018) os demais foram conduzidos com adultos de idade acima de 18 anos (Straube *et al.* 1999; Abell;Ernst & Bonde, 2000; KAMIJIMA et Al., 2014; YUCRA *et al.*, 2006; Recio *et al.*, 2005; Hernández; Carrillo & Garcíac, 2009; Hernández; Carrillo & Garcíac, 2009; Blanco-Munõz *et al.*, 2010; Aguilar-Garduno *et al.*, 2012; Celik-Ozenci *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2013; Miranda-Contreras *et al.*, 2013; Freire *et al.*, 2013; Abassy *et al.* 2014; Cremonese, 2014; Panuwet *et al.*, 2017; Cremonese *et al.*, 2017; Bornman *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2019).

Todos os sujeitos das pesquisas são trabalhadores rurais, sendo mencionados nos estudos em ramificações dentro dessa categoria como pulverizadores, floricultores, agricultores e outras denominações. Faz-se exceção do estudo de Bapayeva et al. (2018), que apesar de abranger uma população rural, foi realizada com adolescentes expostos, em geral, indiretamente aos agrotóxicos. O principal tipo de exposição entre os estudos é exclusivamente ocupacional (15 estudos), seguida por exposição ocupacional/ambiental (3 estudos) e, por fim, exposição ambiental (2 estudos). Devido ao fato de terem sido constatadas exposições simultâneas a vários tipos de agrotóxicos, a maioria dos estudos selecionados (14) se pautaram na investigação dos efeitos dessas múltiplas exposições sobre a saúde dos indivíduos em detrimento do efeito de um agente químico específico conforme ilustrado no Quadro 2.

Em conjunto, os estudos cobriram uma população de 3.828 indivíduos, desse total, 2.557 faziam parte do grupo exposto aos agrotóxicos e 972 do grupo controle, não exposto. Somente 04 estudos não tiveram grupo controle e se pautaram para fins de referência nos parâmetros de dosagens dos hormônios sexuais preestabelecidos por diretrizes da Organização Mundial da Saúde - OMS, 1999 (Abell; Ernst & Bonde, 2000; Blanco-Mun˜oz et al., 2010; Freire et al., 2013; Cremonese, 2014). Vale ressaltar que, 03 estudos (Recio et al., 2005; Aguilar-Gardu˜no et al., 2012; Santos et al., 2019) utilizaram o próprio grupo de exposição como controle, dado que, realizaram a coleta das amostras biológicas em momentos distintos como: baixa, média e alta temporada de uso de pesticidas; ou ainda estação seca e chuvosa.

As seções de materiais e métodos revelam que 16 estudos apresentam delineamento transversal, enquanto 04 estudos são do tipo longitudinal, os quais apresentam análise dos níveis hormonais mediante a exposição aos agrotóxicos de forma aguda e crônica (Quadro 2). Os hormônios avaliados nesses estudos foram: Hormônio Folículo Estimulante (FSH); Hormônio Luteinizante (LH); Globulina de Ligação de Hormônios Sexuais (SHBG); testosterona; prolactina; estradiol; androstenediona (pró-hormônio).

A maioria dos estudos (19) sugeriu que a exposição aos agrotóxicos altera os níveis dos hormônios sexuais, desencadeando, nas exposições crônicas, alterações fisiológicas no sistema reprodutor humano. O único estudo que não encontrou nenhuma alteração significativa nesses hormônios foi o de Celik-Ozenci *et al.* (2012). Ainda assim, os autores concluem, através de outros biomarcadores, que a exposição ao acaricida e inseticida abamectina pode prejudicar a fertilidade masculina, afetando a qualidade do sêmen.

Os achados demonstram que os hormônios mais estudados pelas pesquisas selecionadas seriam o FSH (19 artigos); seguido do LH e testosterona (ambos em 18 estudos); prolactina e estradiol (cada um em 8 artigos); SHBG (5 artigos); progesterona e androstenediona (ambos em 1 artigo) (Quadro 2).

Após delimitação dos resultados encontrados nas publicações supracitadas dirigidas para cada

hormônio, torna-se conflitante a tentativa de demarcação de tendências de alterações das taxas hormonais em populações rurais expostas aos agrotóxicos. Isso decorre da existência de estudos que descrevem possíveis associações negativas ao passo que outros apontam associações positivas entre exposições a agrotóxicos e alterações nos níveis de hormônios sexuais, além de estudos que não identificaram relação entre esses parâmetros.

Alguns estudos apontam associação inversa ou negativa entre exposição a agrotóxicos e níveis de testosterona (Straube et al., 1999; Abell; Ernst & Bonde, 2000; Yucra et al., 2006; Aguilar-Garduño et al., 2012; Freire et al., 2013; Cremonese et al., 2014; Cremonese et al., 2017; Santos et al., 2019), FSH (Freire et al., 2013; Khan et al., 2013; Bornman et al., 2017; BAPAYEVA et al., 2018), LH (Cremonese et al., 2017; Freire et al., 2013; Yucra et al., 2006; Recio et al., 2005; Blanco-Munõz et al., 2010), prolactina (Khan et al., 2013), estradiol (Bapayeva et al., 2018) e SHBG (Abell; Ernst & Bonde, 2000; Cremonese et al., 2017).

Em contrapartida, outras pesquisas sugerem associação positiva entre exposição a agrotóxicos e níveis de testosterona (Blanco-Munõz et al., 2010; Khan et al., 2013; Abbassy et al., 2014; Bornman et al., 2017), FSH (Hernández;Carrillob & Garcíac, 2009; Aguilar-Garduño et al., 2012; Miranda-Contreras et al., 2013; ABBASSY et al., 2014; CREMONESE, 2014), LH (STRAUBE et al., 1999; Miranda- Contreras et al., 2013; Santos et al., 2019), prolactina (Aguilar-Garduño et al., 2012), e estradiol (Aguilar-Garduño et al., 2012; Bornman et al., 2017).

Há também pesquisas que não encontram alterações significativas no tocante aos hormônios da testosterona (Recio et al., 2005; Celik-Ozenci et al., 2012; Miranda- Contreras et al., 2013), FSH (STRAUBE et al., 1999; Abell, Ernst e Bonde 2000; Kamijima et al., 2004; Yucra et al., 2006; Manfo et al., 2010; Celik-Ozenci et al., 2012; Cremonese et al., 2017; Santos et al., 2019), LH (Abell; Ernst;Bonde, 2000; Kamijima et al., 2004; Hernández; Carrillob;Garcíac, 2009; Manfo et al., 2010; Aguilar-Garduño et al., 2012; Celik-Ozenci et al., 2012; Bornman et al., 2017), prolactina (Straube et al., 1999; Recio et al., 2005; Hernández;Carrillob;Garcíac, 2009; Miranda- Contreras et al., 2013), estradiol (Recio et al., 2005; Yucra et al., 2006; Freire et al., 2013; Santos et al., 2019) e SHBG (Manfo et al., 2010; Bornman et al., 2017).

4. DISCUSSÃO

Embora o presente estudo não tenha utilizado restrições em relação ao idioma ou período temporal na metodologia de busca, apenas 20 estudos que avaliaram os níveis dos hormônios sexuais em populações rurais expostas a agrotóxicos foram identificados, nas quatro principais bases de pesquisa

(*Scielo, Lilacs, Pubmed e Science Direct*). Os primeiros estudos foram publicados apenas a partir de 1999, evidenciando o incipiente desenvolvimento de pesquisas relacionadas à ação dos agrotóxicos como agentes químicos desreguladores endócrinos em populações rurais.

Dentre os trabalhos identificados, o primeiro a ser publicado foi o de Straube *et al.* (1999), realizado na Alemanha. Nesse estudo, os autores coletaram amostras biológicas ao longo dos anos de 1995, 1996 e 1997 em uma população de 299 indivíduos (144 compunham o grupo exposto ocupacionalmente e 155 o grupo controle) e avaliaram a dosagem dos hormônios sexuais. Ao término da pesquisa, os autores sugeriram a ocorrência de supressão dos hormônios sexuais e imunológica após exposição aguda e ativação de ambos os sistemas após exposição crônica aos agrotóxicos.

Vale ressaltar que o Brasil foi o país com maior número de publicações, com 03 artigos (Freire *et al.*, 2013; Cremonese *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2019) e 01 tese de doutorado (Cremonese, 2014). Embora se destaque no número de publicações, a primeira pesquisa realizada no país ocorreu apenas em 2013 (Freire *et al.*, 2013), 14 anos após o primeiro estudo publicado na Alemanha por Straube *et al.* (1999). Evidenciando a necessidade de maior vigilância em saúde associada aos desfechos oriundos da exposição a agrotóxicos e da condução de estudos que versem sobre a temática, especialmente em países subdesenvolvidos, haja vista que se tem observado nesses países um incremento considerável do uso de agrotóxicos ao longo dos anos (Zaremba & Watanabe, 2019).

Em 70% dos estudos selecionados, os sujeitos incluídos eram trabalhadores rurais expostos ocupacionalmente aos agrotóxicos. Em vista disso, é válido destacar o estudo de Abassy *et al.* (2014) - região do Egito, que avaliou o aumento da concentração da testosterona em pulverizadores em comparação aos trabalhadores agrícolas, sugere que a ocupação dos pulverizadores seria a mais insalubre. Para reafirmarem os achados dos biomarcadores, os autores descreveram que os trabalhadores envolvidos na pulverização de pesticidas são expostos durante o manuseio, mistura da calda e aplicação dos pesticidas. Em contrapartida, trabalhadores envolvidos em outras atividades agrícolas seriam expostos indiretamente a esses produtos. Desse modo, sugerem que os pulverizadores deveriam passar por investigações bioquímicas periódicas (Abassy *et al.*, 2014).

Como se espera maior grau de exposição em indivíduos atuando como pulverizadores, estudos direcionados a esse tipo de atividade são mais frequentes quando comparado às demais, somando 04 trabalhos (Straube *et al.*, 1999; Yucra *et al.*, 2006; Abassy *et al.*, 2014; Kamijima *et al.*, 2014).

A maioria das pesquisas (16 estudos) publicadas fazem menção a um delineamento transversal, com coleta de amostras biológicas em um único momento, como atesta o quadro 2 (trabalhos: 2º; 3º; 5º; 6º; 7º; 8º; 9º; 11º; 12º; 13º; 14º; 15º; 16º; 17º; 18º; 19º). Isso pode ser considerado uma limitação em termos

de avaliação a longo prazo dos indivíduos expostos a agrotóxicos.

Apenas 04 estudos foram de delineamento longitudinal e se propuseram a coletar amostras biológicas em momentos distintos (Straube *et al.* 1999; Recio *et al.*, 2005; Aguilar-Garduño *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2019). E é justamente através desse tipo de estudo que se pode relacionar, com maior precisão, a relação entre exposição aos produtos e agravos à saúde ao longo dos anos.

Ao analisar os artigos e tese selecionados, não se identificou um consenso de como cada substância atua na alteração dos hormônios sexuais. Em vários dos estudos analisados, os sujeitos foram expostos a diversas substâncias simultaneamente, o que dificulta a atribuição de alterações a agentes específicos ou mesmo a uma ação sinérgica entre os diversos agentes químicos. Essa escassez de trabalhos com descrição específica dos tipos de agrotóxicos utilizados reafirma os dados da literatura no que tange a exposição simultânea dos agricultores a vários tipos de pesticidas em sua rotina (Hoshino *et al.*, 2009).

