



UNIVERSIDADE CEUMA - UNICEUMA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO
COORDENAÇÃO DO MESTRADO EM MEIO AMBIENTE

RAYANE CRISTINA SOUZA

**INFLUÊNCIA DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO USO DOS
AGROTÓXICOS E SEU POTENCIAL DANOSO NO ORGANISMO**

Orientadora: Prof(a). Dr(a). Angela Falcai

São Luís

2020

RAYANE CRISTINA SOUZA

**CORRELAÇÃO ENTRE O ALTO ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO E
A INTOXICAÇÃO POR AGROTÓXICOS NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente da Universidade CEUMA, como requisito para obtenção do grau de Mestre (a) em Meio Ambiente.

Orientadora: Prof(a). Dr(a). Angela Falcai

São Luís

2020

UNIVERSIDADE CEUMA
REITORIA
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO
MESTRADO EM MEIO AMBIENTE

**Folha de aprovação da Dissertação de
Rayane Cristina Souza defendida e aprovada pela Comissão Julgadora em
28/07/2020**

Nome do Aluno

Julliana Ribeiro Alves dos Santos

1º Titular

Silvio Gomes Monteiro

2º Titular

Paulo Vítor Soeiro Pereira

3º Titular

Angela Falcai

Presidente da Comissão

Prof. Dr. Fabrício Brito Silva

Pró-Reitor de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

RESUMO

A intoxicação por agrotóxicos é um grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento e emergentes. Em 1990, uma Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que ocorrem no mundo cerca de três milhões de intoxicações por agrotóxicos, com 220.000 mortes por ano. O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil epidemiológico de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, avaliar sua correlação com o índice de desenvolvimento de cada estado e através de uma análise computacional avaliando os efeitos no metabolismo humano e sua toxicidade. Trata-se de um estudo estruturado em pesquisa documental, estabelecido nos principais bancos de dados do país, em séries temporais, bem como descritivo. Foi usado para análise em silício ou programa de computador PASS online, para análise do metabolismo e toxicidade do agrotóxico. Para análise estatísticas, foram utilizadas tabelas de contingência, o quadrado de independência, o teste de normalidade de acordo com o teste de D'Agostino & Pearson, a análise de correlação de Pearson e o regressão linear simples. Todas as análises estão incluídas no Software Prisma 8.00®. (GraphPad Softawer Inc.). Evidências de que o sistema imunológico é afetado pelos pesticidas são crescentes e mostram que a exposição tem efeitos prejudiciais à saúde. Portanto, a presente revisão destaca mecanismos envolvidos na toxicidade imunológica dos pesticidas, bem como sua associação a predisposição de doenças ocasionados pela perturbação na função do sistema imune. Realizou-se um levantamento bibliográfico nos bancos de dados MEDLINE, Pubmed e Scopus no período de 1986 até 2016. Foram utilizados os seguintes descritores “ imunotoxicidade”; “pesticidas”; “sistema imunológico”. Os pesticidas podem afetar a resistência do hospedeiro, a várias ofensas por interferir nesses mecanismos, além disso, podem afetar diretamente os tecidos linfóides e/ou células originárias. Distúrbios como imunossupressão, hipersensibilidade, autoimunidade e câncer foram citados como resultado das alterações ocorridas no sistema imune. Foram notificados 168.516 casos de intoxicação por agrotóxicos no Brasil no período de 2007 a 2017. Nas regiões Sudeste (44.189) e Nordeste (24.922) houve crescimento significativo, mas com maior magnitude do aumento anual está na Região Sudeste. Das dimensões sócio-demográficas, a maioria das intoxicações ocorre no Brasil em faixa etária de 20 a 59 anos (44,6%), sexo masculino (55,7%), com ensino fundamental incompleto (11,4%). Para os aspectos relacionados à intoxicação, a maioria das intoxicações por agrotóxicos de uso agrícola no Brasil indica uma circunstância de tentativa de suicídio (36,3%), cura sem sequelas (60,8%) e exposição aguda-única (55,6%) Existência de uma correlação positiva significativa entre os casos de notificação e o IDHM. Em relação à atividade metabólica e toxicológica, a maioria das atividades metabólicas deu Pa maior que Pi, sendo assim, há uma grande chance de ocorrer. Com os resultados apresentados, os casos de intoxicação por agrotóxico que podem causar grandes problemas de saúde pública no país que vive. Essa situação pode ser agravada pelas características demográficas, sociais, econômicas, políticas e serviços de saúde que o país possui, como o aumento da produção agrícola e o uso intensivo de agrotóxicos, legislação pouco eficiente ou ultrapassada, precarização das condições de segurança do trabalho, uma descrição sobre o uso indiscriminado de agrotóxicos e os reais riscos de saúde para a população, ou pouco preparado pelos profissionais de saúde, baixa fiscalização das políticas de promoção e prevenção de intoxicações por agrotóxicos e ameaça de investimento de pesquisas direcionadas, com mais de , para os efeitos dessas substâncias sobre o organismo humano em longo prazo, já que, os efeitos crônicos revelam um rosto mais preocupado com os danos causados por agrotóxicos sobre o organismo humano.

ABSTRACT

Pesticide poisoning is a serious public health problem, especially in developing and emerging countries. In 1990, a World Health Organization (WHO) estimated that about three million pesticide poisonings occur worldwide, with 220,000 deaths per year. The objective of this work was to evaluate the epidemiological profile of pesticide poisoning in Brazil, to evaluate its correlation with the development index of each state and through a computational analysis evaluating the effects on human metabolism and its toxicity. It is a structured study in documentary research, established in the main databases of the country, in time series, as well as descriptive. It was used for analysis on silicon or PASS computer software online, to analyze the metabolism and toxicity of the pesticide. For statistical analysis, contingency tables, the independence square, the normality test according to the D'Agostino & Pearson test, Pearson's correlation analysis and simple linear regression were used. All analyzes are included in the Prisma 8.00® Software. (GraphPad Softawer Inc.). Evidence that the immune system is affected by pesticides is growing and shows that exposure has harmful health effects. Therefore, the present review highlights mechanisms involved in the immunological toxicity of pesticides, as well as its association with the predisposition of diseases caused by disturbance in the function of the immune system. A bibliographic survey was carried out in the MEDLINE, Pubmed and Scopus databases from 1986 to 2016. The following descriptors "immunotoxicity" were used; "Pesticides"; "immune system". Pesticides can affect the host's resistance to various offenses by interfering with these mechanisms, in addition, they can directly affect lymphoid tissues and / or originating cells. Disorders such as immunosuppression, hypersensitivity, autoimmunity and cancer have been reported as a result of changes in the immune system. 168,516 cases of pesticide poisoning were reported in Brazil from 2007 to 2017. In the Southeast (44,189) and Northeast (24,922) regions, there was significant growth, but with greater magnitude of the annual increase is in the Southeast Region. From the socio-demographic dimensions, the majority of intoxications occur in Brazil in the age group of 20 to 59 years old (44.6%), male (55.7%)., With incomplete primary education (11.4%). For aspects related to intoxication, the majority of pesticide poisonings for agricultural use in Brazil indicate a circumstance of attempted suicide (36.3%), cure without sequelae (60.8%) and acute single exposure (55.6 %) Existence of a significant positive correlation between the notification cases and the MHDI. Regarding metabolic and toxicological activity, most metabolic activities gave Pa greater than Pi, therefore, there is a great chance of occurring. With the results presented, the cases of pesticide poisoning that can cause major public health problems in the country in which you live. This situation can be aggravated by the demographic, social, economic, political and health services that the country has, such as the increase in agricultural production and the intensive use of pesticides, inefficient or outdated legislation, precarious job security conditions, a description of the indiscriminate use of pesticides and the real health risks for the population, or poorly prepared by health professionals, low enforcement of policies to promote and prevent pesticide poisoning and the threat of targeted research investment, with more than, for the long-term effects of these substances on the human organism, since the chronic effects reveal a face more concerned with the damage caused by pesticides on the human organism.

Pesquisar é acordar para o mundo.
(Marcelo Lamy)

AGRADECIMENTO

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, que permitiu que tudo isso acontecesse ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitário, mas estava presente que em toda a caminhada desse sonho.

As minhas mães, Maria Dinizia Souza e Maria Márcia NaumeBóre Pires e ao meu Padrasto (Pai), Domingo Jóse por estarem presente em todos os momentos da minha jornada e por toda ajuda, conselhos, ensinamentos e carinho dado durante todos esses momentos. Ao meu filho, Caio Gaetano, que é e sempre será minha motivação pra ser alguém melhor.

Finalmente, agradeço imensamente à minha querida orientadora Profa. Dra. Angela Falcai pela paciência, disposição e acolhimento, em que me cedeu à oportunidade como aluno de mestrado no Laboratório de Microbiologia Ambiental como aluno de pesquisa, onde pude aprofundar meus conhecimentos e chegar até aqui, com seus grandes ensinamentos e experiências de suma importância para meu aprendizado.

E gostaria de agradecer a todas as pessoas que fazem parte da minha vida e acrescentam nela de forma positiva, me ajudando a tornar uma pessoa melhor a cada dia e pela oportunidade que me deram em poder fazer parte da vida de todos vocês.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classe Toxicológica e cor da faixa no rótulo de agrotóxico.....	17
Tabela 1. Casos de Intoxicação por agrotóxicos segundo a faixa etária, sexo e escolaridade, nas unidades federativas do Brasil no período de 2007 a 2017. Brasil, 2020.....	40
Tabela 2. Casos de Intoxicação por agrotóxicos segundo agente tóxico, circunstâncias de exposição, evolução, tipo de exposição, critério de confirmação e exposição do trabalho, nas unidades federativas do Brasil no período de 2007 a 2017. Brasil, 2020.....	43
Tabela 3. Correlação entre número de intoxicados e IDHM.....	45
Tabela 4. Predição da atividade metabólica dos agrotóxicos mais usados no Brasil.....	45
Tabela 5. Predição da atividade toxicidade dos agrotóxicos mais usados no Brasil.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma das alterações induzidas por pesticidas.....	27
Figura 1 – Tendência de notificações de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, 2007 a 2017. Teste estatístico: Regressão linear Simples ($p < 0,0001$; $R = 0,93$).....	38
Figura 2. Distribuição espaço-temporal dos casos de intoxicação por agrotóxicos por Estados Brasileiros.....	38
Figura 3. Tendência de casos notificados de intoxicação por agrotóxico nos estados e no Distrito Federal de 2007 a 2017.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

DL - Dose letal

DDT - diclorodifeniltricloroetano

EMBRAPA - Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

EUA - Estados Unidos da América

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INSS - Instituto Nacional de Seguridade Social

IBAMA - Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis MMA -
Ministério do Meio Ambiente

MS – Ministério da Saúde

MPAS - Ministério da Previdência e Assistência Social

NR- Norma Regulamentadora

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

PARA - Programa de Análises de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos

PIB - Produto Interno Bruto

RENACIAT - Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica

SINITOX - Sistema de Informações Tóxico-farmacológicas

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUS - Sistema Único de Saúde

SIH - Sistema de Informação Hospitalar

SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 Agrotóxicos	13
2.1.1 Classificação dos Agrotóxicos.....	14
2.1.1.1 Quanto a ação	14
2.1.1.2 Quanto o grupo químico	14
2.1.1.3 Nível de Toxicidade.....	16
2.1.2 Legislação e órgãos relacionados ao uso de agrotóxico	17
2.1.3 Riscos relacionados ao uso de agrotóxicos.....	18
2.2 Intoxicação por Agrotóxicos	19
2.3 Vigilância em Saúde.....	20
2.4 Vigilância das Intoxicações por Agrotóxicos.....	21
2.5 Sistemas de Informação em Saúde	21
Capítulo I: Artigo aceito na Revista: Ciência e Natura ISSN: 0100-8307.....	24
Capítulo II: Artigo a ser Submetido na Revista: Journal of Clinical Toxicology ISSN: 2161-0495.....	32
CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
Atividades desenvolvidas no Programa (2018-2020).....	71

1 INTRODUÇÃO

Agrotóxicos e afins são produtos e agentes 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 (Lei Federal nº 7.802/1989 e Decreto nº 4.074/2002)

Um panorama nacional revela que o Brasil consolidou sua liderança mundial em consumo de agrotóxicos, ampliando em 173% a comercialização interna de ingredientes ativos entre 2009 e 2015, alcançando 527.289,63 toneladas/ano (IBAMA, 2017). Nesse mesmo período, o Relatório de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos registrou aumento de 169% dos casos de intoxicações por agrotóxicos, chegando a 11.863 notificações/ano (BRASIL, 2018). Os avanços tecnológicos impulsionados pela produção de transgênicos contribuíram para tornar crescente o consumo de agrotóxicos nos últimos anos (CARNEIRO et al., 2011).

Apesar dos benefícios associados ao uso de pesticidas no aumento da produção agrícola, tem havido preocupações crescentes com os efeitos adversos do manuseio inseguro e inadequado de pesticidas para a saúde humana (NTZANI et al., 2013; PRUSS-USTUN et al., 2011). A exposição humana a pesticidas é um fenômeno comum em países em desenvolvimento como o Brasil devido ao seu fácil acesso e amplo uso na agricultura. Estudos demonstraram que a exposição a pesticidas tem impactos negativos significativos na saúde humana, incluindo envenenamento grave, levando à morte e muitos problemas de saúde crônicos (KONRADSEN, 2007; ANDERSEN, 2015). Portanto, o envenenamento por pesticidas está se tornando um grande problema de saúde pública em todo o mundo (AHUJA et al., 2015).

A intoxicação por agrotóxicos é um sério problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento e emergentes. Em 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que ocorressem no mundo cerca de três milhões de intoxicações por agrotóxicos, com 220.000 mortes por ano. Apenas 1/6 dos acidentes com agrotóxicos são oficialmente registrados e cerca de 70% ocorrem em países em desenvolvimento, sendo que os inseticidas organofosforados são os responsáveis por 70% das intoxicações agudas. Estimativas mundiais mais recentes demonstram valores anuais entre 234.000 e 326.000 suicídios por

agrotóxicos, o que contribui com cerca de um terço de todos os suicídios globalmente (GUNNELL et al. 2007).

No Brasil dois Sistemas de Informações trabalham com dados sobre intoxicações. O Sistema de Informação de Agravo de Notificação - Sinan é um sistema de informação que contém dados sobre doenças e agravos de “notificação compulsória”, ou seja, que os profissionais de saúde são obrigados a registrar, tendo em vista sua importância epidemiológica. Em 2004, o Ministério da Saúde publicou a Portaria 777, que incluiu as intoxicações por agrotóxicos, quando relacionadas ao trabalho, na Lista de Notificação Compulsória (LNC). Em 2011, com a publicação da Portaria 104 do Ministério da Saúde, a obrigação em notificar essas intoxicações passou a ser universal, sem a condição de serem relacionadas ao trabalho. Entretanto, o que se observa é que os registros de intoxicações por agrotóxicos no Sinan têm sido escassos em todo o Brasil (LONDRES, 2011).

O segundo é o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) que consolida os dados gerados nos diferentes estados brasileiros, é coordenado pela Fundação Oswaldo Cruz do Ministério da Saúde, que anualmente faz a publicação das estatísticas de casos de intoxicação registrados pelos centros. Entretanto, dados epidemiológicos como o produto tóxico envolvido, o perfil dos intoxicados e a circunstância envolvida em cada caso de intoxicação não são indicados no SINITOX. Tais dados são de extrema importância para elaboração de políticas de saúde que visem à diminuição da ocorrência desses casos (AZEVEDO, 2006).

Diante disso, o objetivo deste estudo é descrever e analisar o perfil epidemiológico dos indivíduos com exposição/intoxicação por agrotóxicos no Brasil, tomando como fonte os dados secundários notificados no Sinan e SINITOX, em suas versões Net, no período de 2007 a 2017.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Agrotóxicos

O termo “agrotóxico” foi aderido no Brasil a partir da Lei Federal nº 7.802/1989, regulamentada pelo Decreto nº 4.074/2002, e configura compostos de substâncias químicas indicadas ao controle, destruição ou prevenção, direta ou indiretamente, de agentes patogênicos para plantas e animais úteis e às pessoas (SANTANA; MOURA; NOGUEIRA, 2013).

Nos últimos 30 anos, o uso de agrotóxicos tem se concentrado majoritariamente na área da agricultura. O Brasil é um dos principais produtores agrícolas, mas também, se tornou o

maior consumidor de agrotóxicos do mundo (CASSAL et al., 2014). Em torno desse contexto, o uso indiscriminado dos agrotóxicos propicia um território com muitas e novas situações de vulnerabilidades ocupacionais, sanitárias, ambientais e sociais. Tais vulnerabilidades induzem eventos nocivos que se externalizam em trabalho degradante e escravo, acidentes de trabalho, intoxicações humanas, cânceres, má-formações, mutilações e sequelas (CARNEIRO et al., 2015).

A exposição aos agrotóxicos relacionada a saúde do trabalhador rural e a população circunvizinha representa um importante problema de saúde pública objeto de ações governamentais, que visam agir de maneira integrada a promoção da saúde, na prevenção dos agravos e controle social (SENA; VARGAS; OLIVEIRA, 2013).

2.1.1 Classificação dos Agrotóxicos

Os agrotóxicos conglomeram uma vasta gama de substâncias químicas, além de algumas de origem biológica, que podem ser qualificadas de acordo com o tipo de praga que combatem, estrutura química das substâncias ativas e efeitos tóxicos à saúde humana e ao meio ambiente (CASSAL et al., 2014). A seguir, serão especificados pontos a respeito dos tipos de classificação dos agrotóxicos de acordo com a ação, o grupo químico pertencente e o nível de toxicidade.

2.1.1.1 Quanto a ação

Existem vários tipos de agrotóxicos classificados pela sua ação, entretanto os mais usados são os inseticidas, herbicidas e fungicidas. Os agrotóxicos podem ter origem biológica e química. A maioria são de origem química, o que explica sua potencialidade tóxica não somente para as pragas que devem controlar, mas como também para humanos, animais e recursos naturais (SOUZA et al., 2016).

2.1.1.2 Quanto o grupo químico

Os organofosforados, organoclorados e carbamatos são os principais compostos químicos utilizados na agricultura e uso doméstico. Esses agentes possuem ação tóxica aguda e crônica no sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP) (AZEVEDO, 2010).

2.1.1.2.1 Organofosforados

Os organofosforados são anticolinesterásicos e derivados do ácido fosfórico, que causam variado grau de toxicidade para o ser humano (ANDRADE; MURASHIMA; HYPPOLITO, 2014). Podem conter em sua estrutura átomos de carbono (C), hidrogênio (H), oxigênio (O), enxofre (S), nitrogênio (N) e fósforo (P). A toxicidade aguda dos inseticidas organofosforados é maior que a dos organoclorados, mas os organofosforados são menos persistentes no meio ambiente, ou seja, sofrem ligeira degradação e, conseqüentemente, é necessário um maior número de aplicações para a mesma eficácia que a dos organoclorados. O herbicida glifosato e os inseticidas malation, e paration são alguns exemplos dessa classe (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012).

A absorção dos organofosforados acontece pela pele, trato gastrointestinal e respiratório, além disso a absorção é muitas vezes facilmente promovida pelos solventes presentes na formulação. Após absorvidos, os produtos resultantes da biotransformação são disseminados rapidamente para todos os tecidos. A excreção desses compostos ocorre pela urina e fezes, no tempo máximo de 48 horas. Dependendo do composto e da via de entrada a $\frac{1}{2}$ vida destes agrotóxicos após administração única varia em minutos e poucas horas (AZEVEDO, 2010).

A elevada toxicidade neurológica dos organofosforados atinge especificamente o nível simpático, inibindo a atividade da enzima acetilcolinesterase, que é responsável por hidrolisar acetilcolina, um neurotransmissor que se acumula como resultado dessa inibição, promovendo estimulação excessiva dos receptores muscarínicos, o que resulta em síndromes oculares, broncopulmonares, cardiovasculares e gastrointestinais com sintomas diversos (FERREIRA et al., 2018).

2.1.1.2.2 Organoclorados

Desde o início dos anos 70, a classe dos organoclorados foi proibido nos Estados Unidos e na Europa, apesar de ainda serem fabricados e usados em países em desenvolvimento como o Brasil para controlar os mosquitos causadores da malária e outras finalidades agrícolas. Os organoclorados são hidrocarbonetos clorados e estes compostos incluem um dos mais famosos inseticidas, nomeadamente o diclorodifeniltricloroetano (DDT), juntamente com os chamados ciclodienos, como a aldrina, dieldrin e heptacloro (NEWTON; ECOLOGY; KINGDOM, 2018).

Esses compostos possuem potencial para alterar significativamente os ecossistemas e serem tóxico para saúde humana devido à sua persistência ambiental, toxicidade a longo prazo e bioacumulação (BAPAYEVA et al., 2018).

Os efeitos agudos para a saúde humana exposta aos inseticidas organoclorados incluem irritação no nariz, garganta e pele, causando queimação, ardor e coceira também como erupções cutâneas e bolhas. Náuseas, vômitos, tontura e diarreia também foram observadas. Referente aos efeitos crônicos estão inclusos carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade, neurotoxicidade e toxidade reprodutiva (TSAI, 2014).

2.1.1.2.3 Carbamatos

Os compostos de carbamato (CM) são ésteres do ácido carbâmico e são considerados anticolinérgicos. Possuem baixa bioacumulação, baixa toxicidade em mamíferos e são utilizados em grande escala para controle de pragas, resultando em uma maior rendimento no setor agrícola (WEI et al., 2018).

Possui efeito tóxico pela inativação reversível da enzima acetilcolinesterase, o que causa um aumento significativo na concentração de acetilcolina na fenda sináptica, provocando contrações musculares involuntárias, que podem levar a convulsões ou morte. Os agrotóxicos organofosforados também inibem essa enzima, mas de forma irreversível, o que causa a forma mais severa de envenenamento colinérgico (GUPTA et al., 2015).

2.1.1.3 Nível de Toxicidade

Os agrotóxicos também são classificados de acordo com sua capacidade tóxica. Classificar esses compostos pelo nível de toxicidade é fundamental para o conhecimento dos seus efeitos agudos e crônicos. Em julho de 2012, 46,5% dos 1.541 produtos agrotóxicos registrados no país eram classificados como extremamente ou altamente tóxicos para os seres humanos (BRASIL, 2012).

A lei 7.082/89 divide o nível de toxicidade em: Classe I – extremamente tóxicos, Classe II – altamente tóxicos, Classe III – mediamente tóxicos e Classe IV – pouco ou muito pouco tóxicos. Conforme a classificação toxicológica, quanto menor a classe do agrotóxico maior será o risco de dano ao meio ambiente, e com isso a cor da faixa apresentada nos rótulos varia de vermelha a verde, em conformidade as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (SILVEIRA; FILHO, 2013). A tabela 1 apresenta essa classificação.

Tabela 1. Classe Toxicológica e cor da faixa no rótulo de agrotóxico

Classe Toxicológica	Toxicidade do produto	Cor da faixa
I	Extremamente tóxico	Vermelha
II	Altamente tóxico	Amarela
III	Mediamente tóxico	Azul
IV	Pouco tóxico	Verde

Fonte: Oliveira, Favareto & Antunes, 2013.

A dose letal (DL_{50}) é considerada outra via de classificação desses compostos. Uma medida padrão de toxicidade aguda, onde são realizados testes com animais, e de acordo com o modo de exposição, que pode ser por via oral, dérmica ou respiratória. Esses valores podem variar, estipulando a dose/concentração letal para 50% da população exposta, ou seja, a dose conveniente para matar 50% da população de animais em testes. Sendo assim, quanto menor o valor da DL_{50} maior será a toxicidade (OLIVEIRA; FAVARETO; ANTUNES, 2013).

2.1.2 Legislação e órgãos relacionados ao uso de agrotóxico

Desde os anos 70, o Brasil passou a usar agrotóxicos em larga escala e até o final dos anos 80. O aumento de intoxicações e do uso indiscriminado de agrotóxicos, foi visto que havia a necessidade da criação de uma lei que regulasse o seu uso. A primeira legislação sobre agrotóxicos no Brasil foi determinada pelo Decreto lei 24.114, de 12 de abril de 1934, que instituiu o Regulamento da Defesa Sanitária Vegetal e tinha força de lei. Desde esse período até a edição da Lei nº 7.802, de 1989, os agrotóxicos eram regulamentados em nosso País, apenas por portarias ministeriais, principalmente dos Ministérios da Agricultura e da Saúde (GOMES; BARIZON, 2014).

A Lei nº 7.802/1989, conhecida como Lei dos Agrotóxicos e regulamentada pelo Decreto 4.074/2002, aborda um amplo espectro de temas relacionados aos agrotóxicos: registro, comercialização, fiscalização, disposição final de embalagens, entre outros. Os agravos responsáveis pelo o uso dos agrotóxicos, gera um problema grave de saúde pública, especialmente em relação a saúde dos agricultores, assim como a saúde dos consumidores. À vista disso, o registro de um agrotóxico no Brasil, necessita da análise e aprovação de três órgãos: o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a Agência Nacional

de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Brasileiro de Meio Ambiente (IBAMA) (OLIVEIRA; LUCHESE, 2013).

2.1.3 Riscos relacionados ao uso de agrotóxicos

O uso extensivo de agrotóxico resultou na ampla distribuição deles no ar, no solo e no meio aquático e ambiente (AKHTAR et al., 2014). O envenenamento por esses compostos está se tornando uma preocupação de saúde pública em todo o mundo e afeta a segurança e a saúde das pessoas (TAYLOR et al., 2013a; WANG et al., 2018).

A exposição humana aos agrotóxicos pode ocorrer a partir do contato com a pele, mucosas, pela respiração ou ainda pela ingestão. Alguns estudos realizados sobre depressão e ansiedade mostram sua ligação com o uso de pesticidas. Além disso, está associado com o nervosismo, ansiedade e depressão, que podem levar os agricultores ao suicídio. O suicídio ocasionado pelo uso desses compostos é uma preocupação de saúde em populações rurais no Brasil (MELO et al., 2018; NABIH et al., 2014).

Os pesticidas constituem um risco para a saúde de seres humanos, animais domésticos, animais selvagens e outros organismos não-alvo no meio ambiente. A exposição a pesticidas está cada vez mais ligada a defeitos congênitos, esterilidade, câncer, fadiga, dores de cabeça, náuseas, anormalidades gastrointestinais, dor de estômago, fraqueza, vômitos, tontura, imunossupressão, redução da inteligência, baixa taxa de natalidade. Alguns estudos sugerem que os pesticidas têm riscos intrínsecos à saúde pública e ao meio ambiente durante sua produção, importação, uso, armazenamento e descarte (STADLINGER; MMOCHI; KUMBLAD, 2013; TAYLOR et al., 2012).

Os pesticidas quando são aplicados às culturas podem alcançar o solo através da chuva, da água de irrigação e do vento. Posteriormente, entram nos cursos d'água superficiais e subterrâneos do solo através de processos de escoamento e infiltração, bem como a partir de estações de tratamento de águas residuais (HAMZA; IORHEMEN; TAY, 2016). Além do mais, vários pesticidas são ubíquos compostos que persistem no solo e nos sedimentos devido a biodisponibilidade. Podem causar anormalidades crônicas em humanos, destruindo o meio ambiente e a biodiversidade (JARIYAL et al., 2015; ODUKKATHIL; VASUDEVAN, 2013).

Alguns dos pesticidas também são responsáveis por diferentes distúrbios em plantas como a inibição do crescimento, atividade fotossintética, germinação de sementes e estresse oxidativo, além disso, alguns pesticidas em altas concentrações afetam a diversidade funcional microbiana e influenciam na fertilidade do solo e crescimento das plantas, que representam uma

séria ameaça à sustentabilidade de solos agrícolas (LIANG; LU; YANG, 2012; MAQBOOL et al., 2016; SILAMBARASAN; ABRAHAM, 2013).

Recentemente, a mudança climática foi identificada como um fator de favorecimento de dispersão e aumento dos impactos dos agrotóxicos no meio ambiente (CHIU; HUNT; RESH, 2017). Avaliações de risco são necessárias para a priorização e mitigação de riscos, a fim de alcançar a proteção geral da saúde humana e dos ecossistemas (MATZRAFI et al., 2016).

2.2 Intoxicação por Agrotóxicos

Estes compostos podem causar quadros de Intoxicação aguda e crônica que poderão se manifestar de forma leve, moderada ou grave. A intoxicação aguda corresponde a uma alteração no estado de saúde de um indivíduo, ou um grupo de pessoas, que resulta da interação nociva de uma substância com o organismo vivo. A depender da quantidade do veneno absorvido, do tempo de absorção, da toxicidade do produto e do tempo decorrido entre a exposição e o atendimento de saúde ela pode ocorrer de forma leve, moderada ou grave. A manifestação clínica ocorre através de um conjunto de sinais e sintomas, que se apresentam de forma súbita, alguns minutos ou algumas horas após a exposição excessiva de um indivíduo ou de um grupo de pessoas a um toxicante, entre eles os agrotóxicos. Normalmente trata-se de uma única exposição, que ocorre num período de até 24 horas, levando a efeitos rápidos sobre a saúde. Neste contexto o estabelecimento da associação causa/efeito encontra-se facilitada (ALMEIDA, 1986; BRASIL, 1997; GRISOLIA, 2005; SILVA et al., 2005; SOLOMON, 2000).

A intoxicação aguda ainda pode ocorrer de forma leve, moderada ou grave, dependendo da quantidade de agrotóxicos absorvidos. É, preciso, portanto, que a equipe de saúde e o médico em particular, fiquem atentos ao paciente, pois nem sempre, os limites entre um nível e outro se encontram bem definido.

Na intoxicação crônica assim como a aguda, esta provoca alterações no estado de saúde de um único indivíduo ou grupo e resulta da interação de substâncias nocivas com o organismo vivo. Aqui, porém, os efeitos danosos sobre a saúde humana, incluindo a acumulação de danos genéticos, surgem no decorrer de repetidas exposições ao toxicante, que normalmente ocorrem durante longos períodos de tempo. Assim, nestas condições os quadros clínicos são indefinidos, confusos e muitas vezes irreversíveis. Os diagnósticos são difíceis de serem estabelecidos e há uma maior dificuldade na associação causa/efeito, principalmente quando há exposição a múltiplos produtos, situação muito comum na agricultura brasileira (SILVA et al., 2005; SOLOMON, 2000).

O quadro clínico agudo é o mais visível na intoxicação por agrotóxicos e por este motivo a sua captação pelos sistemas de informação é muito superior quando comparada com o registro dos quadros clínicos crônicos (FARIA; FASSA; FACCHINI, 2007), porém o sistema de vigilância em saúde deve estar alerta também para potenciais efeitos de natureza crônica provenientes de contaminações ambientais e ocupacionais por estes produtos (WAISSMANN, 2007).

2.3 Vigilância em Saúde

O conceito de vigilância em saúde foi definido por Langmuir, (1976) como sendo “a observação contínua da distribuição e tendências da incidência de doenças mediante a coleta sistemática, consolidação e avaliação de informes de morbidade e mortalidade, assim como de outros dados relevantes, e a regular disseminação dessas informações a todos os que necessitam conhecê-la”.

Esse conceito da vigilância como componente da inteligência em saúde pública, focada no processamento, análise e divulgação de informações, com a função de orientar as diferentes estratégias de atenção à saúde, ganhou destaque nos Estados Unidos da América - EUA e ficou conhecida como modelo CDC de vigilância em saúde, por referência ao sistema coordenado pelo Centro de Controle de Doenças de Atlanta, nos EUA.