Apesar dessa diversidade de alterações hormonais identificadas nos trabalhos selecionados, algumas considerações devem ser feitas. Assim podemos citar a testosterona como o hormônio que mais apresentou associações negativas (STRAUBE *et al.*, 1999; ABELL;ERNST & BONDE, 2000; Yucra *et al.*, 2006; Aguilar-Garduño *et al.*, 2012; Freire *et al.*, 2013; Cremonese *et al.*, 2014; Cremonese *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2019) seguidas de positivas (Blanco-Munñoz *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2013; Abbassy *et al.*, 2014; Bornman *et al.*, 2017) em indivíduos expostos a agrotóxicos. Somente as pesquisas realizadas por Recio *et al.* (2005), Celik-Ozenci *et al.* (2012) e Miranda- Contreras *et al.* (2013) não encontraram alterações significativas na dosagem desse hormônio.

Importante é ressaltar que algumas pesquisas não encontraram uniformidades nesses achados (Kamijima *et al.*, 2004; Manfo *et al.*, 2010; Panuwet *et al.*, 2017). Manfo *et al.* (2010) constataram que os agricultores expostos apresentaram níveis de testosterona total significativamente reduzidos, contraposto a não alterações nas taxas livre e biodisponível desse hormônio quando comprado ao grupo não exposto. Cabe mencionar que alterações nos níveis de testosterona total podem indicar mau funcionamento das células de Leydig ou inibição de enzimas responsáveis pela produção do hormônio (Zitzmann & Nieschlag, 2001; Ye, Su & Ge, 2011).

Kamijima *et al.* (2004) apresentaram dados singulares a respeito dos níveis da testosterona. O estudo foi realizado através do monitoramento de 18 pulverizadores de pesticidas durante o verão (maior uso de agrotóxico) e, após o inverno (menor uso), com seus resultados comparados a grupo não exposto. Notou-se que, no inverno, houve aumento significativo da testosterona no grupo exposto, por outro lado, não foram observadas alterações durante o verão. Contudo, durante o verão, amostras de células

reprodutivas mostraram maiores números de alterações morfológicas nos espermatozoides do grupo exposto em relação ao grupo controle.

O estudo transversal de Panuwet et al. (2017) realizado na província na Tailândia, através de um estudo comparativo entre exposição a pesticidas e níveis de testosterona em 133 agricultores tailandeses, aponta duas alterações interessantes. Os autores chegaram à conclusão de que a exposição ao agrotóxico 2,4 D desencadeava a diminuição da testosterona e, em contrapartida, a exposição aos organofosforados produziam um efeito inverso. Análogo a esses achados, em estudo realizado com ratos machos nas doses 50, 100 e 150 mg / kg b.wt./dia por 30 dias e 45 dias do 2,4 D, foi observada uma diminuição significativa nos níveis séricos de testosterona, FSH e LH (Joshi et al., 2012).

Além disso, níveis significativos de casos de homens expostos a 2,4 D com astenospermia, necrospermia e teratospermia já foram observados outrora (Lerda & Rizzi, 1991). Complementando essa discussão, o estudo realizado por Blanco-Munõz et al. (2010) com 104 homens que trabalhavam na produção de flores e plantas ornamentais, realizado no México, apontou dentre os achados, que os níveis do metabólito dietilfosfato (DEP) induzem a elevação dos níveis da testosterona (Blanco-MUN~OZ et al., 2010).

Na análise referente ao FSH, nota-se que ele é o segundo hormônio mais afetado com a exposição aos agrotóxicos, apresentando 5 estudos que demonstram aumento (Hernández; Carrillo & Garcíac, 2009; Aguilar-Garduño et al., 2012; Miranda- Contreras et al., 2013; Abbassy et al., 2014; Cremonese, 2014) e 4 estudos sugeriram a sua redução em indivíduos expostos a agrotóxicos (Freire et al.; 2013; Khan et al., 2013; Bornman et al., 2017; Bapayeva et al., 2018). Por outro lado, 08 estudos não apontaram alterações significativas nos níveis de FSH em indivíduos expostos a agrotóxicos (Straube et al., 1999; Abell; Ernst & Bonde 2000; Kamijima et al., 2004; Yucra et al.; 2006; Manfo et al.; 2010; Celik-Ozenci et al., 2012; Cremonese et al., 2017; Santos et al., 2019).

Em vista do exposto, é considerável realçar que dois estudos apresentaram respostas peculiares no tocante à variação do FSH (Recio et al., 2005; Blanco-Munõz et al., 2010). Recio et al. (2005) mostram que ocorre ampliação dos níveis de FSH em trabalhadores rurais, nos períodos de maior exposição, quando comparados com os níveis observados nos períodos de baixa/média exposição para os organofosforados em geral. Entretanto, especificamente para os metabólitos dimetilfosforotiato (DMTP) e dimetilfosforoditiao (DMDTP), encontrou-se associação negativa. Blanco-Munõz et al. (2010), por sua vez, observaram que trabalhadores rurais obtiveram diminuição nas taxas de FSH na alta exposição aos agrotóxicos e, com o decorrer de mais anos trabalhados, sucedeu-se um aumento destes valores.

Um total de 15 trabalhos, dentre os selecionados, investigaram a variação dos níveis de LH em

populações expostas a agrotóxicos. Destes, 8 observaram variações significativas dos níveis hormonais desses indivíduos. Sob essa ótica, Cremonese et al. (2017), Freire et al. (2013), Yucra et al. (2006), Recio et al. (2005) e Blanco-Mun˜oz et al. (2010) sugerem a existência de associação negativa entre exposição e níveis de LH. Já os autores Straube et al. (1999), Miranda- Contreras et al. (2013) e Santos et al. (2019) apontam uma associação positiva entre tal hormônio e exposição a essas substâncias. Todavia, noutros estudos, não ocorreram relatos de alterações importantes nos níveis de LH nas populações estudadas (Abell; Ernst & Bonde, 2000; Kamijima et al., 2004; Hernández; Carrillo & García, 2009; Manfo et al., 2010; Aguilar-Gardu˜no et al., 2012; Celik-Ozenci, et al., 2012; Bornman et al., 2017).

Cabe ponderar que a análise do LH trava uma discussão peculiar para alguns estudos (Khan et al., 2013; Cremonese, 2014; Bapayeva et al., 2018). Nessa perspectiva, Cremonese (2014) mostrou que a exposição a vários metabólitos dos organofosforados aumenta os níveis do LH. Não obstante, na exposição de vários tipos de pesticidas simultaneamente, encontrou-se uma associação negativa desse hormônio com as variáveis: trabalhar mais anos, ter alto contato, maior tempo e frequência de aplicação dos agrotóxicos. Bapayeva et al. (2018) encontraram dois achados divergentes em uma análise geral da comparação entre adolescentes expostas (n=253) aos organoclorados e grupo controle não exposto (n=271): constataram que os níveis de LH diminuíram na exposição paralela a vários tipos de substâncias, no entanto, para os indivíduos expostos somente ao Lindano, Dieldrin, DDT e Endrin essas taxas não sofreram alterações significativas.

Khan et al. (2013), por sua vez, encontraram resultados interessantes a serem deliberados sobre o LH. Esses autores recrutaram 88 agricultores (42 aplicadores de agrotóxicos e 46 coletores de algodão) e relacionaram os níveis hormonais ao do grupo controle não exposto. Acresce que, a amostragem sanguínea foi coletada em épocas de alta pulverização e pico de colheitas, somado a isso os níveis de LH foram significativamente altos em aplicadores. Em contrapartida, os catadores de algodão não demonstraram alterações significativas no LH. Esses achados sugerem que o tipo de exposição, considerando a atividade desenvolvida, é um fator a ser ponderado no planejamento de estudos envolvendo as alterações androgênicas desencadeadas pelo uso de pesticidas.

Num olhar complementar ao foco do presente trabalho, considerando os modelos animais, estudos em cobaias também encontram dificuldade em delimitar tais alterações, pois Smallridge et al. (1991) observaram uma diminuição nos níveis de LH em camundongos expostos a doses elevadas de diisopropil fluorofosfato, em contrapartida Rawlings et al. (1998) relataram relação negativa do LH a exposição do organofosforado dimetoato em ovelhas expostas.

Em outra vertente, é possível observar que poucos estudos foram direcionados à mensuração da

prolactina. As pesquisas realizadas por Straube et al. (1999), Recio et al. (2005) Hernández, Carrillo e Garcíac (2009) e Miranda- Contreras et al. (2013) não encontraram alterações significativas nas dosagens desses hormônios. Por outro lado, Aguilar-Garduño et al. (2012) mostraram que as médias de prolactina foram maiores no período chuvoso (período de grande uso de pesticidas) quando comparadas a estação seca, onde ocorre menor aplicação dessas substâncias. Contraposto a isso, achados de Khan et al. (2013) mostram redução significativa desse hormônio em agricultores expostos.

Alguns estudos mostram particularidades entre associações negativas e positivas desse hormônio (Cremonese, 2014; Cremonese et al., 2017). Cremonese et al. (2017) sugerem que a exposição aguda contribui para o aumento dos níveis de prolactina, enquanto a exposição crônica diminuiria. Assim, Cremonese (2014) concluiu que o grupo exposto a vários tipos de agrotóxicos apresentou menores níveis de prolactina em comparação ao grupo não exposto, na medida que isso se intensificou no grupo com maior tempo de trabalho. Outro aspecto relevante desse estudo é que o grupo de mulheres expostas nos últimos 3 meses também apresentou menores índices desse hormônio. Contudo, foi encontrada uma associação positiva com a exposição aos organofosforados. Estudos com cobaias também apresentam achados conflitantes, a exemplo cita-se estudo onde a exposição ao diisopropil fluorofosfato diminuiu os níveis de prolactina (Smallridge et al., 1991), enquanto a exposição ao quinalfos provocou o inverso (Sarkar et al., 2000).

Assim como a prolactina, somente 08 estudos tiveram como escopo o hormônio estradiol. Na dosagem desse hormônio, percebeu-se uma predominância pouco significativa dos estudos que mostram que a exposição a pesticidas não altera esses valores (Recio et al., 2005; Yucra et al., 2006; Freire et al., 2013; Santos et al., 2019). Num contraponto a esses achados, Aguilar-Garduño et al. (2012) e Bornman et al. (2017) apontam relação positiva, enquanto, Bapayeva et al. (2018), no que lhe concerne, indicam relação negativa dos níveis do estradiol entre os grupos estudados. Straube et al. (1999) encontram resultados antagônicos nas amostras coletadas em 1996 e 1997. No primeiro ano, o estradiol diminuiu continuamente durante e após a exposição a agrotóxico, no ano seguinte, comparando o grupo exposto ao controle, não foram vistas mudanças estatisticamente significativas.

Manfo et al. (2010) e Bornman et al. (2017) não encontraram discrepâncias nos níveis do SHBG entre os grupos exposto e não exposto aos agrotóxicos. Por outro lado, Abell, Ernst e Bonde (2000) e Cremonese et al. (2017) apontam relação negativa em pesquisas semelhantes. É valioso aduzir que Cremonese (2014) realizou dois estudos, envolvendo esse hormônio com resultados conflitantes. No estudo 1, foram encontradas associações positivas entre os níveis do SHBG e as variáveis resultantes de um maior tempo de trabalho na agricultura e alto contato com agrotóxicos. Na medida em que, o estudo 2

mostrou uma diminuição desse hormônio, isso na comparação do grupo dos agricultores que realizava suas atividades há pelo menos seis anos com o grupo que trabalhava menos tempo (Cremonese, 2014).

Somente o artigo de Freire et al. (2013) analisou as taxas de progesterona. A amostra foi composta por 300 mulheres pertencentes a uma vila rural (estado do Rio de Janeiro, Brasil), expostas por meio de solo contaminado, água e alimentos locais, aos organoclorados que foram abandonados ao ar livre por uma determinada fábrica desde 1961. Como resultado, esses autores não encontraram nenhuma redução significativa nos níveis da progesterona associados a pesticidas OC.

Manfo et al. (2010) analisou os níveis do pró-hormônio androstenediona, sendo reconhecido como um precursor da testosterona. Participaram desse estudo 47 agricultores expostos e 37 indivíduos não expostos, compondo o grupo controle. Os agricultores apresentaram testosterona total significativamente mais baixa e nível de androstenediona mais alto em comparação ao grupo controle. É possível que esses resultados reflitam a compensação do organismo mediante a baixa quantidade de testosterona.

Considerando a predominância de estudos que apresentam associações negativas entre exposição a agrotóxicos e níveis de LH (Cremonese et al., 2017; Freire et al., 2013; Yucra et al., 2006; Recio et al., 2005; Blanco-Munõz et al., 2010) e testosterona (STRAUBE et al., 1999; ABELL; ERNST; BONDE, 2000; YUCRA et al., 2006; Aguilar-Garduño et al., 2012; Freire et al., 2013; Cremonese et al., 2014; Cremonese et al., 2017; Santos et al., 2019), acompanhada de associação positiva com FSH (Hernández; Carrillob & Garcíac, 2009; Aguilar-Garduño et al., 2012; Miranda- Contreras et al., 2013; Abbassy et al., 2014; Cremonese, 2014), é presumível a hipótese de que alterações no mecanismo fisiológico dos hormônios sexuais estejam ocorrendo nas populações estudadas. Nessa hipótese, a modulação da hipófise poderia representar uma via para explicar a redução dos níveis do LH, que por sua vez implicaria no funcionamento anormal das gônadas masculinas (testículo), especificamente as células de Leydig, resultando na diminuição da produção de testosterona, comprometendo assim as características sexuais secundárias, como já apontada em pesquisa realizada por Bapayeva et al. (2018). Seguindo esse raciocínio, tais alterações ativariam a via compensatória para maior produção de androstenediona, apontado no estudo de Manfo et al. (2010), com o objetivo de estimular a produção de mais testosterona.

Nessa perspectiva, o processo de espermatogênese pelas células de Sertoli, também seria afetado pela baixa da testosterona. Logo o comprometimento desse mecanismo de geração de espermatozoides, juntamente com a diminuição da produção de inibina (responsável pelo feedback negativo do FSH) decorrente da exposição a agrotóxico já apontado em estudos (Aguilar-Garduño et al., 2012 e Blanco-Munõz et al., 2010), poderá estimular a hipófise a produzir maior quantidade de FSH como um efeito compensatório para minimizar a falta de testosterona que prejudica o processo de espermatogênese.

Também pode ser sugerido que a menor produção da testosterona em populações expostas a agrotóxicos vem a desencadear a progressiva diminuição dos níveis de SHBG, como já foi mencionado nos estudos de Abell, Ernst e Bonde (2000) e Cremonese et al. (2017), possivelmente, como mecanismo compensatório dos níveis baixos da testosterona, já que, uma vez os hormônios estejam ligados às suas respectivas proteínas carreadoras não exercem efeitos sobre os tecidos-alvos.

Em outra vertente, pode-se sugerir que a realidade das populações rurais estudadas evidencia a dificuldade em investigar os efeitos de produtos específicos sobre os níveis hormonais, haja vista que inúmeras substâncias agrotóxicas são usadas pela população rural simultaneamente. Apesar disso, mediante a análise dos trabalhos que se voltaram para dados envolvendo o uso de organofosforados e organoclorados, podemos fazer algumas considerações. Em termos gerais, todos os estudos em que se descrevia a exposição por uso de organofosforados possuem alterações nos hormônios testosterona, FSH e LH (RECIO et al., 2005; YUCRA et al., 2006; BLANCO-MUNˆOZ et al., 2010; Aguilar-Garduˆno et al., 2012; Cremonese, 2014; Panuwet et al., 2017). Em especial, pode-se notar a associação negativa entre exposição a esse grupo de pesticidas e os níveis da testosterona e LH.

Os achados nos artigos dirigidos a análise dos compostos organoclorados, em linhas gerais, descrevem em comum uma diminuição nos níveis de FSH e LH, mediante exposição dos sujeitos pesquisados (Bapayeva et al., 2018; Freire et al., 2013).

Como já mencionado, não foi possível identificar entre os estudos analisados um delineamento preciso do mecanismo desregulatório dessas substâncias, ainda assim, é perceptível que 19 estudos mostram alterações nos níveis de pelo menos um hormônio sexual, salvo o estudo de Celik-Ozenci *et al.* (2012), realizado na região de Antália - Turquia - que não encontrou nenhuma anormalidade nesses padrões. Todavia, nota-se que a amostra é reduzida apenas a quarenta sujeitos (20 do grupo controle e 20 trabalhadores rurais), sendo mencionada como uma limitação para os achados.

Ante os dados apresentados, percebe-se a necessidade da realização de novos estudos para ampliar a discussão dos mecanismos desregulatórios nos níveis dos hormônios sexuais, para que se possa correlacionar os efeitos androgênicos específicos a cada diferente tipo de agrotóxicos.

5. CONCLUSÃO

Dentre os 20 estudos analisados na presente revisão sistemática, identificou-se a predominância de 19 trabalhos demonstrando alterações nos níveis de hormônios sexuais em indivíduos expostos a agrotóxicos. Genericamente, alterações androgênicas são encontradas nos trabalhos selecionados. Os hormônios de maior interesse entre as pesquisas foram FSH (19 estudos), seguido do LH e testosterona

(ambos em 18 estudos). Destes, a testosterona foi o hormônio que apresentou maiores variações dos resultados.

Em termos gerais, a análise dos trabalhos sugere possível tendência de associação negativa entre níveis de testosterona e LH e exposição a diversos tipos de agrotóxicos. Em contrapartida, identificamos possível associação positiva para o FSH. Ademais, sugere-se que a exposição a agrotóxicos do grupo organofosforados e organoclorados especificamente esteja associada negativamente com os níveis do LH.

A heterogênea dos estudos publicados no tocante ao padrão de exposição aos agrotóxicos pelas populações estudadas acaba por dificultar a ideia de traçar um perfil das alterações nos hormônios sexuais relacionado a produtos específicos. De fato, há uma diversidade de agrotóxicos empregados simultaneamente pelos trabalhadores rurais, desencadeando inúmeras alterações endócrinas. É justamente nesse ponto, que a literatura encontra dificuldade em comparar os achados das pesquisas. Somado a isso, o número reduzido de estudos publicados impossibilita uma análise mais aprofundada sobre esses achados.

Embora a saúde reprodutiva seja um tema de grande preocupação, resultados inconsistentes atrelados a poucos estudos publicados destacam a necessidade de maior ampliação das pesquisas científicas. Dessarte, é imprescindível que novos estudos venham a ser realizados para que haja uma melhor compreensão dos efeitos e mecanismos desses desreguladores químicos no sistema reprodutivo humano.

REFERÊNCIAS

ABBASSY, MA, MAREI, AE-SM, AL-ASHKAR, MAM, & MOSSA, A.-TH. (2014). Efeitos bioquímicos adversos de vários pesticidas em pulverizadores de campos de algodão em El- Behira Governorate, Egito. **Biomedicine & Aging Pathology**, 4 (3), 251–256. doi: 10.1016 / j.biomag.2014.04.004.

ABBASSY MA, et al. Efeitos bioquímicos adversos de vários pesticidas em pulverizadores de campos de algodão em Governadoria de El-Behira, Egito. **Biomed Aging Pathol** (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomag.2014.04.004>.

AGUILAR-GARDUÑO, C., et al., Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study. **Toxicology** (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.001>.

ABELL A, ERNST E, BONDE JP. Qualidade do sêmen e hormônios sexuais em trabalhadores de estufas. **Scand J Work Environ Health** 2000; 26 (6): 492-500.

ALMEIDA, V. E. S; FRIEDRICH, K; TYGEL, A. F; MELGAREJO, L; CARNEIRO, F. F. Uso de sementes geneticamente modificadas e agrotóxicos no Brasil: cultivando perigos. **Ciência & Saúde Coletiva**, 22(10):3333-3339, 2017.

BAPAYEVA, G., PODDIGHE, D., TERZIC, S., ZHUMADILOVA, A., KULBAYEVA, S., & TERZIC, M. (2018). Exposição a pesticidas organoclorados em adolescentes do sexo feminino: impacto potencial sobre os hormônios sexuais e os níveis de interleucina- 1. **Pesquisa Immunológica**. doi: 10.1007 / s12026-018-9049-9.

BARROS, J. A. **Uso do Herbicida Glifosato Nas Lavouras Maranhenses: uma análise fundamentada na teoria da sociedade de risco**. Tese 2017.

BIRKETT, J. W.; LESTER, J. N., 2003, Endocrine disruptors in wastewater and sludge treatment processes. **IWA Publishing**, Londres, 295p.

BLANCO-MUNOZ, J., MORALES, MM, LACASANA, M., AGUILAR-GARDUNO, C., BASSOL, S., & CEBRIAN, ME (2010). Exposição a pesticidas organofosforados e perfil de hormônios masculinos em floricultor do estado de Morelos, México. **Human Reproduction**, 25 (7), 1787-1795. doi: 10.1093 / humrep / deq082.

BORNMAN, M., DELPORT, R., FARÍAS, P., ANECK-HAHN, N., PATRICK, S., MILLAR, RP, & DE JAGER, C. (2018). Alterações nos hormônios reprodutivos masculinos em relação à exposição ambiental ao DDT. **Environment International**, 113, 281-289. doi: 10.1016 / j.envint. 2017.12.039.

BRASIL. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. **Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, [...] e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 139, n. 5, p. 1-12, 8 jan. 2002.

CELIK-OZENCI, C., TASATARGIL, A., TEKCAN, M., SATI, L., GUNGOR, E., ISBIR, M; ERLER, F. (2012). Efeito da exposição à abamectina sobre os parâmetros do sêmen indicativos de maturidade reduzida do esperma: um estudo com trabalhadores rurais em Antalya (Turquia). **Andrologia**, 44 (6), 388–395. doi: 10.1111 / j.1439-0272.2012.01297.x.

CREMONESE, C. **Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos**: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha -RS. / Cleber Cremonese. --2014. xix,225 f. : il. ; tab. ; mapas

CREMONESE, C., PICCOLI, C., PASQUALOTTO, F., CLAPAUCH, R., KOIFMAN, RJ, KOIFMAN, S., & FREIRE, C. (2017). Exposição ocupacional a agrotóxicos, níveis de hormônio reprodutivo e qualidade espermática em jovens brasileiros. **Reproductive Toxicology**, 67, 174-185. doi: 10.1016 / j.reprotox.2017.01.001.

FREIRE, C; KOIFMANA, R. J; SARCINELLI, P. N; ROSA, A. C. S.; CLAPAUCHC, R; KOIFMANA, S. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. **International Journal of Hygiene and Environmental Health** 217 (2014) 370– 378.

GABERELL, L.; HOINKES, C. Highly hazardous profits: how Syngenta makes billions by selling toxic pesticides. **Public Eye Report**, 2019.

HOSHINO ACH, PACHECO-FERREIRA H, TAGUCHI CK, TOMITA S, MIRANDA MF. A auto-percepção da saúde auditiva e vestibular de trabalhadores expostos a organofosforados. **Rev CEFAC** 2009; 11: 681 - 7.

KAMIJIMA, Michihiro; HIBI, Hatsuki; GOTOH Masahiro; TAKI, Ken-ichi; SAITO, Isao; WANG1, Hailan; ITOHARA, Seiichiro; YAMADA, Tetsuya; ICHIHARA1, Gaku; SHIBATA, Eiji; NAKAJIMA, Tamie e TAKEUCHI, Yasuhiro. A Survey of Semen Indices in Insecticide Sprayers. **J Occup Health** 2004; 46: 109–118.