No final do século XX, os debates sobre a vigilância em saúde passaram a destacar o problema na perspectiva da construção de sistemas integrados de abrangência nacional. A criação do sistema de vigilância em saúde no Brasil é um processo que acompanha o projeto da Reforma Sanitária e da construção do Sistema Único de Saúde do Brasil.

Nesta perspectiva de vigilância, um processo importante para a estruturação do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde foi à implantação do SINAN – Sistema Nacional de Agravos e Notificação. Inicialmente pensado como um programa com ênfase na notificação de casos de doenças transmissíveis, o que o tornou uma das contradições emblemáticas do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica.

É importante ressaltar que, o conceito de vigilância em saúde pública não inclui a administração de programas de prevenção e controle, apesar de incluir um vínculo intencional com esses programas, já que através das informações fornecidas por estes, é possível realizar a observação sistemática e contínua da frequência, da distribuição e dos determinantes dos eventos de saúde e suas tendências na população (OLIVEIRA, 2010; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2010).

2.4 Vigilância das Intoxicações por Agrotóxicos

Desde a década de oitenta, o Ministério da Saúde e secretarias da saúde de alguns estados brasileiros, em conjunto com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), vem envidando esforços no sentido da articulação institucional em prol do desenvolvimento do que foi nomeado como Programa de Vigilância a Populações Trabalhadoras Rurais Expostas a Agrotóxicos (BRASIL, 1997).

Esses esforços culminaram com a proposta da OPAS de desenvolvimento de um projeto-piloto com o objetivo de testar uma metodologia de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos, intitulada Proposta de uma Metodologia para a Implantação de um Sistema de Vigilância da Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos. Para tanto, foi estabelecida a coordenação nacional do projeto integrada pela OPAS, Ministério da Saúde, por sua Divisão de Meio Ambiente e Ecologia Humana e o Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana - CESTEJH (Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz), e pela Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, por seu Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina (BRASIL, 1997).

No Ministério da Saúde atualmente a responsabilidade de estabelecer parâmetros, aos estados e municípios, sobre a questão da vigilância epidemiológica das intoxicações por agrotóxico cabe à Secretaria de Vigilância em Saúde, por meio da Diretoria de Saúde Ambiental e de Saúde do Trabalhador (OLIVEIRA, 2010).

2.5 Sistemas de Informação em Saúde

A informação é instrumento essencial para a tomada de decisões, ferramenta imprescindível à Vigilância em Saúde, por ser o fator desencadeador do processo “informação para ação” (DIAS; PINHEIRO, 2006). Assim os sistemas de saúde viram-se na obrigação e necessidade de estabelecer sistemas de vigilância com o objetivo de conhecer o processo de saúde-doença na população (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2010).

Atualmente, no Ministério da Saúde, os principais Sistemas de Informação em Saúde em que é possível a coleta de dados sobre intoxicações por agrotóxicos são o SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), SIH (Sistema de Informações Hospitalares) e o SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade) (OLIVEIRA, 2010).

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas – SINITOX foi criado em 1980, pelo Ministério da Saúde, a partir da constatação entre as prioridades do governo, da necessidade de se criar um sistema abrangente de informação e documentação em Toxicologia e Farmacologia de alcance nacional. Este fornece informações sobre medicamentos e demais agentes tóxicos existentes, às autoridades de saúde pública, aos profissionais de saúde e áreas afins e a população em geral (FRANCO NETTO, 1998).

O SINITOX tem como principal atribuição coordenar o processo de coleta, compilação, análise e divulgação dos casos de intoxicação e envenenamento registrados pela Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica-RENACIAT, atualmente composta de 37 unidades localizadas em 19 estados e no Distrito Federal, com a função de fornecer informação e orientação sobre o diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção das intoxicações, assim como sobre a toxicidade das substâncias químicas e biológicas e os riscos que elas ocasionam à saúde. São registrados casos de intoxicação e envenenamento considerando diversos agentes tóxicos, inclusive os agrotóxicos que são 36 caracterizados em: agrotóxicos de uso agrícola, agrotóxicos de uso doméstico, produtos veterinários e raticidas (BRASIL, 2015; SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO TÓXICO FARMACOLÓGICAS, 2015).

De acordo com Santana, Belo et al. (2012), foram constatados baixo grau de padronização dos dados que chegam ao SINITOX, o que impacta, qualitativamente, as informações geradas por este sistema. A falta da padronização do instrumento de coleta de dados e o não uso do Manual de Preenchimento das Fichas de Notificação e de Atendimento, bem como, divergências no processo de notificação por parte dos profissionais que atuam nesta fase de registro dos dados nos Centros de Informação e Assistência Toxicológica foram apontados como responsáveis pelo comprometimento dos dados gerados. Tal fato tem causado preocupação dos próprios CIAT no que diz respeito à confiabilidade dos dados gerados.

O SINAN é coordenado na esfera Federal pelo Ministério da Saúde, tem como objetivos específicos coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo sistema de vigilância epidemiológica fornecendo dados para a análise do perfil de morbidade, contribuindo assim para a formulação e avaliação das políticas, planos e programas de saúde nos níveis municipal, estadual e federal. O seu uso foi regulamentado por meio da Portaria GM/MS nº 1.882, de 18 de dezembro de 1997, quando se tornou obrigatória a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal, e o Ministério da Saúde foi designado como gestor nacional do sistema (BRASIL, 1997). Sua implantação nas Secretarias Estaduais de Saúde tem início em 1994 de forma gradual, sendo intensificada e descentralizada

para as Secretarias Municipais de Saúde a partir de 1998. O SINAN está implantado em todo o país, estando informatizado em cerca de 70% dos municípios (FRANCO NETTO, 1998). E desde 1997, é o sistema em saúde oficialmente instituído para promoção da vigilância das populações expostas aos agrotóxicos (FARIA; FASSA; FACCHINI, 2007).

O Sistema de Informação Hospitalar - SIH dispõe de dados que permitem efetuar o pagamento dos serviços hospitalares prestados pelo SUS a partir das intervenções efetuadas através da AIH – Autorização de Internação Hospitalar; seus dados estão disponíveis por morbidade e para relacioná-los com intoxicação por agrotóxicos faz-se necessário consultar vários capítulos do Código Internacional de Doenças - CID-10 (DATASUS, 2015; FARIA; FASSA; FACCHINI, 2007). Os dados 37 no Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM estão disponíveis até 2008 e são apresentados de forma agrupada, não apresentando opção específica para envenenamento por agrotóxicos (FARIA; FASSA; FACCHINI, 2007), dificultando também sua especificação.

Capítulo I: Artigo aceito na Revista: Ciência e Natura ISSN: 0100-8307
IMUNOTOXICIDADE INDUZIDA POR PESTICIDAS EM HUMANOS: REVISÃO
DE LITERATURA

Rayane Cristina Souza¹, Elinaura Pereira dos Santos¹, Pedro Henrique Cunha Fontenelle¹,
Thaís de Melo Castelo Branco¹, Angela Falcai¹.

¹Universidade Ceuma, São Luís, Brasil

naumerayane@gmail.com

RESUMO

Evidências de que o sistema imunológico é afetado pelos pesticidas são crescentes e mostram que a exposição tem efeitos prejudiciais à saúde e pode contribuir para um aumento do risco de doenças de longo prazo, incluindo diferentes tipos de doenças psiquiátricas, distúrbios, cânceres, alergias e doenças autoimunes e infecciosas. Portanto, a presente revisão destaca mecanismos envolvidos na toxicidade imunológica dos pesticidas, bem como sua associação a predisposição de doenças ocasionadas pela perturbação na função do sistema imune. Realizou-se um levantamento bibliográfico nos bancos de dados MEDLINE, Pubmed e Scopus no período de 1986 até 2016. Foram utilizados os seguintes descritores “imunotoxicidade”; “pesticidas”; “sistema imunológico”. A renovação, ativação e diferenciação das células que fazem parte do sistema imune são controladas por vários mecanismos e qualquer alteração em um desses parâmetros podem levar a disfunção ou morte celular. Os pesticidas podem afetar a resistência do hospedeiro, a várias ofensas por interferir nesses mecanismos, além disso, podem afetar diretamente os tecidos linfóides e/ou células originárias. Distúrbios como imunossupressão, hipersensibilidade, autoimunidade e câncer foram citados como resultado das alterações ocorridas no sistema imune. Ainda que, as preocupações com a saúde pública em relação a exposições de pesticidas, sejam voltadas principalmente para as mutações carcinogênicas e neurológicas, pode-se observar que esses compostos podem causar efeitos profundos no sistema imunológico, podendo desencadear vários outros processos pela perturbação na função normal dos outros sistemas corpóreos.

1 INTRODUÇÃO

Os pesticidas incluem centenas de substâncias químicas distribuídas em amplas classes químicas e funcionais, que são utilizados na agricultura como proteção de plantas e na saúde pública para prevenção e controle de doenças transmitidas por vetores. Embora muito utilizados, o uso extensivo desses produtos químicos pode causar efeitos tóxicos para os humanos e ao meio ambiente (PARRÓN et al., 2014).

As classes químicas de pesticidas que representam maior ameaça à saúde pública são os organoclorados (OCs) (por exemplo, DDT, lindano e clordano), organofosforados (OPs) (por exemplo, malathion, paration e diazinon), carbamatos (CBs) (por exemplo, aldicarb, carbofurano e carbaril), piretróides, clorofenoxys [por exemplo, Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)], triazinas (por exemplo, atrazina e simazina) amidas (por exemplo, propanil) e ftalimidas (por exemplo, captan, captafol e folpet). Isso porque estes pesticidas e seus resíduos são altamente persistentes no meio ambiente e a exposição ocupacional ou ambiental é em grande parte inevitável para os seres humanos e aos sistemas do corpo (MOKARIZADEH et al., 2015).

Dentre os sistemas do corpo humano afetados pelos pesticidas, o sistema imunológico representa uma maior preocupação, isso se dá pelo fato de o sistema possuir estreita e mútua interação com os vários órgãos do corpo incluindo nervoso, sistemas endócrino, reprodutivo, cardiovascular e respiratório; portanto, qualquer perturbação do sistema imunológico conseqüentemente leva a perturbação no funcionamento apropriado desses sistemas (CORSINI et al., 2012).

Evidências de que o sistema imunológico é afetado pelos pesticidas são crescentes e mostram que a exposição tem efeitos prejudiciais à saúde e pode contribuir para um aumento do risco de doenças de longo prazo, incluindo diferentes tipos de distúrbios psiquiátricos, cânceres, alergias e doenças autoimunes e infecciosas têm sido citadas (NTZANI, 2013; PARRÓN et al., 2014).

Portanto, a presente revisão destaca mecanismos envolvidos na toxicidade imunológica dos pesticidas, bem como sua associação a predisposição de doenças ocasionadas pela perturbação na função do sistema imune.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

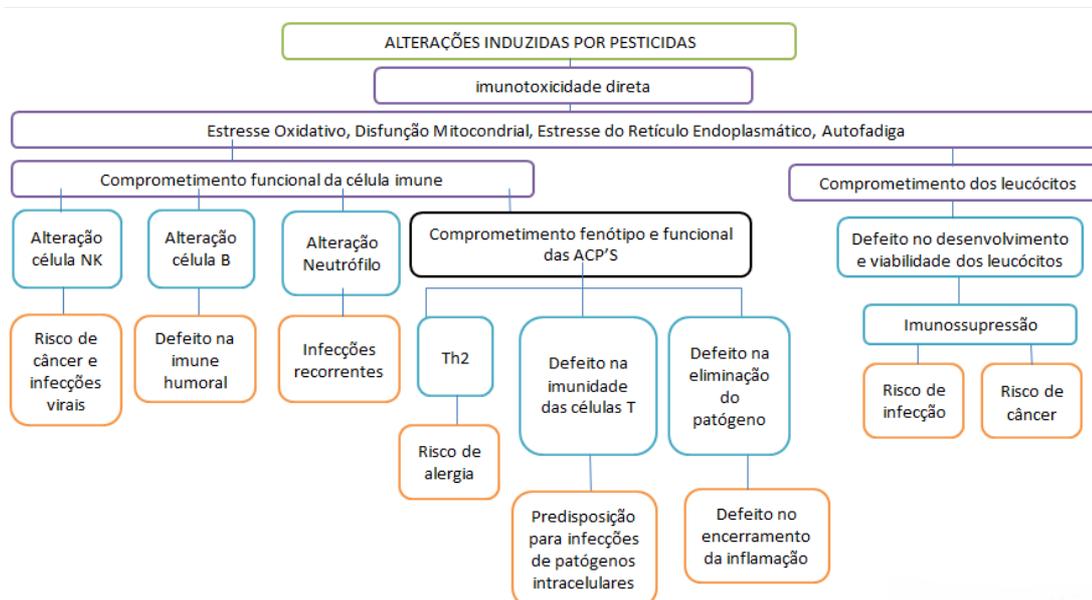
Realizou-se um levantamento bibliográfico nos bancos de dados MEDLINE, Pubmed e Scopus no período de 1986 até 2016. Foram utilizados os seguintes descritores “imunotoxicidade”; “pesticidas”; “sistema imunológico”. Cerca de 35 artigos, publicados em língua inglesa, se encaixaram no tema proposto e compuseram o artigo. Artigos adicionais foram recuperados das listas de referência das publicações encontradas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A renovação, ativação e diferenciação das células que fazem parte do sistema imune são controlados por vários mecanismos e qualquer alteração em um desses parâmetros podem levar a disfunção ou morte celular. Os pesticidas podem afetar a resistência do hospedeiro, a várias ofensas por interferir nesses mecanismos, além disso, podem afetar diretamente os tecidos linfóides e/ou células originárias. Distúrbios como imunossupressão, hipersensibilidade, autoimunidade e câncer foram citados como resultado das alterações ocorridas no sistema imune (CORSINI et al., 2012; MOKARIZADEH et al., 2015).

A interferência desses xenobióticos, pode ocorrer no desenvolvimento, expansão e sinalização celular, podendo dificultar o funcionamento e a viabilidade das células imune. A indução do estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático e a inibição esterásica, são considerados as principais vias que são prejudicadas diretamente pelos pesticidas, que conseqüentemente afetam os leucócitos e outras células (DHOUIB et al., 2016) (Figura1).

Figura 1. Fluxograma das alterações induzidas por pesticidas



Fonte: Adaptado de Mocarizadeh et al., 2015

3.1 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo pode ser definido simplesmente como o desequilíbrio entre a produção de radicais livres capazes de causar peroxidação da camada lipídica das células e interferir na defesa antioxidante do corpo. A toxicidade de muitos pesticidas está associada com a produção de radicais livres, que não são tóxicos para as células e também podendo estar envolvido na fisiopatologia de muitas enfermidades. Por exemplo, há evidências extensas de estresse oxidativo como um importante mecanismo de neurodegeneração na doença de Alzheimer (ABDOLLAHI et al., 2004; BUTTERFIELD; LAUDERBACK., 2002). As espécies de oxigênio gerados pelo estresse oxidativos, podem promover a letalidade celular por danificar os componentes das células, por exemplo, proteínas, lipídios e DNA. Além disso, os pesticidas induzem mutações carcinogênicas devido a danos causados no DNA celular (SEBASTIAN; RAGHAVAN, 2016). O estresse oxidativo também pode estar associada à patogênese de muitas doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson (DP) e doença de Alzheimer (DA). Também pode ser associado com o envelhecimento e inflamação crônica (REUTER et al., 2010).