KHAN, DA, AHAD, K., ANSARI, WM, & KHAN, H. (2013). Exposição a pesticidas e disfunção endócrina em trabalhadores agrícolas da safra de algodão do sul de Punjab, Paquistão. **Asia Pacific Journal of Public Health**, 25 (2), 181–191. doi: 10.1177 /1010539511417422.

KÓS, M. I., HOSHINO, A. C., ASMUS, C. I. F., MENDONÇA, R., & MEYER, A. (2013). Efeitos da exposição a agrotóxicos sobre o sistema auditivo periférico e central: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, 29(8), 1491–1506. doi:10.1590/0102- 311x00007013

MANFO, FPT, MOUNDIPA, PF, DÉCHAUD, H., TCHANA, AN, NANTIA, EA, ZABOT, M.-T., & PUGEAT, M. (2010). Efeito do uso de agropesticidas na função reprodutiva masculina: Um estudo em agricultores em Djutitsa (Camarões). **Toxicologia Ambiental**, 27 (7), 423-432. doi: 10.1002 / tox.20656.

MIRANDA-CONTRERAS, L; GÓMEZ-PÉREZ, R; ROJAS, G; CRUZ, I; BERRUETA, L; SALMEN, S; COLMENARES, M; BARRETO, S; BALZA, A; ZAVALA, L; MORALE, Y; MOLINA, Y; VALERI, L; CONTRERAS, C A.; OSUNA, J A.. Occupational Exposure to Organophosphate and Carbamate Pesticides Affects Sperm Chromatin Integrity and Reproductive Hormone Levels among Venezuelan Farm Workers. **J Occup Health** 2013; 55: 195–203.

MNIF, W., HASSINE, AI, BOUAZIZ, A., BARTEGI, A., THOMAS, O., ROIG, B., 2011. Efeito de pesticidas desreguladores endócrinos: uma revisão. **Int. J. Environ. Res. Saúde Pública** 8 (6), 2265-2303.

MOLINA, P. **Fisiologia Endócrina**. 4^a edição. AMGH EDITORA LTDA: 2014- pag. 02- 50.

NASCIMENTO, S., GÖETHEL, G., GAUER, B., SAUER, E., NARDI, J., CESTONARO, L; GARCIA, SC (2018). Exposição a produtos químicos ambientais e seu possível papel na desregulação endócrina de crianças de uma área rural. **Pesquisa Ambiental**. doi: 10.1016/ j.envres.2018.07.039.

OLIVEIRA, Noemi Pereira; MOI, Gisele Pedroso; ATANAKA-SANTOS, Marina; SILVA, Ageo Mário Candido; PIGNATI, Wanderlei Antônio. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 19(10):4123-4130, 201.

PANUWET, P., LADVA, C., BARR, DB, PRAPAMONTOL, T., MEEKER, JD, D'SOUZA, PE; ROBSON, MG (2017). Investigação de associações entre exposições a pesticidas e níveis de testosterona em agricultores tailandeses. **Arquivos de Saúde Ambiental e Ocupacional**, 73 (4), 205–218. doi: 10.1080 / 19338244.2017.1378606.

RADWAN, M., JUREWICZ, J., WIELGOMAS, B., SOBALA, W., PISKUNOWICZ, M., RADWAN, P., & HANKE, W. (2014). Qualidade do sêmen e o nível de hormônios reprodutivos após exposição ambiental aos piretróides. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, 56 (11), 1113–1119. doi: 10.1097 / jom.0000000000000297

RECIO, R., OCAMPO-GÓMEZ, G., MORÁN-MARTÍNEZ, J., BORJA-ABURTO, V., LÓPEZ-CERVANTES, M., URIBE, M; CEBRIÁN, ME (2005). A exposição a pesticidas altera os níveis de hormônios folículo-estimulantes em trabalhadores agrícolas mexicanos. **Environmental Health Perspectives**, 113 (9), 1160–1163. doi: 10.1289 / ehp.7374.

RAWLINGS, N.; COOK, S.; WALDBILLIG, D. Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-d, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. **J Toxicol Environ Health A**, v. 54, n. 1, p. 21–36, maio 1998.

SMALLRIDGE, R. C.; CARR, F. R.; FEIN, H. G. et al. Diisopropylfluorophosphate (DFP) reduces serum prolactin, thyrotropin, luteinizing hormone, and growth hormone and increases adrenocorticotropin and corticosterone in rats: involvement of dopaminergic and somatostatinergic as well as cholinergic pathways. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 108, n. 2, p. 284–295, abril 1991.

SARKAR, R.; MOHANAKUMAR, K.P.; CHOWDHURY, M. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in adult male rats. **J Reprod Fertil**, v. 118, n. 1, p. 29-38, jan. 2000.

SANTOS, R.; PICCOLI, C.; CREMONESE, C.; FREIRE, C. Thyroid and reproductive hormones in relation to pesticide use in an agricultural population in Southern Brazil. **Pesquisa Ambiental** 173 (2019) 221–23.

SADIK, O. A.; WITT, D. M., 1999, Monitoring endocrine disrupting chemicals. **Environ. Sci. Technol.**, 33: 368-374.

SILVA, M. I. G.; SIEBEL, A. M.; BUSATO, M. A. Exposição Ambiental/Ocupacional aos Agrotóxicos em Gestantes Residentes em um Município Rural. *Rev Fund Care Online*.2019. out./dez.; 11(5):1319-1325. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i5.1319-1325>. SINITOX. O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox). Informações tóxico-farmacológica. Riode Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://sinitox.icict.fiocruz.br/>>. Acesso em 01 de agos. 2020.

STRAUBE, Evamarie; STRAUBE, Wolfgang; KRU"GER, Egon; BRADATSCH, Matthias; JACOB-MEISEL, Margitta; ROSE, Hans-Joachim. Disruption of male sex hormones with regard to pesticides: pathophysiological and regulatory aspects. **Toxicology Letters** 107 (1999) 225–231.

US. EPA, 1997; Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis, U.S. Environmental Protection Agency, **Report No.** EPA/630/R- 96/012, Washington D. C, 1997.

WARNER, GR, MOURIKES, VE, NEFF, AM, BREHM, E., Falhas, JA, **Mecanismos de ação de agroquímicos agindo como desreguladores endócrinos, Molecular e Celular Endocrinologia** (2020), <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110680>.

YUCRA, S. et. al. Dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus in applicators of agricultural pesticides in Majes - Arequipa (Peru). **J Occup Med Toxicol**, v. 12, n. 4, p. 355- 361, out./dez. 2006.

YE L, SU Z-J, GE R-S. 2011. Inhibitors of testosterone biosynthetic and metabolic activationn enzymes. *Molecules* 16:9983-10001. 26,27.

ZAREMBA J, Watanabe P. **30% dos ingredientes de agrotóxicos liberados neste ano são barrados na UE**. Folha São Paulo, 2019.

ZITZMANN M, NIESCHLAG E. 2001. Testosterone levels in healthy men and the relation tobehavioural and physical characteristics: Facts and constructs. **Eur J Endocrinol** 144.

ANEXO C

CAPÍTULO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA EDITORA ATENA

DECLARAÇÃO DE ACEITE

A Atena Editora, especializada na publicação de livros e coletâneas de artigos científicos em todas as áreas do conhecimento, com sede na cidade de Ponta Grossa-PR, declara que após avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta editora, o artigo intitulado " AGROTÓXICOS INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE: UMA ABORDAGEM ASSISTENCIAL À SAÚDE" de autoria de "JACIARA PINHEIRO DE SOUZA", foi aprovado e encontra-se no prelo para publicação no livro eletrônico "Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana 9" a ser divulgado em fevereiro de 2022.

Agradeço a escolha pela Atena Editora como meio de transmitir ao público científico e acadêmico o trabalho e parabenizo os autores pelo aceite de publicação.

Reitero protestos de mais elevada estima e consideração.

PONTA GROSSA, 24 de janeiro de 2022.

Prof.^a Dr.^a Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Chefe
ATENA EDITORA

PREFIXO EDITORIAL DOI 10.22533
PREFIXO EDITORIAL ISBN 93243
Certificado digitalmente por Atena Edição de Livros

Rua Jacob Nadal, 57, Jardim
Carvalho
PONTA GROSSA - PR - CEP:
84016-220

(42) 3323-5493
(42) 99955-2866
www.atenaeditora.com.br

Atena
Editora

AGROTÓXICOS INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE: uma abordagem

assistencial à saúde

Jaciara Pinheiro de Souza

Universidade do Estado da Bahia, Brasil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-974X>
E-mail: jacipinheirosouza@hotmail.com

Murilo de Jesus Porto

Universidade do Estado da Bahia, Brasil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2339-8173>
E-mail: murilo.porto@hotmail.com

Ana Flávia Souto Figueiredo Nepomuceno

Universidade Federal da Bahia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3489-0959>
E-mail: anaflaviafigueiredo@outlook.com

Liz Oliveira dos Santos

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2064-2097>
E-mail: liz@ufrb.edu.br

Allan Jhony Almeida dos Santos

Universidade Católica, Brasil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6075-1656>
E-mail: allanjhony1235@gmail.com

Maria de Fátima Santana de Souza Guerra

Centro Universitário UniAges, Brasil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-8230>
E-mail: marinaide10@gmail.com

André Lacerda Braga Teles

Universidade do Estado da Bahia, Brasil
ORCID: [0000-0001-7884-2177](https://orcid.org/0000-0001-7884-2177)
E-mail: alteles@uneb.br

RESUMO: Os agrotóxicos das classes inibidores da acetilcolinesterase estão envolvidos em inúmeras intoxicações acidentais e/ou provocadas. Isso implica na necessidade dos profissionais de saúde em conhecer amplamente a abordagem assistencial desenvolvidas durante o atendimento dos casos de intoxicação desse gênero, bem como aspectos relacionado à sua toxicidade e fisiopatologia. Importante é ressaltar que existem várias publicações literárias com abordagem sobre toxicidade, diagnósticos, tratamentos, sinais e sintomas envolvendo as intoxicações por inibidores da acetilcolinesterase. Entretanto, nota-se que essas informações, no geral, encontram-se fragmentadas, em outras palavras, raramente uma única publicação faz um levantamento de dados que sirva de suporte necessário e cabível aos profissionais de saúde durante um atendimento emergencial ou afins. Dessarte, a produção deste capítulo tem como escopo reunir informações de artigos, livros e seus similares referente à temática, almejando facilitar e otimizar o acesso desse específico público aos conteúdos essenciais e elementares à assistência e a saúde de pacientes vítimas de intoxicações por inibidores da acetilcolinesterase.

Palavras chave: Agrotóxicos; Inibidores da Acetilcolinesterase; Assistência a saúde.

ABSTRACT: Pesticides from the acetylcholinesterase inhibitor classes are involved in numerous accidental and/or provoked poisonings. This implies the need for health professionals to fully understand the care approach developed during the care of cases of poisoning of this kind, as well as aspects related to its toxicity and pathophysiology. Importantly, there are several literary publications addressing toxicity, diagnoses, treatments, signs and symptoms involving intoxication by acetylcholinesterase inhibitors. However, it is noted that this information, in general, is fragmented, in other words, rarely a single publication does a data survey that serves as necessary and appropriate support to health professionals during emergency care or similar. Thus, the production of this chapter aims to gather information from articles, books and the like related to the subject, aiming to facilitate and optimize the access of this specific audience to essential and elementary contents to the care and health of patients who are victims of poisoning by acetylcholinesterase inhibitors .