3.2 Disfunção Mitocondrial

Sabe-se que vários pesticidas causam efeitos neurotóxicos em humanos. Esses pesticidas com essa característica, mostram que podem interferir na atividade da cadeia respiratória mitocondrial e na fosforilação oxidativa. Essas interferências podem levar o comprometimento da função ou morte celular, através da diminuição consumo de oxigênio e fornecimento de energia para a célula. Além disso, a disfunção da mitocôndria por toxicidade dessas substâncias pode aumentar o risco de doenças neurológicas, como por exemplo, Doença de Parkinson (CHEN et al., 2017; ABDOLLAHI et al., 2004).

3.3 Estresse do Retículo Endoplasmático (ER)

Alguns pesticidas estão envolvidos na indução do estresse do retículo endoplasmático e consequente na toxicidade celular. Como esta organela intracelular é responsável pela síntese, dobramento adequado, localização e pós-tradução modificações de proteínas em células eucarióticas, qualquer distúrbio no função do RE acarreta no acúmulo de proteínas, resultando em apoptose celular (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2017; REYNA et al., 2016).

3.4 Inibição Esterárica

Os organofosforados e carbamatos são pesticidas considerados anticolinérgicos, pelo seu potencial de inibição de enzimas com atividade esteráricas. As células de defesa do organismos, especialmente os linfócitos, expressam componentes colinérgicos, incluindo acetilcolina, colina acetiltransferase, transportador de colina de alta afinidade, receptores muscarínicos e nicotínicos, eles possuem um sistema auto-colinérgico, denominada sistema colinérgico extraneuronal ou não neuronal. Desta forma, a existência de um colinérgico extraneuronal sistema em linfócitos os torna suscetíveis a perturbações por esses pesticidas (BANKS; LEIN, 2012; PREVENTION; MILAN, 2004). Essas classe químicas de pesticidas podem alterar a sinalização colinérgica dos linfócitos através da inibição da enzima acetilcolinesterase, causando a interrupção da homeostase celular e apoptose. Os organofosforados possuem uma maior disposição para intoxicações agudas, esse tipo de intoxicação favorece a superestimulação de receptores colinérgicos pela acetilcolina acumulada, podendo ocasionar alterações funcionais nos linfócitos. Câncer e certas infecções seriam consequências de intoxicação crônica por organofosforados (DÍAZ-RESENDIZ; TOLEDO-IBARRA; GIRÓN-PÉREZ, 2015). A inibição esterásica pode comprometer além

dos linfócitos, outras células do sistema imune, por exemplo, foram observadas comprometimento na função neutrofílica em pacientes expostos a pesticidas, como também na função das células naturais assassinas, aumentando o risco de câncer e infecções virais. Os macrófagos também são afetados, sua função fagocítica é prejudicada, assim como a função de apresentação de antígenos das células dendríticas (THOMAS, 1995; WANG, 2010).

3.5 Pesticidas associada ao câncer

A Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza o câncer como um termo comum para um amplo grupo de doenças neoplásicas que afetam cada diferentes partes do corpo. É resultado de interações de fatores genéticos e ambientais, que pode ser desencadeado sob o efeito de exposições biológicas, físicas e químicas (OMS, 2015). A associação da exposição a diferentes classes de pesticidas, incluindo inseticidas, herbicidas e fungicidas com incidência de cânceres tem sido destaque nos últimos anos. O herbicida glifosato está associado ao câncer de mama (THONGPRAKAI SANG et al., 2013). Os pesticidas que contêm alquilureias e aminas estão associados a tumores cerebrais (ALAVANJA; HOPPIN; KAMEL, 2004). Dieldrin causa tumores de pulmão, fígado, tecido linfóide, útero, tireoide, glândula mamária em teste animais em doses tão baixas quanto 0,1 ppm (STERN, 2014). Em uma meta-análise, o aumento do risco de câncer de próstata foi estudado nos agricultores associados a um pesticida com 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) altamente tóxico. Cinco estudos até 2006 foram realizados e investigam 26.706 pessoas expostas ao pesticida que mostrou uma correlação positiva com exposição a pesticidas e morte por câncer de próstata (KABIR; ZENDEHDEL; TAYEFEH-RAHIMIAN, 2018). Pestana et al. (2015), investigou pesticidas da classe organofosforados no desenvolvimento do câncer de mama em duas linhagens de células, MCF-7 (positivo para receptor de estrogênio- α) e MDA-MB-231 (negativo para receptor de estrogênio- α). Foram usadas as concentrações de 50 nM a 1 μ M, foi observado uma diminuição na proliferação e viabilidade em células da linhagem MCF-7, sem qualquer tipo de alteração na linhagem MDA-MB-231. Além disso, a invasão celular foi induzida na linhagem MCF-7. Há crescentes evidências que indicam a relação da exposição a pesticidas organoclorados com o aumento do risco de desenvolvimento de Linfoma não-Hodgkin. Em uma meta-análise, o risco da exposição a pesticidas por Linfoma não-Hodgkin foi estudada, e foi observado associações positivas para os pesticidas diclorodifenildicloroetileno, hexaclorociclohexano, clordano, e hexaclorobenzeno (LUO et al., 2016). Em outra meta-análise foi encontrado associação com pesticidas da classe química organofosforados (HU et al., 2017).

3.6 Pesticidas associados a alergias

Diversos estudos epidemiológicos sugerem o crescente aumento da prevalência de alergias nas últimas décadas. Evidências sugerem que produtos químicos, especialmente os pesticidas, podem potencializar os alérgenos e desempenhar um importante papel no desenvolvimento de doenças alérgicas (YANAGISAWA et al., 2008). Determinados pesticidas contribuem para o mastro degranulação de mastócitos e basófilos através do desencadeamento da produção de citocinas, tais como IL-4 e IL-13, que promovem secreção de IgE pelas células B. Após a ligação de IgE com receptor (Fc) em mastócitos e / ou basófilos, ligações cruzadas de receptores IgE por alérgeno desencadeia desgranulação dessas células. Em seguida, mediadores são liberados (isto é, histamina, heparina, serotonina, citocinas, proteases, leucotrienos e prostaglandinas) e contribuem para uma série de reações alérgicas, incluindo dilatação de vasos sanguíneos, secreção de muco e contração de músculos lisos. Este mecanismo pode ajudar a explicar o desenvolvimento de anticorpos IgE contra o diclorodifenildicloroetileno (DDE) e piretrinas nos indivíduos expostos (EL-MAGD; SABIK; SHOUKRY, 2011; KARMAUS et al., 2005). A exposição a pesticida também ligada ao risco de desencadear asma. Sunyer et al. (2006), mostrou em seu estudo que a exposição precoce ao DDE, estava associado com asma em crianças de 4 a 6 anos idade. Weselak et al. (2007), em um estudo exploratório retrospectivo observou associações entre exposições a pesticidas durante a gravidez e persistente tosse ou bronquite, ou asma na prole. Para qualquer pesticida usado (herbicidas, inseticidas e fungicidas) durante gravidez uma associação significativa com o desenvolvimento de alergias e febre do feno na população estudada.

4 CONCLUSÃO

Ainda que, as preocupações com a saúde pública em relação a exposições de pesticidas, sejam voltadas principalmente para as mutações carcinogênicas e neurológicas, pode-se observar que esses compostos podem causar efeitos profundos no sistema imunológico, podendo desencadear vários outros processos pela perturbação na função normal dos outros sistemas corpóreos.

As alterações imunológicas causadas por pesticidas desregulam a função normal de várias células imunes, ou podem levar até mesmo a apoptose dessas células, facilitando processos patológicos e contribuir para diferentes tipos de distúrbios psiquiátricos, câncer, alergias, autoimunes e doenças infecciosas.

O câncer resultante da exposição aos pesticidas pode ser causado pela via imunológica, por interferência com a vigilância imunológica (principalmente células naturais assassinas) ou indução da disfunção do sistema imune inato. Porém, o câncer pode resultar também dos danos que os pesticidas podem causar no DNA.

Capítulo II: Artigo a ser Submetido na Revista: Journal of Clinical Toxicology ISSN: 2161-0495

CORRELAÇÃO ENTRE O ALTO ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO E A INTOXICAÇÃO POR AGROTÓXICOS NO BRASIL

Rayane Cristina Souza , Elinaura Pereira dos Santos, Pedro Henrique Cunha Fontenelle, Thaís de Melo Castelo Branco, Nathalia de Araujo Caduda da Silva Motta, Fabrício Brito Silva, Angela Falcai.

Universidade Ceuma, São Luís, Brasil

RESUMO

A intoxicação por agrotóxicos é um sério problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento e emergentes. Em 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que ocorressem no mundo cerca de três milhões de intoxicações por agrotóxicos, com 220.000 mortes por ano. O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil epidemiológico de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, avaliar a sua correlação com o índice de desenvolvimento de cada estado e através de uma análise computacional avaliar os efeitos no metabolismo humano e sua toxicidade. Trata-se de um estudo estruturado em pesquisa documental, alicerçada nos principais bancos de dados do país, de séries temporais, bem como descritivo. Foi utilizado para análises *in silico* o programa de computador PASS online, para análise do metabolismo e toxicidade dos agrotóxicos. Para análises estatísticas foram utilizadas tabela de contingência, o qui quadrado de independência, o teste de normalidade de acordo com o teste de D'Agostino & Pearson, análise de correlação de Pearson e regressão linear simples. Todas as análises serão realizadas no Software Prisma 8.00. Foram notificados 168.516 casos de intoxicação por pesticidas no Brasil No período de 2007 a 2017. As regiões Sudeste (44.189) e Nordeste (24.922) apresentaram crescimento significativo, mas a maior magnitude do aumento anual está na Região Sudeste. Das dimensões sócio-demográficas, a maioria das intoxicações ocorreram no Brasil em vítimas na faixa etária 20-59 anos (44,6%), sexo masculino (55,7%), com o ensino fundamental incompleto (11,4%). Para os aspectos relacionados à intoxicação, a maioria das intoxicações por agrotóxicos de uso agrícola no Brasil indicou a circunstância tentativa de suicídio (36,3 %), cura sem sequelas (60,8%) e a exposição aguda-única (55,6%). Existência de uma correlação positiva significativa entre os casos de notificação e o IDHM. Em relação a atividade metabólica e toxicologia, a maioria das atividades metabólicas deram Pa maior que Pi, sendo assim, há uma grande chance de ocorrer. Com os resultados apresentados, os casos de intoxicação por agrotóxico tornaram-se um dos grandes problemas de saúde pública que o país vive. Essa situação pode ser agravada pelas próprias características demográficas, sociais, econômicas, políticas e de serviços de saúde que o país possui, como o aumento na produção

agrícola e o uso intensivo de agrotóxicos, legislação pouco eficiente ou ultrapassada, precarização das condições de segurança de trabalho, a desinformação acerca do uso indiscriminado de agrotóxicos e os reais riscos destes a saúde da população, o pouco preparo dos profissionais de saúde, baixa eficácia das políticas de promoção e prevenção das intoxicações por agrotóxicos e a ausência de investimento de pesquisas direcionadas, com critérios mais específicos, para os efeitos destas substâncias sobre o organismo humano em longo prazo, já que, os efeitos crônicos revelam a face mais preocupante sobre os danos dos agrotóxicos sobre o organismo humano.

Palavras-chave: Envenenamento. Exposição a Praguicidas. Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação em Saúde.

INTRODUÇÃO

Agrotóxicos e afins são produtos e agentes 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 (Lei Federal nº 7.802/1989 e Decreto nº 4.074/2002)

Um panorama nacional revela que o Brasil consolidou sua liderança mundial em consumo de agrotóxicos, ampliando em 173% a comercialização interna de ingredientes ativos entre 2009 e 2015, alcançando 527.289,63 toneladas/ano (IBAMA, 2017). Nesse mesmo período, o Relatório de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos registrou aumento de 169% dos casos de intoxicações por agrotóxicos, chegando a 11.863 notificações/ano (BRASIL, 2018). Os avanços tecnológicos impulsionados pela produção de transgênicos contribuíram para tornar crescente o consumo de agrotóxicos nos últimos anos (CARNEIRO et al., 2011).

Apesar dos benefícios associados ao uso de pesticidas no aumento da produção agrícola, tem havido preocupações crescentes com os efeitos adversos do manuseio inseguro e inadequado de pesticidas para a saúde humana (NTZANI et al., 2013; PRUSS-USTUN et al., 2011). A exposição humana a pesticidas é um fenômeno comum em países em desenvolvimento como o Brasil devido ao seu fácil acesso e amplo uso na agricultura. Estudos demonstraram que a exposição a pesticidas tem impactos negativos significativos na saúde humana, incluindo envenenamento grave, levando à morte e muitos problemas de saúde crônicos (KONRADSEN,

2007; ANDERSEN, 2015). Portanto, o envenenamento por pesticidas está se tornando um grande problema de saúde pública em todo o mundo (AHUJA et al., 2015).

A intoxicação por agrotóxicos é um sério problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento e emergentes. Em 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que ocorressem no mundo cerca de três milhões de intoxicações por agrotóxicos, com 220.000 mortes por ano. Apenas 1/6 dos acidentes com agrotóxicos são oficialmente registrados e cerca de 70% ocorrem em países em desenvolvimento, sendo que os inseticidas organofosforados são os responsáveis por 70% das intoxicações agudas. Estimativas mundiais mais recentes demonstram valores anuais entre 234.000 e 326.000 suicídios por agrotóxicos, o que contribui com cerca de um terço de todos os suicídios globalmente (GUNNELL et al. 2007).

No Brasil dois Sistemas de Informações trabalham com dados sobre intoxicações. O Sistema de Informação de Agravo de Notificação - Sinan é um sistema de informação que contém dados sobre doenças e agravos de “notificação compulsória”, ou seja, que os profissionais de saúde são obrigados a registrar, tendo em vista sua importância epidemiológica. Em 2004, o Ministério da Saúde publicou a Portaria 777, que incluiu as intoxicações por agrotóxicos, quando relacionadas ao trabalho, na Lista de Notificação Compulsória (LNC). Em 2011, com a publicação da Portaria 104 do Ministério da Saúde, a obrigação em notificar essas intoxicações passou a ser universal, sem a condição de serem relacionadas ao trabalho. Entretanto, o que se observa é que os registros de intoxicações por agrotóxicos no Sinan têm sido escassos em todo o Brasil (LONDRES, 2011).

O segundo é o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) que consolida os dados gerados nos diferentes estados brasileiros, é coordenado pela Fundação Oswaldo Cruz do Ministério da Saúde, que anualmente faz a publicação das estatísticas de casos de intoxicação registrados pelos centros. Entretanto, dados epidemiológicos como o produto tóxico envolvido, o perfil dos intoxicados e a circunstância envolvida em cada caso de intoxicação não são indicados no SINITOX. Tais dados são de extrema importância para elaboração de políticas de saúde que visem à diminuição da ocorrência desses casos (AZEVEDO, 2006).

Diante disso, o objetivo deste estudo é descrever e analisar o perfil epidemiológico dos indivíduos com exposição/intoxicação por agrotóxicos no Brasil, tomando como fonte os dados secundários notificados no Sinan e SINITOX, em suas versões Net, no período de 2007 a 2017.

Objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil epidemiológico de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, avaliar a sua correlação com o índice de desenvolvimento de cada estado

e através de uma análise computacional avaliar os efeitos no metabolismo humano e sua toxicidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Levantamento de dados

O presente trabalho foi estruturado em pesquisa documental, alicerçada nos principais bancos de dados do país, precipuamente na base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A escolha desse intervalo decorreu não apenas da disponibilização de informações no banco de dados da SINAN, mas também da necessidade de oferecer um perfil epidemiológico e um panorama da evolução dos casos de intoxicação no Brasil, desde que o país se tornou o maior consumidor de agrotóxicos do mundo, em 2008.

Os dados foram obtidos da base nacional do SINAN, que é alimentada pelos municípios e seguem um fluxo ascendente, com a unificação dos dados municipais pelo nível estadual e que, posteriormente, são consolidados em um banco nacional pela Unidade Técnica do SINAN, sediada no Ministério da Saúde. As fontes de dados foi o banco das “Intoxicações Exógenas” do SINAN versão Net no período de 2007 a 2017.

O perfil epidemiológico foi estabelecido a partir das seguintes categorias de análise na base de dados Sinan: a) quantitativo de contaminação conforme o tipo de agrotóxico; b) índices de intoxicação por critério de sexo; c) índices de contaminação segundo a faixa etária; d) índices de contaminação segundo o nível de escolaridade. De outra forma, o processo de evolução das intoxicações levou em consideração: e) o modo de contaminação; f) o local de exposição; g) a avaliação dos casos de intoxicação e sua evolução (cura com sequela, óbito, etc.).

Os dados sobre mortalidade/óbitos foram obtidos do SINITOX que é atualmente composto por 36 Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIT), localizados em 19 estados brasileiros e também no Distrito Federal. No presente artigo, foram avaliados os dados disponíveis online, relativos a 33 Centros, no período de 2007 a 2017.

O indivíduo com intoxicação confirmada ou só exposição por agrotóxico (agrotóxico de uso agrícola, agrotóxico de uso domiciliar, agrotóxico usado em saúde pública, raticida e produto veterinário). Os dados foram analisados de acordo com as características individuais e sociodemográficas, exposição e desfecho.

Este estudo utilizou um banco de dados secundários com a garantia do sigilo e anonimato dos casos notificados, sendo a identificação do perfil epidemiológico dos casos de intoxicações exógenas uma atividade de rotina, e apresenta-se de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

Distribuição Espaço Temporal (mapa com os valores classificados)

Os arquivos em formato shapefile dos estados do Brasil foram obtidos através do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Usando o programa QGIS 3.4, esse shapefile foi convertido no dado SIRGAS 2000 e sua tabela de atributos convertida em .xlsx e depois mesclada na tabela com o número de intoxicantes de pesticidas usando o nome dos estados no Excel. No QGIS 3.4, a nova tabela resultante, salva no formato .csv, foi mesclada no shapefile pelos códigos de estado através do comando "join" em "properties da camada". Em seguida, os anos de 2007, 2012 e 2017 foram classificados em intervalos, usando o comando “equal graduated” no menu “layer properties / symbology”, usando valores que representavam a evolução dos casos.

Análises *in silico* dos agrotóxicos (Programa PASS online)

Foi utilizado para análises *in silico* o programa de computador PASS online, que prevê simultaneamente 3678 tipos de atividade com uma precisão média de previsão de cerca de 95% (validação cruzada leave- one-out) com base na fórmula estrutural do composto. O PASS usa MNA (Multinível de vizinhança de átomos) descritores para apresentação da estrutura de um composto, eles são com base em uma descrição da estrutura molecular de acordo às valências e cargas parciais de átomos conectados (incluindo átomos de hidrogênio) (FILIMONOV et al., 1999). Dessa forma, a estimativa é baseada em uma análise das relações estrutura-atividade para um amplo conjunto de treinamento envolvendo substâncias medicamentosas, candidatos a fármacos em vários estágios de investigação clínica e pré- clínica, agentes farmacêuticos, e sondas químicas e compostos, para os quais são conhecidas informações específicas sobre toxicidade. Dentro do programa foram utilizadas as análises de metabolismo e toxicidade.

Análises Estatísticas

Para análises estatísticas foram utilizados tabela de contingência, o qui quadrado de independência, o teste de normalidade de acordo com o teste de D'Agostino & Pearson, análise de correlação de Pearson e regressão linear simples. O nível de significância adotado será de 5%, ou seja, a probabilidade de $p < 0,05$ capaz de revelar a existência de diferenças estatisticamente significativos entre os dados dos diferentes grupos. Todas as análises serão realizadas no Software Prisma 8.00®. (GraphPad Softawer Inc.).

RESULTADOS

No período de 2007 a 2017, foram notificados 168.516 casos de intoxicação por pesticidas no Brasil. Nesse período, houve crescimento linear de intoxicação por agrotóxicos, e a equação de reta que melhor descreveu esse comportamento foi $y = 1475x - 2953328$, em que 1475 representa a taxa de crescimento da reta no período, y, a taxa de intoxicações e x, o tempo em anos, para $R^2 = 0,9319$ (Figura 1).

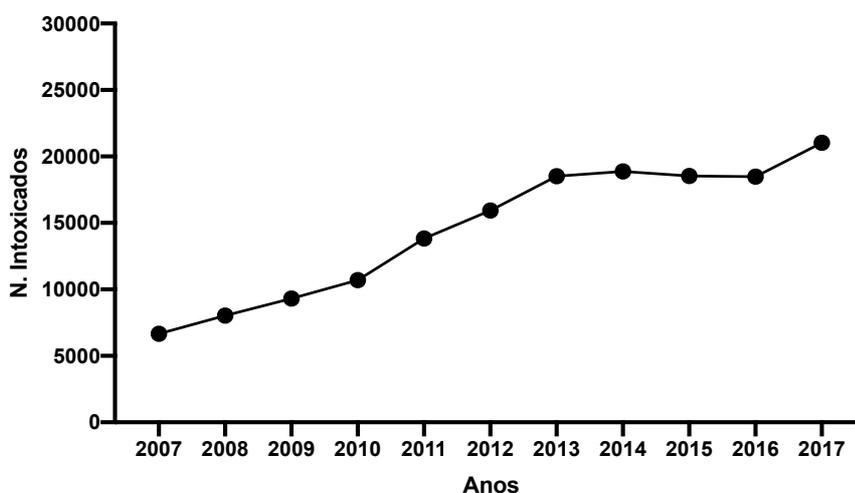


Figura 1 – Tendência de notificações de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, 2007 a 2017. Teste estatístico: Regressão linear Simples ($p < 0,0001$; $R = 0,93$).

Na análise de tendência para envenenamento por região, indica que houve diferentes comportamentos durante os anos. As regiões Sudeste (44.189) e Nordeste (24.922) apresentaram crescimento significativo, mas a maior magnitude do aumento anual está na Região Sudeste (Figura 2).

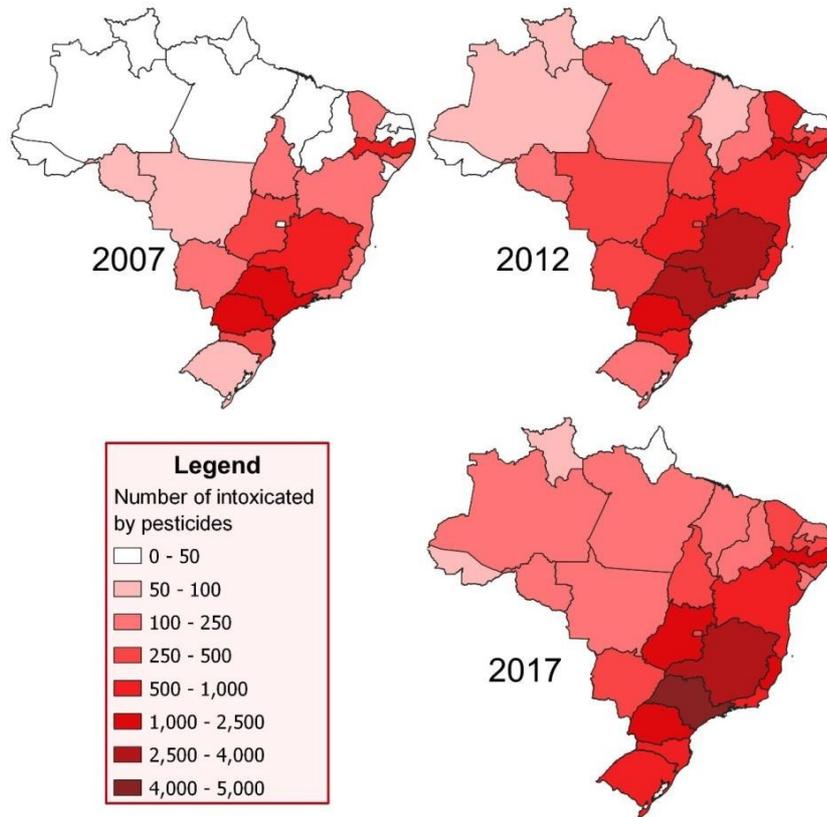


Figura 2. Distribuição espaço-temporal dos casos de intoxicação por agrotóxicos por Estados Brasileiros.

Os estados que mais notificaram casos de intoxicação por agrotóxicos, no período citado, foram Minas Gerais (16.895 casos), Paraná (16.005 casos), São Paulo (14.042 casos) e Pernambuco (8.869 casos). O Acre (83 casos) foi o estado que menos notificou, seguido pelo Amapá (264 casos), conforme demonstrado na Figura 3. Esses dados foram ilustrados na figura a seguir, que traz informações de casos em todos os estados do país.

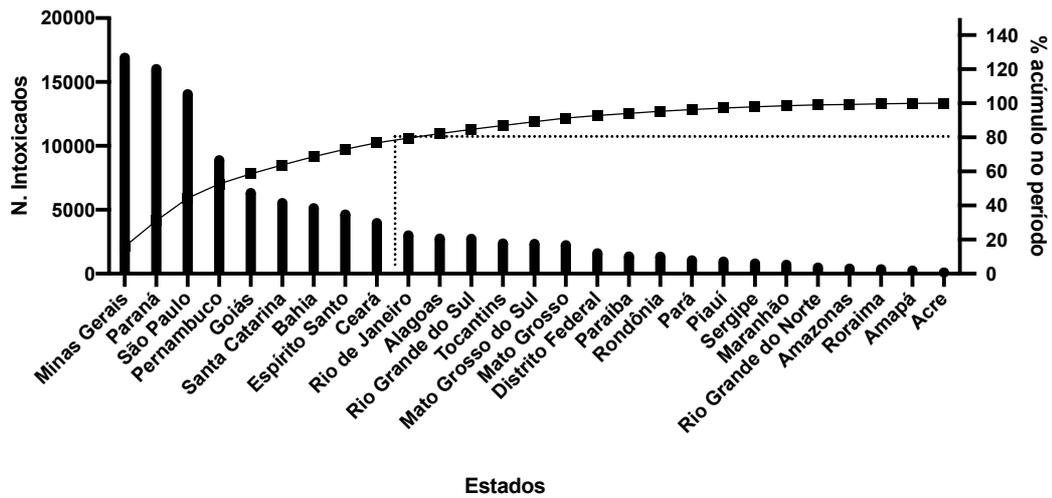


Figura 3. Tendência de casos notificados de intoxicação por agrotóxico nos estados e no Distrito Federal de 2007 a 2017.

Na Tabela 1 encontram-se os dados em relação ao número de casos notificados e registrados entre os anos de 2007 e 2017, por faixa etária. De 20-39 anos se destacou por apresentar o maior número de casos notificados (87.181) em todos os anos, totalizando aproximadamente 40% do total de casos de uma década. Observou-se que a Região Sudeste, como esperado, apresentou o maior número de casos na faixa etária 20-39 (79.997) durante os anos de 2007 a 2017, seguido de Região Nordeste (61.782), Sul (34.862), Centro-Oeste (20.403) e Norte (20.403).

Em relação do número de casos notificados de intoxicação por agrotóxicos em relação ao sexo e a região de notificação. De modo geral, as intoxicações no sexo masculino com 62247 predominam sobre o feminino com 49320.

Uma das variáveis a ser observada detalhadamente está relacionada aos indicadores educacionais. Os casos de intoxicação são maiores para aqueles que declararam ter ensino 5° a 8° série incompleta do ensino fundamental, sendo cerca de 11,47% dos casos notificados.

Tabela 1. Casos de Intoxicação por agrotóxicos segundo a faixa etária, sexo e escolaridade, nas unidades federativas do Brasil no período de 2007 a 2017. Brasil, 2020.

Variáveis	Categoria	Regiões											
		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-Oeste		Brasil	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Faixa Etária	Em branco/IGN	2	0.03%	9	0.04%	8	0.02%	5	0.02%	3	0.0%	27	0.02%
	<1 Ano	144	2.48%	538	2.16%	799	1.81%	437	1.80%	286	2.3%	2204	1.98%
	1 – 4	856	14.77%	2284	9.16%	3943	8.92%	2432	10.03%	1585	12.7%	11100	9.95%
	5 – 9	167	2.88%	489	1.96%	738	1.67%	407	1.68%	224	1.8%	2025	1.81%
	10 – 14	233	4.02%	970	3.89%	1267	2.87%	712	2.94%	341	2.7%	3523	3.16%
	15 – 19	724	12.49%	3401	13.65%	4752	10.75%	2792	11.51%	1370	11.0%	13039	11.68%
	20 – 39	2378	41.03%	11519	46.22%	19908	45.05%	10234	42.21%	5571	44.8%	49610	44.46%
	40 – 59	981	16.93%	4549	18.25%	10440	23.63%	5731	23.64%	2506	20.1%	24207	21.69%
	60 – 64	117	2.02%	416	1.67%	895	2.03%	618	2.55%	236	1.9%	2282	2.04%
	65 – 69	70	1.21%	290	1.16%	589	1.33%	407	1.68%	135	1.1%	1491	1.34%
	70 – 79	84	1.45%	342	1.37%	666	1.51%	367	1.51%	141	1.1%	1600	1.43%
80 e +	40	0.69%	115	0.46%	184	0.42%	105	0.43%	41	0.3%	485	0.43%	
	Total	5796	5.19%	24922	22.33%	44189	39.60%	24247	21.73%	12439	11.1%	111593	100.00%
Gênero	Ign/Branco	2	0.03%	6	0.02%	9	0.02%	3	0.01%	6	0.05%	26	0.02%
	Masculino	3234	55.80%	12903	51.77%	24573	55.61%	14388	59.34%	7149	57.47%	62247	55.78%
	Feminino	2560	44.17%	12013	48.20%	19607	44.37%	9856	180.65%	5284	42.48%	49320	44.20%
	Total	5796	4.40%	24922	30.00%	44189	38.80%	24247	21.73%	12439	11.15%	111593	100.00%

(continua)

Escolaridade	Ign/Branco	1504	25.95%	15018	60.26%	18128	41.02%	5456	22.50%	4629	37.21%	44735	40.09%
	Analfabeto	108	1.86%	395	1.58%	390	0.88%	298	1.23%	167	1.34%	1358	1.22%
	1ª a 4ª série incompleta do EF	503	8.68%	1313	5.27%	2894	6.55%	2394	9.87%	821	6.60%	7925	7.10%
	4ª série completa do EF	254	4.38%	550	2.21%	1781	4.03%	1764	7.28%	425	3.42%	4774	4.28%
	5ª a 8ª série incompleta do EF	776	13.39%	1740	6.98%	4835	10.94%	3875	15.98%	1572	12.64%	12798	11.47%
	Ensino fundamental completo	341	5.88%	552	2.21%	2471	5.59%	1902	7.84%	634	5.10%	5900	5.29%
	Ensino médio incompleto	440	7.59%	797	3.20%	3065	6.94%	2124	8.76%	902	7.25%	7328	6.57%
	Ensino médio completo	615	10.61%	1140	4.57%	4540	10.27%	2655	10.95%	994	7.99%	9944	8.91%
	Educação superior incompleta	82	1.41%	139	0.56%	409	0.93%	309	1.27%	139	1.12%	1078	0.97%
	Educação superior completa	81	1.40%	208	0.83%	535	1.21%	395	1.63%	165	1.33%	1384	1.24%
Total	5796	5.19%	24922	22.33%	44189	39.60%	24247	21.73%	12439	11.15%	111593	100.00%	

(conclusão)

Outro aspecto de importância em análises aos dados na Tabela 2, quanto ao tipo de agrotóxico, o que mais gerou notificações foi o raticida com 40,5% (45.211) dos casos, seguido por agrotóxico agrícola com 41612 (37,3%) para o período estudado. O de uso doméstico foi de 11,9% (13333), enquanto que o de utilização veterinária foi de 8,3% (9214). Entretanto, o utilizado na saúde pública causou 2% (2223) casos de intoxicações.