Keywords: Pesticides; Acetylcholinesterase Inhibitors; Health care.

INTRODUÇÃO

Agrotóxicos são substâncias químicas destinadas, principalmente, a utilização na agricultura, tendo como finalidade combater as pragas e, conseqüentemente, aumentar a produtividade das plantações (ANTUNES, 2015). Através dos benefícios agrícolas prometidos, o modelo do setor agropecuário cresceu consideravelmente nos últimos anos, fato que tornou o Brasil o maior consumidor mundial de agrotóxicos (BRASIL, 2017).

Arelado a isso, segundo dados do Sistema de Informações Tóxico Farmacológicas – SINAN, entre os anos 2010 a 2020, foram notificados 46.992 casos de intoxicações causados por agrotóxicos, dos quais 52,34% não estariam vinculados à exposição ocupacional. Embora tais dados sistemáticos não mostrem com precisão a gravidade do problema mencionado, que é decorrente das subnotificações dificuldade de acesso às unidades e outros empecilhos, nota-se uma alta incidência de casos se comparados a outros países (MAIA et al., 2018; MS, 2012; SILVA et al., 2005).

Cabe ressaltar que a intoxicação aguda por agrotóxicos inibidores da acetilcolinesterase tem sido um problema frequente nos serviços emergenciais de saúde em grandes hospitais, seja por tentativa de suicídio ou mesmo por ingestão acidental em

crianças. Esse contexto demanda uma adequada preparação das equipes de saúde, de modo a torná-las capazes de identificar o tipo específico do veneno e o procedimento a ser adotado para tratamento da intoxicação (DA SILVA, 2015).

Em vista disso, o intuito deste capítulo é justamente reunir informações acerca de aspectos relacionados a intoxicação por essa classe de agrotóxicos, abordando aspectos desde a fisiologia do sistema colinérgico, fisiopatologia da intoxicação por esses agentes, manifestações clínicas das intoxicações aguda e crônica, condutas para diagnóstico e tratamento, até exames laboratoriais complementares. Espera-se, dessa forma, facilitar e otimizar o acesso dos profissionais de saúde aos conteúdos essenciais e elementares que possibilitem uma melhor assistência à saúde de pacientes vítimas de intoxicações por agrotóxicos inibidores da acetilcolinesterase.

FISIOLOGIA DAS ENZIMAS COLINESTERASES

A acetilcolinesterase (AChE) é uma enzima responsável pelo processo de degradação do neurotransmissor acetilcolina (ACh), presente nas sinapses nervosas, permitindo que o neurônio retome à sua condição de repouso após ser ativado (COLOVIC *et al.*, 2013; BERNE; LEVY, 2018; ARAUJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

A acetilcolina é um neurotransmissor responsável por ativar as sinapses colinérgicas que estão amplamente distribuídas no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), sendo importante para o funcionamento de diversas funções do nosso corpo (HALL; GUYTON, 2017; NERILO *et al.*, 2014). Esse neurotransmissor é sintetizado a partir da associação entre a acetilcoenzima e a colina, em seguida ficará retido em vesículas citoplasmáticas até que ocorra a sua liberação na fenda sináptica e posterior ligação com os receptores do neurônio seguinte, para fornecer a resposta referente ao estímulo específico (HALL; GUYTON, 2017).

A liberação da acetilcolina nas fendas sinápticas permitirá sua ligação aos receptores pré e pós-sinápticos, classificados como nicotínicos e muscarínicos (BERTÉ, 2009; SILVA; *et al.*, 2002; FONSECA, 2011). Cabe realçar que a ACh apresenta uma característica singular de flexibilidade, uma vez que pode diversificar sua estrutura química em conformidade com o sítio de interação do receptor (XIA, WANG, 2012).

Os receptores colinérgicos nicotínicos, a exemplo dos ionotrópicos, têm como agonista a nicotina e são constituídos por cinco subunidades proteicas: α , β , γ , δ e ϵ .

Estes receptores estão presentes em gânglios autonômicos e junções neuromusculares (FIELDS *et al.*, 2017; MILLAR; GOTTI, 2009).

Já os receptores muscarínicos, como os metabotrópicos, são acoplados a proteínas G, têm como agonista a muscarina e encontram-se no músculo liso, coração e glândulas exócrinas. Além disso, possuem cinco tipos de subunidades: M1; M2; M3; M4; M5 (SANABRIA-CASTRO; ALVARADO-ECHEVERRÍA; MONGE- BONILLA, 2017; BERNE; LEVY, 2018; ALTENHOFEN *et al.*, 2017).

A homeostase das vias colinérgicas é realizada através da atuação da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável por hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (ACh) em ácido acético e colina na fenda sináptica colinérgica, cessando, dessa forma, o estímulo. Denominada de colinesterase verdadeira ou colinesterase eritrocitária, a AChE é produzida nas hemácias, tecidos nervosos e músculos estriados. O seu transporte, por sua vez, é feito pelos glóbulos vermelhos, possui uma meia-vida de cerca de três meses e desempenha maior papel na clivagem da acetilcolina nas fendas sinápticas (CÂMARA *et al.*, 2012).

A AChE, quando bloqueada, é incapaz de catalisar a ACh, deixando-a disponível por um maior período na fenda sináptica, circunstância essa que potencializa a transmissão colinérgica (TAYLOR, 2006). A atividade da AChE poderá permanecer diminuída até noventa dias após o último contato com um inibidor irreversível, já que apresenta uma menor taxa de renovação sanguínea, sendo considerada um biomarcador para exposições tardias (RIBEIRO; MELLA, 2007).

Vale pôr em evidência que existe outra enzima colinesterase, trata-se da pseudocolinesterase, também chamada de butirilcolinesterase (BuChE). Tal enzima é responsável por hidrolisar diversos ésteres de colina, desde a acetilcolina até a heptanoilcolina, todavia, com maior eficiência na hidrólise da butirilcolina (SOUZA, 2017; CÂMARA *et al.*, 2012). A BuChE está presente em vários sítios, como fígado, plasma, pâncreas, intestino delgado e em menor concentração no SNC e SNP, circulando no plasma do sangue. Ao contrário da AChE, possui uma taxa de renovação de uma semana e, por essa razão, a atividade da BuChE é utilizada como marcador biológico de exposição aguda por agrotóxicos com ação sobre a enzima (CÂMARA *et al.*, 2012).

Essas duas enzimas modulam importantes funções do sistema colinérgico na neurotransmissão de impulsos nervosos com ação central e periférica (MESULAM *et al.*,

2002). Entretanto, um dos efeitos tóxicos de alguns agrotóxicos, especialmente das classes dos carbamatos e organofosforados, é inibir a ação dessas enzimas, o que resulta na elevação dos níveis de acetilcolina e butirilcolina no organismo e, conseqüentemente, desencadeia disfunções nervosas (HALL; GUYTON, 2017; NERILO *et al.*, 2014).

Os organofosforados e os carbamatos são utilizados na agricultura e pecuária, com a finalidade de controlar e combater as pragas (inseticidas, fungicidas, acaricidas e nematocidas), e se estendem para o uso domiciliar como inseticida (AMARAL, 1998; GOODMAN, 1991). Essa facilidade e diversidade de aplicações faz com que se tornem agentes frequentemente envolvidos em intoxicações colinérgicas (FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001; DA SILVA, 2015).

FISIOPATOLOGIA DA INTOXICAÇÃO POR AGROTÓXICOS INIBIDORES DA COLINESTERASE

Os agrotóxicos inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) são substâncias que inibem a ação da enzima colinesterase no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), sendo esta a causa da alta toxicidade destes compostos (GEORGIADIS *et al.*, 2018; INÁCIO, 2011; ROBERTS; REIGART, 2013; DINDAR *et al.*, 2010).

Essa inativação converge na elevação dos níveis de acetilcolina das fendas sinápticas (figura 4) e, conseqüentemente, hiperestimulação dos receptores nicotínicos e muscarínicos, característicos da síndrome colinérgica. Em resumo, pode-se dizer que diante de um quadro de intoxicação colinérgica, os sinais e sintomas são sugestivos de excitação dos receptores nicotínicos, muscarínicos e do sistema nervoso central (SILVA, 2015).

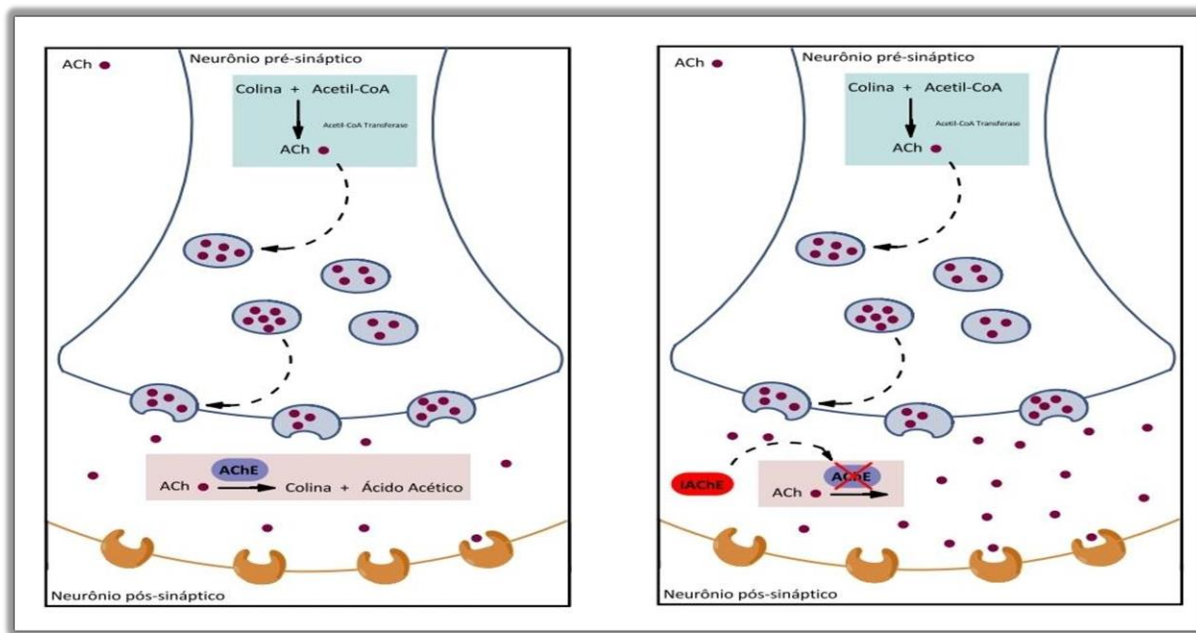


Figura 1. Sinapse colinérgica na ausência e a na presença de um IACH

Fonte: ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016.

Entre as diversas classes de agrotóxicos, os inibidores da colinesterase, os organofosforados e os carbamatos, são apontados na literatura como principais grupos, os quais destacam-se pelo mecanismo sistêmico de interferência na transmissão do sinal neuromuscular (GEORGIADIS *et al.*, 2018).

Não seria despendendo dizer que, há uma importante distinção entre o mecanismo de ação desses dois compostos, especificamente, no tocante a natureza da ligação à AChE. Dito isso, é possível afirmar que os organofosforados estão ligados de maneira irreversível a essa enzima. Em contrapartida, os carbamatos estão ligados de maneira reversível, pelo fato de sofrerem hidrólise espontânea *in vivo* em cerca de 12 a 48 horas (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITERÓI, 2000). Portanto, fica nítido que os pesticidas do grupo carbamato não provocam sinais e sintomas tardios sugestivos de intoxicação colinérgica, de maneira que raramente serão responsáveis por sintomatologia desencadeada 24-48 horas pós exposição (SILBERMAN; TAYLOR, 2021).