No que diz respeito às circunstâncias do envenenamento. Durante a trajetória histórica, as circunstâncias com maior número de casos foram às tentativas de suicídio e acidental em todas as regiões. Por muito tempo, o setor de produção dos agrotóxicos afirmou que a maior parte dos casos de intoxicação por agrotóxicos era intencional. Observando os dados do gráfico, vemos que em verdade os casos de tentativa de suicídio representam cerca de 52% do total de casos.

De acordo com o tipo de exposição, a sua maioria ocorreu de forma aguda única (81%), com 129.137 casos, seguida por exposição do tipo aguda repetida (6%), com 9.624 casos. Com relação às regiões, o tipo de exposição aguda-única apresentou os maiores percentuais em todas as regiões, contudo o maior percentual foi encontrado na Região Sudeste (41%).

Com relação ao prognóstico clínico do total dos casos de intoxicação por agrotóxico de uso agrícola no país, 79% evoluíram para cura sem sequelas, 2% foram a óbito por intoxicações por agrotóxicos. No período analisado, a cura sem sequelas foi mais frequente em todas as Regiões do país, no entanto, o maior percentual foi observado na Região Sudeste (35%).

O critério de confirmação dos casos de intoxicação, mostrou que o critério clínico 60,4% foi 2,2 vezes maior que critério clínico-epidemiológico. E que os casos de intoxicação são relacionados a exposição não ocupacional com cerca de 72,2% dos casos notificados.

Variáveis	Categoria	Regiões											
		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-Oeste		Brasil	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Agente Tóxico	Agrotóxico agrícola	2173	37.5%	9396	37.7%	14273	32.3%	11245	46.4%	4525	36.4%	41612	37.3%
	Agrotóxico doméstico	861	14.9%	3180	12.8%	4294	9.7%	3295	13.6%	1703	13.7%	13333	11.9%
	Agrotóxico saúde pública	198	3.4%	473	1.9%	952	2.2%	290	1.2%	310	2.5%	2223	2.0%
	Raticida	2017	34.8%	9977	40.0%	21147	47.9%	7581	31.3%	4489	36.1%	45211	40.5%
	Prod. Veterinário	547	9.4%	1896	7.6%	3523	8.0%	1836	7.6%	1412	11.4%	9214	8.3%
	Total	5796	5.2%	24922	22.3%	44189	39.6%	24247	21.7%	12439	11.1%	111593	100%
Circunstância da Intoxicação	Ign/Branco	2060	22.8%	30726	49.7%	20967	26.2%	4685	13.4%	4494	22.0%	62932	30.5%
	Uso Habitual	690	7.6%	2200	3.6%	3996	5.0%	2550	7.3%	1406	6.9%	10842	5.3%
	Acidental	2549	28.2%	7011	11.3%	14280	17.9%	10039	28.8%	5423	26.6%	39302	19.1%
	Ambiental	356	3.9%	866	1.4%	1653	2.1%	885	2.5%	569	2.8%	4329	2.1%
	Uso Terapêutico	28	0.3%	249	0.4%	171	0.2%	82	0.2%	51	0.2%	581	0.3%
	Prescrição Médica	1	0.0%	18	0.0%	24	0.0%	19	0.1%	8	0.0%	70	0.0%
	Erro de Administração	76	0.8%	238	0.4%	667	0.8%	314	0.9%	211	1.0%	1506	0.7%
	Automedicação	37	0.4%	356	0.6%	670	0.8%	310	0.9%	116	0.6%	1489	0.7%
	Abuso	80	0.9%	778	1.3%	1708	2.1%	325	0.9%	393	1.9%	3284	1.6%
	Ingestão por Alimento	166	1.8%	1017	1.6%	880	1.1%	236	0.7%	309	1.5%	2608	1.3%
	Tentativa de Suicídio	2766	30.6%	17332	28.1%	33487	41.9%	14445	41.4%	6779	33.2%	74809	36.3%
	Tentativa de Aborto	22	0.2%	80	0.1%	122	0.2%	53	0.2%	45	0.2%	322	0.2%
	Violência/Homicídio	115	1.3%	431	0.7%	760	1.0%	297	0.9%	120	0.6%	1723	0.8%
	Outra	104	1.1%	480	0.8%	612	0.8%	622	1.8%	479	2.3%	2297	1.1%
Total	9050	4.4%	61782	30.0%	79997	38.8%	34862	16.9%	20403	9.9%	206094	100%	

(continua)

Evolução	Ign/Branco	2554	28.2%	28587	46.3%	27111	33.9%	5989	17.2%	6499	31.9%	70740	34.3%
	Cura sem sequelas	5946	65.7%	30143	48.8%	49212	61.5%	27007	77.5%	13096	64.2%	125404	60.8%
	Curta com sequelas	197	2.2%	536	0.9%	844	1.1%	523	9.0%	301	1.5%	2401	1.2%
	Óbito por intoxicação Exógena	201	2.2%	1584	2.6%	1406	1.8%	818	2.3%	244	1.2%	4253	2.1%
	Óbito por outra causa	24	0.3%	92	0.1%	194	0.2%	112	0.3%	31	0.2%	453	0.2%
	Perda por Seguimento	128	1.4%	840	1.4%	1230	1.5%	413	1.2%	232	1.1%	2843	1.4%
Total		9050	4.4%	61782	30.0%	79997	38.8%	34862	16.9%	20403	9.9%	206094	100%
Tipo de Exposição	Ign/Branco	2691	29.7%	33594	54.4%	27332	34.2%	5807	16.7%	5947	29.1%	75371	36.6%
	Aguda-única	5663	62.6%	25110	40.6%	45756	57.2%	25546	73.3%	12491	61.2%	114566	55.6%
	Aguda-repetida	516	5.7%	2102	3.4%	5447	6.8%	2970	8.5%	1409	6.9%	12444	6.0%
	Crônica	137	1.5%	815	1.3%	918	1.1%	353	1.0%	438	2.1%	2661	1.3%
	Aguda sobre crônica	43	0.5%	161	0.3%	544	0.7%	186	0.5%	118	0.6%	1052	0.5%
Total		9050	4.4%	61782	30.0%	79997	38.8%	34862	16.9%	20403	9.9%	206094	100%
Critério de Confirmação	Ign/Branco	391	6.7%	2003	8.0%	3237	7.3%	895	3.7%	995	8.0%	7521	6.7%
	Clínico-Laboratorial	278	4.8%	2670	10.7%	2048	4.6%	1233	5.1%	435	3.5%	6664	6.0%
	Clínico-epidemiológico	1976	34.1%	5764	23.1%	11029	25.0%	8367	34.5%	2836	22.8%	29972	26.9%
	Clínico	3151	54.4%	14485	58.1%	27875	63.1%	13752	56.7%	8173	65.7%	67436	60.4%
Total		5796	4.4%	24922	30.0%	44189	38.8%	24247	21.7%	12439	11.1%	111593	100%
Exposição de Trabalho	Ign/Branco	352	6.1%	3444	13.8%	3641	8.2%	640	2.6%	1269	10.2%	9346	8.4%
	Sim	1162	20.0%	2978	11.9%	7644	17.3%	6706	27.7%	3197	25.7%	21687	19.4%
	Não	4282	73.9%	18500	74.2%	32904	74.5%	16901	69.7%	7973	64.1%	80560	72.2%
Total		5796	4.4%	24922	30.0%	44189	38.8%	24247	21.7%	12439	11.1%	111593	100%

(conclusão)

Os testes paramétricos de correlação de Pearson constataram a existência de uma correlação positiva significativa entre os casos de notificação e o IDHM geral, renda e longevidade cujos valores de coeficientes de correlação (R) corresponderam a 0,4863, 0,5281 e 0,4786, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Correlação entre número de intoxicados e IDHM.

	N. Intoxicados	
	R	P
IDHM (2010)	0,4863	0,0137
IDHM RENDA (2010)	0,5281	0,0067
IDHM Longevidade (2010)	0,4786	0,0155

Após a análise das prováveis atividades metabólicas que podem ser ativadas ou inibidas dos agrotóxicos acefato (inseticida), Glifosato (Herbicida) e Piraclostrobina (Fungicida) por meio do PASS online, foram obtidas 10 atividades para o inseticida, 46 para o herbicida e 9 para o fungicida. A maioria das atividades metabólicas deram Pa maior que Pi, sendo assim, há uma grande chance de ocorrer.

Tabela 4. Predição da atividade metabólica dos agrotóxicos mais usados no Brasil.

Inseticida – Acefato		
Metabolismo	PA	PI
Inibidor da RNA polimerase	0,890	0,002
Inibidor da acetilesterase	0,772	0,007
Inibidor da aspulvinona dimetilaliltransferase	0,768	0,043
Inibidor da sacaropepsina	0,709	0,709
Inibidor da quimosina	0,709	0,042
Dispneia	0,709	0,042
Discinesia	0,934	0,005
Tremor	0,893	0,008
Diarreia	0,880	0,005
Distúrbios gastrointestinais	0,724	0,010
Herbicida – Glifosato		
Metabolismo	PA	PI
Inibidor da endopeptidase neutra	0,950	0,001

(continua)

Inibidor da glutamato-5-semialdeído desidrogenase	0,936	0,003
Inibidor da fosfolonoacetato hidrolase	0,871	0,001
Inibidor da proteassoma ATPase	0,859	0,003
Inibidor da pseudolisina	0,850	0,004
Inibidor de benzoato-CoA ligase	0,853	0,010
Inibidor de aspartato-fenilpiruvato transaminase	0,835	0,003
Inibidor da arilmalonato descarboxilase	0,833	0,003
Inibidor da ADP-timidina cinase	0,827	0,006
Inibidor da esfinganina quinase	0,819	0,012
Inibidor da fosfoenolpiruvato-proteína fosfotransferase	0,801	0,002
Inibidor da O-hidroxicinamoil-transferase Shikimate	0,789	0,004
Inibidor da 2-desidropantoato aldolase	0,785	0,001
Inibidor da peptidase de processamento mitocondrial	0,777	0,005
Inibidor da fosfatase	0,771	0,004
Inibidor da exoribonuclease II	0,773	0,010
Inibidor da monodesidroascorbato redutase (NADH)	0,766	0,008
Inibidor da timidilato 5'-fosfatase	0,761	0,004
Anti-isquêmico, cerebral	0,765	0,018
Inibidor da hidrogênio desidrogenase	0,752	0,006
Anticonvulsivante	0,750	0,008
Antagonista do receptor de glutamato	0,739	0,003
Inibidor da prenil-difosfatase	0,741	0,005
Inibidor da fosfoinositida 5-fosfatase	0,74	0,005
Tratamento de distúrbios fóbicos	0,777	0,043
Inibidor da peroxidase de manganês	0,741	0,009
Antagonista do receptor NMDA	0,735	0,003

(continua)

Inibidor da NADH quinase	0,732	0,005
Inibidor da formaldeído transketolase	0,733	0,008
Inibidor de undecaprifosfo- muramoilpentapeptídeo beta-N- acetilglucosaminiltransferase	0,725	0,003
Inibidor da ftalato 4,5-dioxigenase	0,728	0,011
Inibidor da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (difosfato)	0,719	0,002
Inibidor da carboxipeptidase Taq	0,731	0,015
Inibidor da fibrolase	0,717	0,006
Inibidor da CDP-glicerol glicerofosfotransferase	0,751	0,041
Inibidor da gliceril-éter- monooxigenase	0,72	0,01
Inibidor da etanolamina-fosfato citidililtransferase	0,712	0,004
Inibidor da açúcar-fosfatase	0,732	0,027
Inibidor da transketolase	0,705	0,005
Inibidor da dimetilargininase	0,707	0,014
Inibidor da piritrisina	0,703	0,011
Inibidor da glicosilfosfatidilinositol fosfolipase D	0,718	0,031
Inibidor de 3-epimerase de ribulose- fosfato	0,704	0,019
Inibidor de fragilysin	0,701	0,017
Inibidor da metilenotetrahidrofolato redutase (NADPH)	0,71	0,029
Inibidor da acilcarnitina hidrolase	0,701	0,026
Inibidor da aspulvinona dimetilaliltransferase	0,713	0,059
Fungicida – Piraclostrobina		
Metabolismo	PA	PI
Inibidor da 5-O- (4-coumaroil) -D- quinato 3'-monooxigenase	0,480	0,094

(continua)

Inibidor da manotetraose 2-alfa-N-acetilglucosaminiltransferase	0,433	0,093
Estimulador de guanilato ciclase 1 HMGCS2 melhorador de expressão Inibidor de lisil oxidase Substrato de estimulador do glicogênio sintase CYP2A8	0,340	0,003
Melhorador de expressão de HMGCS2	0,367	0,067
Inibidor da lisil oxidase	0,304	0,054
Estimulante da glicogênio sintase	0,305	0,071
Substrato CYP2A8	0,311	0,098
Tratamento de distúrbios fóbicos	0,386	0,246
Dermatose neutrofilica (síndrome de Sweet)	0,373	0,206

Pa= Probabilidade de "ser ativo". Pi= Probabilidade de "ser inativo". (conclusão)

No conteúdo da tabela 5, podemos observar o potencial de toxicidade dos agrotóxicos em relação efeitos pela exposição. O inseticida tem 14 ações de toxicidade, com maior Pa para Cânceres, enquanto o herbicida tem apenas 1 ação e o fungicida 5 ações com baixo efeitos carcinogênicos

Tabela 5. Predição da atividade toxicidade dos agrotóxicos mais usados no Brasil.

Inseticida – Acefato		
Toxicidade	PA	PI
Carcinoma pancreático	816	1
Eritroleucemia	595	15
Adenocarcinoma cervical	558	17
Oligodendroglioma	336	175
Carcinoma gástrico	252	106
Carcinoma de bexiga	89	4

(continua)

Melanoma xenoenxerto	87	49
Melanoma xenoenxerto	87	49
Carcinoma pancreático	87	49
Carcinoma pulmonar de células não pequenas	210	172
Condrossarcoma ósseo	67	31
Carcinoma de células escamosas da hipofaringe	67	33
Carcinoma embrionário	20	18
Adenocarcinoma do cólon	208	206
Herbicida – Glifosato		
Toxicidade	PA	PI
Adenocarcinoma	0,55	0
Fungicida – Piraclostrobina		
Toxicidade	PA	PI
Glioblastoma – Cérebro	0,39	0,04
Carcinoma gástrico	0,19	0,05
Leucemia monocítica aguda	0,12	0,04
Carcinoma ovariano	0,19	0,15
Leucemia linfoblástica T aguda	0,21	0,19

(conclusão)

DISCUSSÃO

Os pesticidas são variados em termos de estrutura e uso de substâncias químicas, cujo principal objetivo é fornecer proteção contra pragas (COSTA et al, 2015). O uso de pesticidas causa poluição ambiental e exposição acidental de certos grupos de pessoas aos seus efeitos nocivos (KAPKA-SKRZYPCZAK et al., 2011). Nos países em desenvolvimento, a poluição ambiental causada por pesticidas é alta devido ao seu amplo uso, enquanto a falta de controle e as medidas de proteção adequadas aumentam a incidência de efeitos negativos à saúde entre as pessoas (LOEPPKE et al., 2017).

Em uma população em geral, a escala de exposição ao risco de pesticidas é relativamente pequena. No entanto, certos grupos de pessoas estão particularmente expostos aos efeitos nocivos dos pesticidas (por exemplo, agricultores e suas famílias,

pessoas que vivem perto de áreas onde os pesticidas são usados regularmente) (MEHRPOUR et al. 2014).

O número de casos de intoxicação por agrotóxicos aumentou consideravelmente no Brasil, apontando para um importante problema relacionado ao uso e à disseminação desses produtos. Por outro lado, o modelo agrário hegemônico no Brasil, baseado em monoculturas e no uso intensivo de agroquímicos, alavancou o crescente consumo desses compostos nas últimas décadas (PORTO; SOARES, 2012).

Nasrala Neto et al. (2014) afirmam que esse fato implicaria na existência de uma relação direta entre as curvas de crescimento dos casos de intoxicação por agrotóxicos e a receita de vendas desses produtos, o que levaria à hipótese de aumento do número de casos de envenenamento no país. Além disso, é possível que a notificação obrigatória de intoxicações exógenas por pesticidas no ambiente de trabalho e atividades associadas no país, regulamentada pela Portaria MS / GM no. 777/200413, e a transferência de recursos federais específicos para todos os estados para ações de vigilância em saúde visando condições de notificação - dentre as quais a intoxicação por agrotóxicos -, regulamentada pela Portaria MS / GM no. 1.378 / 2013 pode ter impulsionado o número de casos registrados de intoxicação por agrotóxicos no Brasil.

Ainda de acordo com dados nacionais, entre 2007 e em 2013, as vendas de agroquímicos na Região Sudeste foram de 453 mil toneladas, correspondendo a 36,9% do valor comercializado no Brasil. Assim, as maiores taxas de envenenamento por pesticidas na região Sudeste podem estar associadas ao alto consumo desses produtos na região. A região Sudeste é a maior consumidora de agrotóxicos do país (BRASIL, 2016).

De acordo com Venancio (2017) o Estado de Minas Gerais ocupa o primeiro lugar no ranking nacional dos estados que mais realizam inspeções no setor de agrotóxico, respondendo por 27% do volume anual das fiscalizações feitas no país em estabelecimentos comerciais, propriedades rurais e em prestadores de serviço de aplicação de produtos químicos na lavoura. Os dados são resultado de levantamento feito durante Encontro Nacional de Fiscalização de Agrotóxico (Enfisa), evento que acontece anualmente no Brasil.

Durante a fiscalização, os técnicos do Instituto Mineiro de Agropecuária verificam se o agrotóxico está cadastrado no estado, a emissão de notas fiscais, armazenamento adequado do produto, validade e indicação para cultura específica e

descarte correto das embalagens. Ainda são coletadas amostras dos alimentos cultivados no campo para análise de resíduos de agrotóxicos, além disso, também são realizadas orientações e palestras educativas aos agricultores (VENANCIO, 2017).

As maiores incidências de intoxicação por agrotóxicos estão entre as faixas etárias de 20-39 anos e 40-59 anos e a causa maior deste número de intoxicação é resultante da potencial tentativa de suicídio, expondo assim a indispensabilidade de políticas públicas e assistência para identificar e inibir tais atos (DE CARVALHO et al., 2017).

Observou-se que a Região Sudeste, como esperado, apresentou o maior número de casos na faixa etária 20-39 durante os anos de 2007 a 2017, seguido de Região Nordeste, Sul, Centro-Oeste e Norte. Resultados de estudos têm confirmado existir entre os adultos jovens e adolescentes, que utilizam fármacos psicoativos uma ligação relevante entre o uso de drogas associado ao o álcool ou não, nas formas de abuso/dependência e mortes devido a patologias psiquiátricas, com ênfase a depressão, e que também se relaciona a atitudes suicidas incluindo a realização do ato ou idealização do mesmo o que já foi relatado (VANZELLA; HILLESHEIM, 2016). É importante ressaltar também que com as políticas de saúde, os casos de intoxicação passaram a ter um maior numero de registrados no sistema, assim passamos a ter dados mais condizentes com a realidade.

Como em outros estudos realizados no Brasil, o estudo também descobriu que adultos jovens (20 a 39 anos) são altamente afetados por envenenamentos agudos por pesticidas (DE CARVALHO, 2017; PEREIRA; RIBEIRO; BRITTO, 2020). Verificou-se que esta faixa etária da população apresenta um alto risco de auto-envenenamento por pesticidas por tentativa de suicídio em estudos previamente realizados no Sul da Ásia também (GUNNELL; EDDLESTON, 2003; VAN). Além disso, essa faixa etária inclui estudantes e iniciantes no início da carreira, que geralmente enfrentam problemas psicoemocionais que envolvem fracassos acadêmicos, desemprego, dificuldades econômicas, casos difíceis de amor, pressões familiares etc. Essas questões dão aos indivíduos uma visão negativa da vida e estão positivamente associadas com tentativas de suicídio [DER HOEK; KONRADSEN, 2005; PHILLIPS et al, 2012).

De modo geral, as intoxicações no sexo masculino predominam sobre o feminino. As mulheres se intoxicam mais com medicamentos e raticidas enquanto nos

homens, os agentes mais usuais são praguicidas, animais peçonhentos e não peçonhentos e os químicos industriais (KLINGER, et al., 2016).

De acordo com Soares (2013), na maioria das vezes é atribuído ao homem como exclusividade por desenvolver serviços que exigem um maior esforço e desgaste físico em atividades de rurais ou ocupacionais, como cortar lenha, realizar curvas de nível, aplicações pesadas além de utilização de maquinários tais como o trator, já as atividades atribuídas às mulheres de campo geralmente são atribuídas atividades mais leves e rotineiras em uma fazenda, fato que pode ser constatado nesta pesquisa, na qual o serviço de aplicação de defensivos é um serviço que exige mais esforço físico principalmente em pequenas propriedades em que há poucas tecnologias, a escolha do homem para essas atividades fica clara.

Na pesquisa realizada por Przybylska (2004), entre as pessoas que lidam com produtos fitofarmacêuticos na Polônia, nos anos de 2000 e 2002, observou-se que a incidência de intoxicações por esses produtos era duas vezes menor em mulheres do que em homens (respectivamente 0,19 e 0,37 por 100 000 habitantes). Na pesquisa, foi destacada uma alta incidência de intoxicações em homens, residentes em áreas rurais (0,89). A causa mais comum de envenenamento descrita pelo autor foi o manuseio descuidado dos produtos (acesso fácil, etiqueta de veneno inapropriada ou roupas de proteção inadequadas no trabalho).

Uma incidência mais alta de envenenamento por pesticidas entre os homens também foi observada no estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. Segundo os autores do artigo sobre intoxicações por pesticidas no Brasil, intoxicações acidentais com esse fator ocorreram principalmente em pequenas propriedades. Isso pode ser devido à baixa conscientização das pessoas que usam pesticidas em relação aos riscos potenciais à saúde (RECENA et al., 2006).

Fatores culturais são apontados pelos autores que pesquisam intoxicações por pesticidas na África do Sul, onde as mulheres foram envenenadas com mais frequência do que os homens (BOUKATTA et al., 2014; MALANGU; OGUNBANJO, 2009). Incidentes em que as mulheres eram mais numerosas ocorreram durante o trabalho de campo ou como resultado da ingestão de alimentos contaminados por pesticidas. Na publicação sobre pacientes internados no Hospital Universitário de Fez (Marrocos), também foi observado que mais mulheres foram envenenadas com pesticidas intencionalmente. Segundo os autores, essa situação poderia ter sido influenciada por fatores psicológicos e sociais (BOUKATTA et al., 2014).

Os pesticidas estão se tornando a primeira escolha para o suicídio em muitos países em desenvolvimento (PAUDYAL, 2005; SINGH; AACHARYA, 2007; SINGH; UNNIKRIISHNAN, 2006). A possível explicação do momento do consumo de pesticidas pode ser condições psicológicas, como estresse e solidão. O fácil acesso aos pesticidas em casa pode estimular a ideação suicida. Mesmo em países em desenvolvimento agrícola, a proporção de intoxicação por pesticidas por exposição ocupacional é muito baixa quando comparada ao uso de pesticidas para fins de autoagressão (ZHANG et al., 2009).

No Brasil e em outros países em desenvolvimento, os agricultores das regiões rurais estão envolvidos na agricultura de subsistência. Embora existam ato e regulamentação de pesticidas para regulamentar e controlar o manuseio e o comércio de pesticidas no país, na prática, não há restrições à compra de pesticidas no mercado; e as pessoas armazenam principalmente seu próprio suprimento de pesticidas nas instalações ou nas proximidades de suas casas (BRASIL, 2018). Portanto, a fácil disponibilidade e acessibilidade de pesticidas aumenta o uso intencional de pesticidas para tentativas de suicídio. Um estudo na China em ambiente rural indicou que a disponibilidade de pesticidas em casa pode desencadear tentativas de suicídio entre aqueles que realmente não querem morrer (SUN; ZHANG, 2015).

Quanto ao tipo de exposição, os dados da pesquisa indicaram maior percentual no Brasil para o tipo aguda-única (81%). Esses dados corroboram com os estudos de Malaspina, Zinilise e Bueno (2011). No que se refere às regiões, o tipo de exposição aguda-única apresentou os maiores percentuais em todas as regiões, no entanto o maior percentual foi encontrado na Região Sudeste. Todavia, de acordo com Peres, Moreira e Dubois (2003), os efeitos crônicos são mais difíceis de serem identificados, pois muitas vezes se manifestam anos ou até mesmo gerações após o contato com esses compostos.

A intoxicação aguda-única por pesticidas é reconhecida como uma das principais causas de lesões para agricultores e usuários de pesticidas em todo o mundo. A prevalência mundial anual foi estimada em cerca de 1.000.000 de casos não intencionais e 2.000.000 de casos intencionais, com aproximadamente 220.000 mortes por ano (HENAO et al, 1993; VERGARA; FUORTES, 1998). Estudos em diferentes partes do mundo relatam taxas de incidência de intoxicação aguda-única por pesticidas de 20 / 100.000 na América Central (HENAO et al., 1993), 2300 / 100.000 na Nicarágua (CORRIOLS et al., 2009), 180 por 100.000 no Sri Lanka (EDDLESTON

et al., 2006) e 4,2 / 100.000 na África do Sul (LONDON; BAILIE, 2001). Essas diferenças nas taxas refletem diferenças nas condições de uso, toxicidade dos agentes e, provavelmente, fontes usadas para compilar os dados (LONDON et al, 2005).

A dificuldade de estudar os efeitos relacionados à exposição crônica ocorre tanto pela dificuldade de caracterizar a exposição propriamente dita, quanto pela dificuldade de captar informações sobre o efeito crônico, uma vez que os serviços de saúde somente conseguem captar os casos agudos e mais graves que chegam até eles (FARIA; FASSA; FACCHINI, 2007). Logo, estes dados devem ser interpretados de forma cuidadosa, pois podem mascarar a real face da evolução da intoxicação.

Uma das variáveis a ser observada detalhadamente está relacionada aos indicadores educacionais. Haja vista que, quanto menor o grau de escolaridade, maiores são os registros de intoxicações e óbitos por agrotóxicos. A taxa de letalidade no grupo analfabeto é de 12,83%, ou seja, cerca de quatro vezes maior do que nos indivíduos com segundo grau incompleto e completo. Essa diferença aumenta ainda mais quando comparado com indivíduos de nível superior incompleto acima.

A baixa escolaridade é uma das hipóteses para os maiores indicadores de notificações, intoxicações e óbitos por agrotóxicos, assim como, uma maior abstenção no uso dos Equipamentos de Proteção Individuais (EPIs). A maior ocorrência de intoxicações encontrada nesse estudo em indivíduos com menor grau de escolaridade, também foi relatado por estudo realizado por Rangel et al. (2011) no município de Paty Alferes, localizado no Estado do Rio de Janeiro.

A não utilização dos EPIs propicia maior contato com os agrotóxicos e consequentemente um maior risco de contaminação, adoecimento e morte por essas substâncias. Logo, é preocupante o contato de seres humanos a tais produtos sem as devidas proteções, já que toda e qualquer exposição traz sérios danos a saúde humana, principalmente a intoxicação de caráter aguda, responsável por 55.6% dos casos de notificação e confirmados neste estudo.

Os casos de intoxicação correlacionados com IDHM mostram uma correlação positiva significativa. Silva (2012) observou-se uma correlação entre o Índice de Desenvolvimento Humano (IDHM) e a incidência de intoxicações por carbamato em homens, levando à reflexão sobre o significado da masculinidade e à composição do grupo social dos mesmos, para uma melhor compreensão dos comprometimentos da saúde do homem. Todavia, durante a realização daquela pesquisa, o autor percebeu que as

intoxicações por carbamato, ocorreram por diversas circunstâncias e agentes, bem como vários fatores que antecederam a intoxicação.

Em relação a análises metabólica e toxicologia dos agrotóxicos mais comercializados no Brasil. O acefato (0, S-dimetil-N-acetil fosforamidotioato) é um inseticida organofosforado encontrado comercialmente no Brasil com os nomes de Acefato Fersol, Cefanol, Evolution e Ortene. O acefato é aplicado nas culturas de algodão, amendoim, batata, brócolis, citros, couve, couve-flor, cravo, crisântemo, feijão, fumo, melão, pimentão, repolho, rosa, soja e tomate. No que se refere aos ecossistemas aquáticos, às atividades antrópicas geram impactos, promovendo modificações lentas e muitas vezes irreversíveis nestes ambientes (ANVISA, 2018).

No estudo de Serpa et al. (2019) o Acefato mostrou potencial de interação com proteínas e com o DNA, além de demonstrar forte relação com glutathione, que provavelmente está relacionado com estresse oxidativo. A relação com DNA liga-se a desregulação genética, já alterações protéicas podem alterar funções biológicas induzindo respostas imunes anormais. O Acefato demonstram alterações na regulação gênica, onde o agrotóxico tanto aumentou quanto diminuiu a expressão de genes relacionados com alterações genotoxicológicas.

O glifosato, [N- (fosfometil) glicina], é o herbicida de amplo espectro mais utilizado no mundo. Pertence ao grupo dos organofosforados e atua inibindo o crescimento das plantas ao interferir na produção de aminoácidos essenciais para a planta e, assim, comprometendo a síntese protéica do vegetal, conduzindo-o à morte. Em humanos, estudos prévios demonstram que apresenta efeitos teratogênicos, tumorigênicos e hepatotóxicos, porém ainda não são totalmente elucidados os riscos e os mecanismos de atuação que explicam a toxicidade do glifosato (ANVISA, 2018).

De acordo com os resultados preditivos obtidos no estudo Do Amaral (2019), 44,3% do agrotóxico é absorvido no intestino; tem potencial positivo para ultrapassar a barreira hematoencefálica; não é carcinogênico, porém, possui alta toxicidade para peixes (toxicidade oral aguda de grau III), com uma LD50 entre 500 e 5000mg/Kg. Com base nesses dados preditivos é possível perceber que o glifosato apresenta um bom potencial teórico de absorção pelo trato gastrointestinal e é capaz de chegar ao sistema nervoso central, mas de apresenta toxicidade classificada como leve. De qualquer forma, estudos *in silico*, apesar de serem relevantes e balizadores para ensaios *in vitro* e *in vivo*, devem ser complementados por estes últimos, de modo especial ao

que se refere ao mecanismo de ação e as concentrações de exposição ou doses de administração.

Os fungicidas piraclostrobina têm sido descritos como interferentes endócrinos. Eles inibem a enzima aromatase, que catalisa a conversão de andrógeno em estrógeno (Hinfray et al., 2006). Em vertebrados a aromatase está presente no cérebro e o imprinting perinatal é governado por hormônios esteróides no órgão em desenvolvimento. Durante o desenvolvimento, a formação local de estrógeno em determinadas regiões cerebrais atua no mecanismo de ação dos esteróides sexuais em sua ação neuroendócrina central; influenciando a diferenciação cerebral, a regulação do controle gonadotrófico e o comportamento. Conseqüentemente, ele pode promover alterações neurocomportamentais e reprodutivas (Kinnberg et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência de intoxicação por agrotóxico no Brasil segue uma tendência de aumento na década analisada. Destacam-se os maiores números de intoxicação nas Regiões Sudeste e Nordeste, todavia houve um maior incremento durante o período todo a linha de tempo na Região Sudeste.