Os inseticidas organofosforados (OPs) foram lançados no mercado na década de 70 visando substituir os inseticidas da classe dos organoclorados, os quais possuíam alta persistência ambiental (BRASIL, 1997). No Brasil, os OPs mais comercializados seriam: clorpirifós, diclorvós, metamidofós, parationa metílica, fosmete, forate, triclorfom, carbofurano, monocrotofós e acefato (CARNEIRO *et al.*, 2015). Exemplos desse grupo

de agrotóxicos foram classificados como altamente tóxicos, sendo seu uso restrito em alguns países, como o clorpirifós, ou até mesmo banidos, como o parathion (ROBERTS; REIGART, 2013). Enquanto isso, compostos carbamatos são comercializados no Brasil sob os nomes genéricos de: aldicarb, propoxur, landrin, mexacarbato, metacalmato, aminocarb, carbaril, carbofuran e metiocarb, sendo inseticidas derivados do ácido carbâmico (SILBERMAN; TAYLOR, 2021).

Toxicocinética de agrotóxicos da classe de inibidores da colinesterase

Os agrotóxicos organofosforados possuem alto poder de absorção cutânea e respiratória, explícita em exposições ocupacionais, além de serem também absorvidos na via oral pela população em geral, através de água e alimentos contaminados. Eles apresentam alta lipossolubilidade e baixa capacidade de bioacumulação, ficando retidos em altas concentrações nos tecidos do sistema nervoso central (SNC), do fígado e dos rins (BARTH; BIAZHON, 2010). Nos seres humanos, o processo de biotransformação é acelerado, sendo sua inativação poderá ocorrer por modificações bioquímicas na estrutura de suas moléculas, ou até mesmo pela ligação a certos sítios no organismo. A sua excreção é realizada, principalmente, da urina em poucos dias, sendo onde a maioria dos organofosforado geram dialquilfosfatos (DAPs) como produtos terminais (ATSDR, 2014; KOUREAS et al., 2012).

Os agrotóxicos carbamatos são absorvidos pelas vias oral, respiratória e cutânea. Importante ponderar que, o composto químico “aldicarb”, conhecido popularmente como chumbinho, é bem absorvido no trato gastrointestinal, sendo ele o maior produto do grupo carbamato utilizado nas tentativas de suicídios. Contudo, a via dérmica é a mais comum nas intoxicações ocupacionais, seguida da via respiratória (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITERÓI, 2000). Eles são considerados hidrossolúveis e pouco lipossolúveis, e sua biotransformação ocorre através de várias vias, sendo citadas como principais as reações de hidrólise e hidroxilação dos grupamentos n-metil e do anel aromático. A excreção ocorre, grande parte das vezes, pela urina e fezes, sendo que na intoxicação por Aldicarb cerca de 30% é excretado conjugado pela bile, o que prolonga a sintomatologia (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITERÓI, 2000; BIELAWSKI et al., 2005).

Manifestações clínicas das intoxicações por inseticidas inibidores da colinesterase

A literatura mostra que as manifestações agudas originadas pela exposição a carbamatos e organosfosforados (OPs) podem ser identificadas, uma vez que há delineamento preciso de um quadro colinérgico variável de acordo com a via, gravidade, magnitude, duração de exposição e velocidade de instalação, além da estrutura química do composto (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003 apud em RIBEIRO; MELLA, 2007; FILHO; CAMPOLINA, 2001; GOODMAN, 1991 apud ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

É possível assegurar que, diante de um quadro de intoxicação colinérgica, os sinais e sintomas são sugestivos de hiperestimulação do sistema nervoso periférico autônomo (parassimpático-receptores muscarínicos; simpático- receptores nicotínicos) e somático (receptores nicotínicos), além do SNC (COLLARES, 2010; SILVA, 2015; BERTÉ, 2009; SILVA; et al, 2002; FONSECA, 2011).

O quadro mais característico dessa intoxicação seria exatamente o acometimento do sistema parassimpático, através da excitação dos receptores muscarínicos. As manifestações presentes seriam, principalmente através de: miose, sudorese, sialorréia, cólicas abdominais, diarreia, náuseas, vômitos, incontinência urinária, broncoespasmo, hipersecreção brônquica, bradicardia e hipotensão (COLLARES, 2010; AMARAL, 1998; FILHO; CAMPOLINA, 2001; GOLDFRANK'S, 1998 apud ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

As manifestações clínicas do sistema nervoso somático também seriam comumente associadas a essa intoxicação. Assim, nota-se que a hiperestimulação dos receptores nicotínicos se apresenta através de fasciculações, tremores e fraqueza muscular, câimbras e, em casos mais severos, pode vir a ocorrer paralisia muscular. Esses mesmos receptores ativam, raramente, as vias simpáticas e, através disso, manifestações clínicas opostas ao parassimpático poderão ser notadas (midríase, taquicardia, hipertensão e broncodilatação) (COLLARES, 2010; AMARAL, 1998; FILHO; CAMPOLINA, 2001; GOLDFRANK'S, 1998 apud ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

O acometimento do SNC pelos IChE pode estar associado ao quadro de: inquietação, ansiedade, sonolência, cefaleia, confusão mental, convulsões, depressão do centro respiratório e coma (COLLARES, 2010; AMARAL, 1998; FILHO; CAMPOLINA,

2001; GOLDFRANK'S, 1998 apud ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016). Vale ressaltar que, a exposição aguda a alguns IChE poderá culminar na ocorrência de manifestação neurotóxica tardia (ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

Tabela 1- Classificação da gravidade da intoxicação por IChE de acordo com o quadro clínico.

1- Leve	Tontura, mal estar, náusea, fraqueza muscular discreta, cólicas abdominais em diarreia.
2- Moderada	Síndrome muscarínica franca e/ou sinais de estimulação nicotínica: tremores, fasciculações, fraqueza muscular e/ou alterações do SNC: ansiedade, confusão mental ou letargia e sonolência.
3- Grave	Síndrome muscarínica franca e/ou insuficiência respiratória, fraqueza muscular, fasciculações, coma, convulsões.

Fonte: AMARAL, 1998 citado por ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016.

Importante é citar que, dentre as manifestações tardias advindas da exposição a organofosforados, a “Síndrome Intermediária” é destacada por caracterizar-se em uma sequência de sinais neurológicos que surgem cerca de 24 a 96 horas após a crise de intoxicação aguda, ocasionando, no geral, a falência respiratória. Além disso, a “Neurotóxica Tardia” ou “Polineuropatia Retardada” também é encontrada na exposição desse tipo de agrotóxico, sendo relacionada à inibição da enzima esterase alvo neuropática, culminando em uma neuropatia sensitivo-motora que se manifesta através de sinais e sintomas como formigamento, fraqueza e ataxia dos membros inferiores (CALDAS, 2000)

Diferentemente da exposição aguda, a exposição crônica ocorre através do contato frequente aos agentes tóxicos, durante longos períodos de tempo, apresentando manifestações clínicas inespecíficas nutridas de uma diversidade de alterações biológicas nem sempre identificadas. Na maioria das vezes, envolve mais de uma substância no quadro, o que dificulta muito o seu diagnóstico (BRASIL, 2014; SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003 apud RIBEIRO; MELLA, 2007).

DIAGNÓSTICO DAS INTOXICAÇÕES POR INIBIDORES DA COLINESTERASE

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico toma por base as manifestações clássicas que caracterizam a síndrome colinérgica, aliadas a uma anamnese completa que possa permitir a investigação detalhada sobre: identificação da substância tóxica, a via de exposição e o tempo decorrido desde a exposição até a assistência, além de estimar a dose absorvida. Dessa maneira, pode-se dizer que o levantamento de informações minuciosas e direcionadas promove a agilidade no atendimento inicial, decisões terapêuticas eficazes e, por conseguinte, um melhor prognóstico (MS, 2018; ROBERTS; REIGART, 2013).

Diagnóstico Laboratorial

A dosagem da atividade enzimática da colinesterase plasmática (BuChE) e eritrocitária (AChE) é utilizada como avaliação laboratorial específica para os casos de exposições aos agrotóxicos (ZANINI, 1996 apud SCHMITZ, 2003).

De acordo com Cocker (2002), é considerado um indicativo de exposição aos IACHE a redução de pelo menos 15% dos valores de colinesterase sanguínea com relação aos níveis normais de atividade enzimática. Entretanto, nas exposições ocupacionais, segundo a NR 07-Programa De Controle Médico De Saúde Ocupacional, diminuições das atividades enzimáticas em 30% (acetilcolinesterase) e 50 % (burilcolinesterase) em relação aos respectivos valores pré-exposição, representam os limites de tolerância a partir do qual se consideram níveis anormais.

Sugere-se que uma redução entre 50% a 60% da atividade enzimática da AChE provoque quadro sintomatológico de cefaleia, tonturas, náuseas e fraqueza, e, na medida que essa inibição se intensifica, de 60% a 90%, poderão ocorrer vômitos, diarreia, sudorese e tremores musculares. O risco de iminência de morte, por insuficiência respiratória ou cardíaca, encontra-se em casos com inibição de 90% a 100% (LIONETTO et al., 2013).

A respeito da BChE, verifica-se que a redução da atividade enzimática, em torno de 50% a 60%, é um indicativo de intoxicação leve, e sua intensificação no percentual de 60% a 90% resulta numa intoxicação moderada caracteriza por fraqueza ou, até mesmo, incapacidade de locomoção. Em casos mais graves, redução acima de 90%, pode originar quadro de estado de inconsciência com intensa miose, edema pulmonar,

convulsões e óbito por parada respiratória (STEFANIDOU; ATHANASELIS; SPILIOPOULOU, 2009).

Importante é realçar que, a atividade da AChE poderá permanecer diminuída até, no máximo, noventa dias após o último contato com um inibidor da colinesterase, dado que, apresenta uma menor taxa de renovação sanguínea, sendo considerado um biomarcador para exposições tardias (RIBEIRO; MELLA, 2007). Por outro lado, a BChE possui uma meia-vida de uma semana, o que caracteriza uma exposição aguda por agrotóxicos (CÂMARA *et al.*, 2012).

Diagnóstico através de exames gerais

Sabe-se que a intoxicação por inibidores da colinesterase altera diversos parâmetros fisiológicos humanos, de modo que realizar exames adicionais, embora não seja essencial para o diagnóstico do quadro colinérgico por agrotóxico, torna-se importante, tendo em vista a necessidade em traçar um perfil clínico ao longo da evolução do quadro do paciente (MATERIAL TÉCNICO- INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018).

A solicitação dos exames gerais é comumente procedida da avaliação clínica e a vivência prática da equipe responsável pelo atendimento inicial, verificando-se na literatura os seguintes exames: hemograma; ionograma (eletrólitos); gasometria; glicemia; marcadores de função hepática; marcadores de função cardíaca; lipidograma; amilase sérica; fatores de coagulação; eletrocardiograma; radiografia do tórax (SHADNIA *et al.*, 2009; SUN; YOON; LEE, 2015; SAADEH *et al.*, 1997; DUBEY; YADAV; KAWRE, 2016).

Em consonância com Manyilizu *et al.* (2016) é possível notar, no hemograma, que o volume corpuscular médio dos glóbulos vermelhos e os valores de hematócrito foram significativamente menores em grupos expostos a vários tipos de agrotóxicos, tendo como principais os organofosforados e carbamatos. Ainda de acordo com esse estudo, houve concentrações médias mais elevadas de enzimas hepáticas, como fosfatase alcalina, soro alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.

Alguns estudos demonstram a elevação provisória e acentuada dos níveis glicêmicos (hiperglicemia) até 5 (cinco) vezes superior aos valores habituais (CALDAS, 200; LEE; WU; CHANG, 1998). Esses mesmos autores também sugerem que a exposição pode promover o aumento de três ou mais vezes superiores os níveis da

amilase sanguínea, decorrente de alterações fisiológicas do pâncreas.

Alterações na coagulação sanguínea relacionadas ao aumento na agregação plaquetária e consumo de fator VII também são descritas (CALDAS, 2000).

Percebe-se, também, o emprego do lipidograma quando estudos sugerem que o perfil lipídico é alterado em indivíduos com maior contato aos agrotóxicos (CREMONESE, 2014; HERNÁNDEZ et al., 2006).

De acordo com Collares (2010), na síndrome colinérgica ocorre grande perda de fluídos corporais, isso seria algo sugestivo para desencadear o desequilíbrio de eletrólitos como a hiperpotassemia. Logo, o ionograma se faz importante nessa avaliação (MATERIAL TÉCNICO- INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018).

Marcadores de função cardíaca, por vezes, apresentam alterações avaliadas nas primeiras horas após a exposição (SAADEH et al., 1997). Em alguns casos, o eletrocardiograma detecta arritmias cardíacas (fibrilação atrial e ventricular) até 72 horas após a intoxicação (CALDAS, 2000; LEE; WU; CHANG, 1998).

A solicitação da radiografia de tórax é relevante nesses casos, como menciona Collares (2010), há uma hipersecreção brônquica na intoxicação de inibidores da colinesterase, o que dificulta a troca gasosa. Além desse exame, a gasometria arterial também permitirá avaliar a função pulmonar (MATERIAL TÉCNICO- INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018).

Dessarte, o diagnóstico de intoxicação por agrotóxico inibidores da colinesterase realizado a partir da clínica do paciente, coadjuvante com exames laboratórios específicos e exames gerais, concederá subsídio a equipe de saúde para prosseguir o tratamento medicamentoso e estratégias de desintoxicações que visem a reversão do quadro clínico e a recuperação do paciente.

TRATAMENTO

O tratamento das intoxicações agudas decorrente da exposição aos IChE será estabelecido conforme a severidade do quadro clínico manifestado pelo paciente. Para os casos de intoxicações mais leves, como também nos mais graves, preconiza-se a descontaminação, administração de antídotos - quando necessário - e o acompanhamento do caso clínico pela vigilância em saúde, principalmente, quando se tratar de exposição ocupacional ou referente à tentativa de suicídio. Para intoxicações

graves, são ainda adicionadas outras abordagens assistências (DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNOSTICO E TRATAMENTO DE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS, 2018; MATERIAL TÉCNICO - INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018).

O Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox), em razão de possuir profissionais especializados na área toxicológica, em regra, é consultado para dar um melhor direcionamento sobre o tratamento inicial (DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNOSTICO E TRATAMENTO DE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS, 2018).

As situações que oferecem risco iminente à vida necessitam de tratamento simultâneo à descontaminação do paciente, assim ocorrerá a limitação da exposição e diminuição da absorção dos compostos tóxicos (MATERIAL TÉCNICO- INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018). Nesse atendimento inicial, é priorizada a manutenção da vida e estabilização do paciente através de medidas de suporte básico e, caso seja necessário, ocorre a administração do antídoto específico, juntamente ao controle das convulsões através da administração de benzodiazepínicos e utilização de estratégias de descontaminação (FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001).

De acordo com a via de exposição, a descontaminação poderá ser: inalatória–respiratória; cutâneo-mucosa; ocular; gastrointestinal. Uma vez que a intoxicação a agrotóxico poderá levar à depressão do SNC e está contraindicada a indução de vômitos. Vale ressaltar que, é necessário a paramentação da equipe de saúde por meio do uso de equipamentos de proteção individual (EPI) na assistência inicial desse paciente (FIHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001; DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNOSTICO E TRATAMENTO DE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS, 2018; MATERIAL TÉCNICO - INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS, 2018).

O tratamento medicamentoso é específico e altamente eficaz na intoxicação por IACHÉ. Em consonância com as Diretrizes Brasileiras para Diagnostico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos (2018) há quatro intervenções consideráveis: antidototerapia com atropina; antidototerapia com oximas; terapia com benzodiazepínicos; terapia com sulfato de magnésio.

Os profissionais de saúde dispõem de dois antídotos imprescindíveis - além de outros recursos necessários para o tratamento dos casos de intoxicação por IACHÉ - que

seriam a atropina, responsável pela reversão da atividade colinesterásica, e os fármacos da classe das oximas, capazes de reativar a AChE inibida (ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016; DINDAR et al., 2010).

A atropina é antagonista competitivo da Ach nos receptores muscarínicos e exerce boa permeabilidade no sistema nervoso central (CHOWDHARY; BHATTACHARYYA; BANERJEE, 2014). Sua ação de antagonizar as ações nos sítios dos receptores muscarínicos é eficaz, principalmente, em casos que envolve a hiperestimulação das vias parassimpáticas caracterizada por quadro clínico muscarínico. A limitação desse antídoto faz com que ele dificilmente exerça qualquer ação contra a ativação neuromuscular do sistema periférico. A paralisia muscular e demais efeitos periféricos dos IACHÉ poderão ser revertidos pela pralidoxima, nos casos de intoxicação por organofosforados (GOODMAN, 1993, apud SCHMITZ, 2003).

Nas intoxicações por organofosforados, preconiza-se a utilização o mais rápido possível (menos que 12 horas) da pralidoxima, tendo em vista que possibilita a reativação da colinesterase e favorece a eliminação desse tipo de agrotóxico (EDDLESTON et al., 2002).

Embora existam distintos tipos de fármacos da classe oximas (pralidoxima, tribedoxima e obidoxima), a pralidoxima é mais utilizada na terapêutica, tanto que no Brasil ela é fornecida pela rede do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2017). Desse modo, cabe ressaltar que as oximas são contraindicadas para os casos de intoxicação por carbamatos, pois não interagem com a acetilcolinesterase carbamilada, tampouco com a acetilcolinesterase fosforilada (ZANINI, 1996 apud SCHMITZ, 2003).

Adicionalmente, a terapia com benzodiazepínicos é instituída nos quadros de convulsões, complicações consideradas não comum em pacientes intoxicados por IACHÉ (BLAIN, 2011; EDDLESTON; CHOWDHURY, 2016).

A terapia com o sulfato de magnésio, por sua vez, é mencionada em poucos estudos que sugerem uma melhoria na função neuromuscular e diminuição da mortalidade em pacientes intoxicados por organofosforados (SINGH et al., 1998; PAJOUMAND et al., 2004). Sua ação é inibir a liberação de acetilcolina no SNC e nas sinapses periféricas do sistema nervoso autônomo - simpático e parassimpático (BLAIN, 2011; EDDLESTON; CHOWDHURY, 2016).

EDUCAÇÃO EM SAÚDE COMO ESTRATÉGIA PARA INDIVÍDUOS QUE MANIPULAM AGROTÓXICOS INIBIDORES DA CETILCOLINESTERASE

Para além da identificação dos quadros de intoxicações e do tratamento, as equipas de saúde que atendem comunidades que tenham trabalhadores que tiveram contato com algum tipo de agrotóxico, devem estar atentas à necessidade de educação em saúde continuada voltada especialmente para reduzir os riscos de intoxicações, com consequente redução da morbimortalidade associada a agrotóxicos inibidores da acetilcolinesterase (MURAKAMI, 2017).

Nesse sentido, observa-se que medidas como orientações acerca da importância da utilização de equipamentos de proteção individual em todos os processos produtivos, que envolvem a etapa de preparação e diluição das misturas, bem como a aplicação dos agrotóxicos na lavoura, e descarte das embalagens, se constituem como uma das estratégias que podem reduzir consideravelmente as intoxicações ocupacionais (SILVA, 2005), cabendo avaliar inclusive ações educativas para redução e/ou exclusão da utilização dos agrotóxicos, podendo ser incentivadas práticas ecológicas que não contaminem o homem e a natureza.

Além disso, capacitações acerca dos riscos associados à exposição a agrotóxicos são de extrema importância, visto que, diferentes estudos conduzidos no país apontaram que a maioria dos trabalhadores rurais não consideram os agrotóxicos como nocivos no dia a dia de seu exercício laboral e por isso a utilização de forma indiscriminada tem sido realizada (SOARES, 2012; CORCINO, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elaboração deste capítulo propôs a reunião de dados essenciais para assistência à saúde de pacientes vítimas de intoxicações por inibidores da acetilcolinesterase.

Nesse sentido, além da importância da compreensão dos determinantes para diagnóstico e tratamento das intoxicações, destaca-se o papel do profissional de saúde em ações educativas, orientadoras e alertadoras visando à prevenção desses eventos de intoxicação, cujos desfechos tem grande potencial lesivo.

REFERÊNCIAS

ALTENHOFEN, S et al. Tebuconazole Alters Morphological, Behavioral and Neurochemical Parameters in Larvae and Adult Zebrafish (Danio Rerio). **Chemosphere**, 2017; 180: 483-490.

ALVES, D. **Ações De Saúde A Produtores De Tabaco Expostos A Agrotóxicos: Estudo Em Um Município De Atividade Econômica Predominantemente Agrícola**. Monografia (Graduação em Bacharel em Enfermagem), f.59. Santa Cruz do Sul, 2017.

AMARAL DA. **Intoxicações por agrotóxicos: diagnóstico e tratamento**. Centro de Informações Toxicológicas: Florianópolis, 1998.

ANTUNES, Paulo de Bessa. **Direito Ambiental**. 17 ed. São Paulo: Atlas, 2015.

ATSDR – AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for Endossulfam**, 2000. Disponível em: www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp41.html. Acesso em: 3 jan. 2020.

ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. DOS A.; GONSALVES A. A. Acetilcolinesterase - AChE: Uma Enzima de Interesse Farmacológico. **Rev. Virtual Quim.**, 2016, 8 (6), 1818-1834.

ARAUJO, A.J. et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. **Cien Saude Colet**, v. 12, n. 1, p. 115-130, jan./mar. 2007.

BERTÉ, T. E. **Estudo da atividade anticolinesterásica dos compostos taraxerol e ácido ursólico: implicações sobre o processo de memória**. Dissertação de Mestrado. 100f Universidade do Vale Itajaí, Itajaí –SC (2009).

BLAIN, P.G. Organophosphorus poisoning (acute). **BMJ Clin Evid**. 2011 May;2011.

BARTH, V. G.; BIAZON, A. C. B. Complicações decorrentes da intoxicação por organofosforados. **Rer Saude Biol**, v. 5, n. 2, p. 27-33, jul./dez. 2010.

BIELAWSKI, D. et al. Detection of several classes of pesticides and metabolites in meconium by gas chromatography - mass spectrometry. **Chromatographia**, v. 62, n. 11-12, p. 623-629, 2005.

BRASIL. Secretaria da Saúde. **Diretrizes Nacionais para a Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos**. [S. l.], 2017. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_vigilancia_populacoes_expostas_a_grot_oxicos.pdf. Acesso em: 16 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria da Saúde da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde, Diretoria de Vigilância Sanitária e Ambiental, Diretoria de Vigilância e Atenção em Saúde do Trabalhador, Centro Antiveneno da Bahia. **Impactos dos agrotóxicos na saúde da população e saúde ambiental**. Salvador: 2013.

_____. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Superintendência de Vigilância em Saúde, Centro Estadual de Saúde do Trabalhador. **Protocolo de Avaliação das Intoxicações Crônicas por Agrotóxicos**. Curitiba: 2013.

_____. **Convenção de Estocolmo sobre poluentes orgânicos persistentes**, 2017. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/segurancaquimica/convencao-de-estocolmo>. Acesso em: 12 set. 2017.

CÂMARA, S. A. V.; SILVA, I. S.; PONTES, E. R. J. C.; BARBOSA, A. M. J. Exposição a agrotóxicos: determinação dos valores de referência para colinesterase plasmática e eritrocitária. **Brasília Med**, v.2, n.49, p.163-169, 2012.

CALDAS, L. Q. R. **Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos biperidílicos e piretróides**. Centro de Controle de Intoxicações do Hospital Universitário Antônio Pedro. Universidade Federal Fluminense. RJ; 2000.

CARNEIRO, F. F. et. al., (Orgs.). **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2015.

CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITERÓI (CCIn). **Intoxicações Exógenas Agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bipiridílicos e piretróides**. Rio de Janeiro: 2000.

CHOWDHARY S, BHATTACHARYYA R, BANERJEE D. Acute organophosphorus poisoning. **Clin Chim Acta**. 2014;431:66–76.

COCKER, J; MASON, H. J; GARFITT, S. J; JONES, K. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. **Toxicology Letters** 000 (2002) 000- 000.

COLLARES, C. F. **Síndromes Tóxicas**, 2010.64 slides. Disponível em:http://www.slideshare.net/carloscollares/sndromes-txicas-2010-2parte2colinrgicaanticolinrgicaadrenrgica?from_m_app=android. Acessado em: 18 de maio de 2021.

CREMONESE, C. **Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha -RS.** / Cleber Cremonese. --2014. xix,225 f. : il. ; tab. ; mapas CREMONESE, C; PICCOLI, C; PASQUALOTTO, F; CLAPAUCH, R; KOIFMAN, R. J; KOIFMAN, S; FREIRE, C. (2017). Exposição ocupacional a agrotóxicos, níveis de hormônio reprodutivo e qualidade

espermática em jovens brasileiros. **Reproductive Toxicology**, 67, 174-185. doi: 10.1016 / j.reprotox.2017.01.001.

CORCINO, C. O et al. Avaliação do efeito do uso de agrotóxicos sobre a saúde de trabalhadores rurais da fruticultura irrigada. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 3117-3128, 2019.

DINDAR, M. H.; FATHI, S. A. M.; YAFTIAN, M. R.; NOUSHIRANZADEH, N. Solid phase extraction of copper(II) ions using C18-silica disks modified by oxime ligands. **Journal of Hazardous Materials** 2010, 179, 289.

DIRETRIZ BRASILEIRA INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS. **Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos** – Capítulo 2. Nº 407 Dezembro/2018.

DA SILVA, S. M. S. **Intoxicações por Inibidores da Acetilcolinesterase: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento**. Tese de mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Core: 2015. Acessado em: 09 de novembro de 2021. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/43586032.pdf>.

DUBEY, T. N; YADAV, S; KAWRE, K. K. Correlation of Severity of Organophosphorus Poisoning as Assessed by Peradeniya Organophosphorus Poisoning Scale with Serum Amylase and CPK Level. **Int J Contemp Med Res**. 2016;3(9):2534–7.

EDDLESTON, M; CHOWDHURY, F. R. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: The old and the (possible) new. **Br J Clin Pharmacol**. 2016;81(3):462–70.

EDDLESTON, M; SZINICZ, L; EYER, P; BUCKLEY, N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. **Q J Med** 2002; 95:275-283.

FIELDS, R.D; DUTTA, D.J; BELGRAD, J; ROBNETT, M (2017). Cholinergic Signaling in Myelination. **REVIEW ARTICLE**. Volume 65, No. 5; 65:687–698.

FILHO, A. A; CAMPOLINA, D; DIAS, M. B. **Toxicologia na Prática Clínica**. 1a ed. Belo Horizonte: Folium; 2001.

FONSECA, J. L. **Síntese de análogos de diidroocumarina e avaliação da atividade anticolinesterásica**. Universidade Estadual de Goiás. Dissertação de Mestrado Anápolis - GO, 2011.

GABERELL, L; HOINKES, C. Highly hazardous profits: how Syngenta makes billions by selling toxic pesticides. **Public Eye Report**, 2019. Disponível em: <https://www.publiceye.ch/fileadmin/doc/Pestizide/2019_PublicEye_Highly-hazardous-profits_Report.pdf>. Acesso em: 12 julh. 2019.

GEORGIADIS, G. et al. Problemas de nefrotoxicidade dos organofosforados.

Toxicologia, v. 406, p. 129-136, 2018.

GOLDFRANK'S. **Toxicologic Emergencies**. Sixth edition. USA; 1998. p 1429 a 1437.

GOODMAN, G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8ª edição. RJ. ed. Guanabara Koogan; 1991. p 85 a 107.

GUYTON, A. C; HALL, J. E. **Female Physiology Before Pregnancy and Female Hormones**. In: Textbook of Physiology. Elsevier. 11a edição. p. 1011-1026. Pennsylvania. 2006.

HERNÁNDEZ, A. F. et al. Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers. **Environ Res**, v. 102, n. 1, p. 70-6, set. 2006.

INÁCIO, A. F. **Exposição Ocupacional e Ambiental a Agrotóxicos e Nicotina na Cultura de Fumo do Município de Arapiraca/AL**. [dissertação] - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

KARAM, D; DA SILVA, W. T; RIOS, J. N. G; FERNANDES, R. C. Agrotóxicos. Sete Lagoas : **Embrapa Milho e Sorgo**, 2015. 28 p. : il. -- (Documentos / Embrapa Milho e Sorgo, ISSN 1518-4277; 192).

KOUREAS, M. et al. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. **Toxicol Lett**. v. 210, n. 2, p. 155-68, abril 2012.

LEE, W. C; WU, M. L; CHANG, F.Y. The Clinical Significance of Hyperamylasemia in Organophosphate Poisoning. **Clinical Toxicology** 1998; 36(7), 673-681.

LIONETTO, M.G. et al. Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. **Biomed Res Int**, 2013:321213, 2013.

MAIA, J. M. M; LIMA, J. L; ROCHA, T. J. M; FONSECA, S. A; MOUSINHO, K. C; SANTOS, A. F. (2018). Perfil de intoxicação dos agricultores por agrotóxicos em Alagoas Profile of intoxication of farmers by agrochemicals in Alagoas. **Diversitas Journal**., 3(2), 486-504.

MANYILIZU, W. B et al. Association of Long-Term Pesticide Exposure and Biologic Parameters in Female Farm Workers in Tanzania: A Cross Sectional Study. **Toxics**, 2016, 4, 25.

MATERIAL TÉCNICO- **INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS ATENDIMENTO INICIAL DO PACIENTE INTOXICADO**. Ano de 2018. Acessado em: 18 de maio de 2021. Disponível em:
https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-

04/intoxicacoesagudasagrotoxicos2018.pdf.

MILLAR, N. S; GOTTI, C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. **Neuropharmacology**. 2009;56(1):237-46.

MESULAM, M. M. et al. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyse acetylcholine. **Neuroscience** 110:627-639, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxicos** – Capítulo 2, Nº 407, Dezembro/2018.

MURAKAMI, Y et al. Intoxicação crônica por agrotóxicos em fumicultores. **Saúde em Debate**, v. 41, p. 563-576, 2017.

NERILO, S. B.; MARTINS, F. A.; NERILO, L. B.; SALVADEGO, V. E. C.; ENDO, R. Y.; ROCHA, G. H. O.; MOSSINI, S. A. G.; JANEIRO, V.; NISHIYANA, P.; MACHINSKI JUNIOR, M. Pesticide use and cholinesterase inhibition in small-scale agricultural workers in southern Brazil. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 50, n. 4, 2014.

PAJOUMAND, A; SHADÍNIA, S; REZAIE, A; ABDI, M; ABDOLLAHI, M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. **Hum Exp Toxicol**. 2004;23(12):565–9.

RIBEIRO, A. C. C.; MELLA, E. A. C. Intoxicação Ocupacional por Organofosforados – A Importância da dosagem de colinesterase. **Iniciação Científica CESUMAR**. v.9, n.2, p.125-134, 2007.

ROBERTS, J. R; REIGART, J. R. Recognition and Management of Nonrelaxing. **United States Environmental Protection Agency**. 2013.

SAADEH, A. M; FARSAKH, N. A; AL-ALI, M.K; BASMA, P. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. **Heart**. 1997;77:461–4.

SCHMITZ, M. K. **Intoxicação por agrotóxicos inibidores da colinesterase**. Monografia de graduação, Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

SILBERMAN, J; TAYLOR, A. Carbamate Toxicity. 2021 May 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021 Jan–. PMID: 29489157.

SILVA, J. J. O. S; ALVES, S. R; MEYER, A; PEREZ, F; SARCINELLI, P. N; MATTOS, R. C. O. C. M; MOREIRA, J. C. Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos, Brasil: Rev Saúde Pública 2001; 35(2): 130-135.

SILVA, J. M et al. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. **Ciência & saúde coletiva**, v. 10, p. 891-903, 2005.

SANABRIA-CASTRO, A.; ALVARADO-ECHEVERRÍA.; MONGE-BONILLA, C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. **Ann Neurosci**. 2017

May;24(1):46-54.

SHADNIA, S; OKAZI, A; AKHLAGHI, N; SASANIAN, G; ABDOLLAHI, M. Prognostic value of long QT interval in acute and severe organophosphate poisoning. **J Med Toxicol**. 2009;5(4):196–9.

SILBERMAN, J; TAYLOR, A. Carbamate Toxicity. 2021 May 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021 Jan–. PMID: 29489157.

SILVA, P & colaboradores. **Farmacologia**. 6ª Edição. Editora Guanabara Koogan, p. 227 – 275, 2002.

SILVA, S.M.S. **Intoxicações por inibidores da Acetilcolinesterase: etiologia, diagnóstico e tratamento**. Dissertação (mestrado integrado em medicina) – Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de mestrado integrado em medicina– Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, p.47. 2015.

SINGH, G; AVASTHI, G; KHURANA, D; WHIG, J; MAHAJAN, R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. 1998;107(2):140–8.

SOUZA, L. **In vitro evaluation of chia seed oil (Salvia hispânica L.) on the activity of the enzyme hepatic acetylcholinesterase.2017**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Tecnologia em Alimentos. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Campo Mourão, 2017.

STEFANIDOU, M.; ATHANASELIS, S.; SPILIOPOULOU, H. Butyrylcholinesterase: biomarker for exposure to organophosphorus insecticides. **Intern Med J**. v. 39, n. 1, p. 57-60, jan. 2009.

SUN, I. O; YOON, H. J; LEE, K. Y. Prognostic Factors in Cholinesterase Inhibitor Poisoning. **Med Sci Monit**. 2015;21:2900–4. Acessado em: 22 de março de 2021. Disponível em: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/894287>.

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. (2020). **Intoxicação exógena**. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/Intoxpr.def> .

SILVA, J. M; SILVA, E; FARIA, H. P; PINHEIRO, T. M. M. (2005) Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. **Ciencia & Saúde Coletiva**, 10(4), 891 – 903.

SOARES, W. L; PORTO, M. F. S. Uso de agrotóxicos e impactos econômicos sobre a saúde. *Revista de Saúde Pública*, v. 46, p. 209-217, 2012.

TAYLOR, P. Em Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**, 10a. Ed.; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L., eds.; Mc Graw

Hill, 2006, cap. 8.

XIA, Y.; WANG, Q.; XU, Y; YAN, J.; ZHOU, P.; LI, J.; GAO, H. Neurotransmitter receptors and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Prog in Neurobiol**, v. 97, p.1–13, 2012.