Em relação ao comportamento das intoxicações entre os sexos e a intoxicação houve relação significativa, já quanto ao comportamento da circunstância e a intoxicação, houve relação direta com a tentativa de suicídio. No que se refere ao comportamento da incidência das intoxicações por agrotóxicos no Brasil, no período de 2007 a 2017, os resultados indicaram um crescimento linear durante todo o intervalo. Quanto ao comportamento da incidência das intoxicações por agrotóxicos por Unidades Federativas, o aumento dos casos de intoxicações deu-se em todas as regiões do Brasil.

Quanto as dimensões sócio-demográficas, a maioria das intoxicações por agrotóxico ocorreu no Brasil em vítimas na faixa etária de 20-59 anos e sexo masculino. A análise das dimensões sóciodemográficas por Regiões indicou a maioria de vítimas de intoxicação por agrotóxico na faixa etária 20-59 anos de idade na Região Sudeste, sexo masculino na Região Sudeste.

Para os aspectos relacionados à intoxicação, a maioria das intoxicações por agrotóxicos de uso agrícola no Brasil indicou a circunstância tentativa de suicídio, cura sem sequela e a exposição aguda-única. A avaliação dos aspectos relacionados à

intoxicação por agrotóxico de uso agrícola por Região indicou a tentativa de suicídio, cura sem seqüela e aguda-única como a mais frequente na região Sudeste e Nordeste.

Com os resultados apresentados, os casos de intoxicação por agrotóxico tornaram-se um dos grandes problemas de saúde pública que o país vive. Essa situação pode ser agravada pelas próprias características demográficas, sociais, econômicas, políticas e de serviços de saúde que o país possui, como o aumento na produção agrícola e o uso intensivo de agrotóxicos, legislação pouco eficiente ou ultrapassada, precarização das condições de segurança de trabalho, a desinformação acerca do uso indiscriminado de agrotóxicos e os reais riscos destes a saúde da população, o pouco preparo dos profissionais de saúde, baixa eficácia das políticas de promoção e prevenção das intoxicações por agrotóxicos e a ausência de investimento de pesquisas direcionados, com critérios mais específicos, para os efeitos destas substâncias sobre o organismo humano em longo prazo, já que, os efeitos crônicos revelam a face mais preocupante sobre os danos dos agrotóxicos sobre o organismo humano.

Destarte, torna-se necessário desenvolver pesquisas de base populacional para compreender os efeitos da intoxicação por agrotóxico (agrotóxico e agrotóxico de uso agrícola) nas populações nas diferentes regiões do Brasil, conhecendo as características intrínsecas das intoxicações, nas regiões com maior crescimento deste agravo no país. Cabe também, em longo prazo, conhecer se as novas taxas de intoxicação por agrotóxicos irão sofrer modificações, observando se as medidas adotadas serão suficientes para mudar as tendências observadas neste estudo nos estados, regiões e no Brasil.

CONCLUSÃO GERAL

Os casos de intoxicação por agrotóxico tornaram-se um dos grandes problemas de saúde pública que o país vive. Essa situação pode ser agravada pelas próprias características demográficas, sociais, econômicas, políticas e de serviços de saúde que o país possui, como o aumento na produção agrícola e o uso intensivo de agrotóxicos, legislação pouco eficiente ou ultrapassada, precarização das condições de segurança de trabalho, a desinformação acerca do uso indiscriminado de agrotóxicos e os reais riscos destes a saúde da população, o pouco preparo dos profissionais de saúde, baixa eficácia das políticas de promoção e prevenção das intoxicações por agrotóxicos e a ausência de investimento de pesquisas direcionadas, com critérios mais específicos, para os efeitos destas substâncias sobre o organismo humano em longo prazo, já que, os efeitos crônicos revelam a face mais preocupante sobre os danos dos agrotóxicos sobre o organismo humano.

Ainda que, as preocupações com a saúde pública em relação a exposições de pesticidas, sejam voltadas principalmente para as mutações carcinogênicas e neurológicas, pode-se observar que esses compostos podem causar efeitos profundos no sistema imunológico, podendo desencadear vários outros processos pela perturbação na função normal dos outros sistemas corpóreos.

REFERÊNCIAS

ABREU, J. M. D. & M. T. The innate immune system and inflammatory bowel disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, [s. l.], 2014.

ANDRADE, A. De; MURASHIMA, B.; HYPPOLITO, M. A. Functional Evaluation of the Vestibular System of Guinea Pigs Poisoned By an Organophosphate. [s. l.], v. 16, n. 2, p. 1434–1442, 2014.

ANITRA C. CARR, S. M. Vitamin C and Immune Function. [s. l.], p. 1–25, 2017.
AZEVEDO, M. F. A. De. Abordagem inicial no atendimento ambulatorial em distúrbios neurotóxicos . Parte II – agrotóxicos. **Revista Brasileira de Neurologia**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 21–28, 2010.

BAPAYEVA, G.; PODDIGHE, D.; TERZIC, S.; ZHUMADILOVA, A.; PODDIGHE, D. Organochlorine pesticides exposure in female adolescents: potential impact on sexual hormones and interleukin-1 levels. [s. l.], p. 6–10, 2018.

BENOIT, M.; DESNUES, B.; MEGE, J. Macrophage Polarization in Bacterial Infections. [s. l.], 2014.

BRAIBANTE, M. E. F.; ZAPPE, J. A. A química dos Agrotóxicos. **Química Nova a na Escola**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 10–15, 2012. Disponível em: <http://www.cursoacesso.com.br/wp-content/uploads/agrotoxicos_DrAcesso.pdf>

CAMBIER, C. J.; TAKAKI, K. K.; LARSON, R. P.; HERNANDEZ, R. E.; TOBIN, D. M.; URDAHL, K. B.; COSMA, C. L.; RAMAKRISHNAN, L. through coordinated use of membrane lipids. **Nature**, [s. l.], n. 2, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature12799>>

CARLIER FRANÇOIS MICHEL, SIBILLE YVES, P. C. carlier2016.pdf. **Clinical & Experimental Allergy**, [s. l.], 2016.

CARNEIRO, F. F.; RIGOTTO, Raquel maria; AUGUSTO, Lia giraldo da silva; FRIEDRICH, K. **Dos Agrotóxicos Na Saúde**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://abrasco.org.br/dossieagrotoxicos/>>

CASSAL, V. B.; AZEVEDO, L. F. De; FERREIRA, R. P.; SILVA, D. G. Da; SIMÃO, R. S. Agrotóxicos: Uma Revisão De Suas Consequências Para a Saúde Pública. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 437–445, 2014. Disponível em: <<http://cascavel.ufsm.br/revistas/ojs-2.2.2/index.php/reget/article/view/12498>>

CHIU, M.; HUNT, L.; RESH, V. H. Science of the Total Environment Climate-change in fl uences on the response of macroinvertebrate communities to pesticide contamination in the Sacramento River , California watershed. **Science of the Total Environment**, [s. l.], n. 2016, p. 1–9, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.002>>

CORSINI, E.; SOKOOTI, M.; GALLI, C. L.; MORETTO, A.; COLOSIO, C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. **Toxicology**, [s. l.], 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.009>>

DALE, D. C.; BOXER, L.; LILES, W. C. ASH 50th anniversary review The phagocytes : neutrophils and monocytes. [s. l.], v. 112, n. 4, p. 935–946, 2016.

DENSON, L. A. The Role of the Innate and Adaptive Immune System in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. [s. l.], v. 19, n. 9, p. 2011–2020, 2013.

DHOUIB, I.; JALLOULI, M.; ANNABI, A.; MARZOUKI, S. From immunotoxicity to carcinogenicity : the effects of carbamate pesticides on the immune system. [s. l.], 2016.

DÖHRMANN, S.; COLE, J. N.; NIZET, V. Conquering Neutrophils. [s. l.], p. 1–8, 2016.

EPELMAN, S.; LAVINE, K. J.; RANDOLPH, G. J. Review Origin and Functions of Tissue Macrophages. **Immunity**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 21–35, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>>

FERREIRA, V. B.; SILVA, T. T. C. Da; GARCIA, S. R. M. C.; SRUR, A. U. O. S. Estimativa de ingestão de agrotóxicos organofosforados pelo consumo de frutas e hortaliças. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 216–221, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2018000200216&lng=pt&tlng=pt>

FRANKEN, L.; SCHIWON, M.; KURTS, C. Microreview Macrophages : sentinels and regulators of the immune system. [s. l.], v. 18, n. March, p. 475–487, 2016.

FRANZ, K. M.; KAGAN, J. C. Innate Immune Receptors as Competitive Determinants of Cell Fate. **Molecular Cell**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 750–760, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.009>>

GEISSMANN, F. Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells. [s. l.], v. 656, n. 2010, 2012.

GUPTA, R. C.; SACHANA, M.; MUKHERJEE, I. M.; DOSS, R. B. **Organophosphates and Carbamates**. Third Edit ed. [s.l.] : Elsevier Inc., 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00037-4>>

HAMZA, R. A.; IORHEMEN, O. T.; TAY, J. H. Environmental Technology & Innovation Occurrence , impacts and removal of emerging substances of concern from wastewater. **Environmental Technology & Innovation**, [s. l.], v. 5, p. 161–175, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eti.2016.02.003>>

HATO, T.; DAGHER, P. C. How the Innate Immune System Senses Trouble and Causes Trouble. [s. l.], n. 8, p. 1–11, 2014.

HOEFFEL, G.; WANG, Y.; GRETER, M.; SEE, P.; TEO, P.; MALLERET, B.; LEBOEUF, M.; LOW, D.; OLLER, G.; ALMEIDA, F.; CHOY, S. H. Y.; GRISOTTO, M.; RENIA, L.; CONWAY, S. J.; STANLEY, E. R.; CHAN, J. K. Y.; NG, L. G.; SAMOKHVALOV, I. M.; MERAD, M.; GINHOUX, F. Adult Langerhans cells derive predominantly from embryonic fetal liver monocytes with a minor contribution of yolk sac – derived macrophages. [s. l.], v. 209, n. 6, 2012.

ITALIANI, P.; BORASCHI, D. From monocytes to M1 / M2 macrophages : phenotypical vs . functional differentiation. [s. l.], v. 5, n. October, p. 1–23, 2014.

JARIYAL, M.; GUPTA, V. K.; JINDAL, V.; MANDAL, K. Ecotoxicology and Environmental Safety Isolation and evaluation of potent *Pseudomonas* species for bio- remediation of phorate in amended soil. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [s. l.], v. 122, p. 24–30, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.07.007>>

LAMOUILLE, S.; XU, J.; DERYNCK, R. Molecular mechanisms of epithelial – mesenchymal transition. **Nature Publishing Group**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 178–196, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrm3758>>

LE, K.; DAVIES, L. C. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response. [s. l.], v. 168, p. 140–146, 2015.

LIANG, L.; LU, Y. L.; YANG, H. Toxicology of isoproturon to the food crop wheat as affected by salicylic acid. [s. l.], p. 2044–2054, 2012.

LOPES, M. F.; COSTA-DA-SILVA, A. C.; DOSREIS, G. A. Innate Immunity to Leishmania Infection : Within Phagocytes. [s. l.], v. 2014, 2014.

MAQBOOL, Z.; HUSSAIN, S.; IMRAN, M.; MAHMOOD, F. Perspectives of using fungi as bioresource for bioremediation of pesticides in the environment : a critical review. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-7003-8>>

MATZRAFI, M.; SEIWERT, B.; REEMTSMA, T.; RUBIN, B. Climate change increases the risk of herbicide-resistant weeds due to enhanced detoxification. **Planta**, [s. l.], 2016.

MAYADAS, T. N.; CULLERE, X.; LOWELL, C. A. The Multifaceted Functions of Neutrophils. [s. l.], 2014.

MELO, D. De; ALVES, A. A.; NUNES, H. F.; SONARA, J.; RAMOS, A.; FRANCO, F. C.; SOARES, T. N. Evaluating the OGG1 rs1052133 and rs293795 polymorphisms in a sample of rural workers from Central Brazil population : a comparative approach with the 1000 Genomes Project. [s. l.], 2018.

MÓCSAI, A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity , inflammation , and beyond. [s. l.], v. 210, n. 7, p. 1283–1299, 2013.

MOKARIZADEH, A.; FARYABI, M. R.; REZVANFAR, M. A.; ABDOLLAHI, M. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation : mechanisms , evidence and consequences. **Toxicology Mechanisms and Methods**, [s. l.], v. 00, n. 00, p. 1–21, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/15376516.2015.1020182>>

MONTGOMERY, R. R.; SHAW, A. C. Paradoxical changes in innate immunity in aging : recent progress and new directions. [s. l.], v. 98, n. December, p. 1–7, 2015.

NABIH, Z.; AMIAR, L.; ABIDLI, Z.; WINDY, M.; SOULAYMANI, A.; MOKHTARI, A.; SOULAYMANI-BENCHEIKH, R. Epidemiology and risk factors of voluntary pesticide poisoning in Morocco (2008-2014). [s. l.], p. 1–7, 2014.

NATHAN, C. and opportunities. [s. l.], v. 6, n. March, p. 173–182, 2006.

NAUSEEF, W. M. Neutrophils , from cradle to grave and beyond. [s. l.], v. 273, p. 5–10, 2016.

NEWTON, I.; ECOLOGY, C.; KINGDOM, U. **Organochlorine Pesticides, Rachel Carson, and the Environmental Movement**. [s.l.] : Elsevier Inc., 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809665-9.09989-4>>

NOCHI, T.; KIYONO, H. Innate Immunity in the Mucosal Immune System. [s. l.], p. 4203–4213, 2006.

NTZANI, E. E. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides. [s. l.], p. 1–159, 2013.

ODUKKATHIL, G.; VASUDEVAN, N. Toxicity and bioremediation of pesticides in agricultural soil. [s. l.], p. 421–444, 2013.

OLIVEIRA, T. G. De; PAULA, A.; FAVARETO, A.; ANTUNES, P. A. Agrotóxicos : levantamento dos mais utilizados no oeste paulista e seus efeitos como desreguladores endócrinos. [s. l.], p. 375–390, 2013.

OLIVEIRA, K. M.; LUCCHESI, G. Controle sanitário de agrotóxicos no Brasil: o caso do metamidofós. **Tempus - Actas de Saúde Coletiva**, [s. l.], p. 211–224, 2013. PARDO-CAMACHO, C. et al. pardo-camacho2017.pdf. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, [s. l.], 2018.

PARRÓN, T.; REQUENA, M.; HERNÁNDEZ, A. F.; ALARCÓN, R. Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems. **Toxicology Letters**, [s. l.], v. 230, n. 2, p. 157–165, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.009>>

PEETERS, P. M.; WOUTERS, E. F.; REYNAERT, N. L. Immune Homeostasis in Epithelial Cells : Evidence and Role of Inflammasome Signaling Reviewed. [s. l.], v. 2015, 2015.

PROSERPIO, V. Single-cell technologies to study the immune system. [s. l.], p. 133–

140, 2015.

REBAGLIATO, M.; HERNÁNDEZ, A. F. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. **Toxicology Letter**, [s. l.], 2013.

ROSS, K. F.; HERZBERG, M. C.; EMERSON, W. Autonomous immunity in mucosal epithelial cells : Fortifying the barrier against infection. **Microbes and Infection**, [s. l.], n. March, p. 1–12, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2016.03.008>>

SCHULZ, C.; PERDIGUERO, E. G.; CHORRO, L.; SZABO-ROGERS, H.; POLLARD, J. W.; FRAMPTON, J.; LIU, K. J.; GEISSMANN, F. A Lineage of Myeloid Cells Independent of Myb and Hematopoietic Stem Cells. [s. l.], n. April, p. 86–91, 2012.

SENA, T. R. R. De; VARGAS, M. M.; OLIVEIRA, C. C. da C. Saúde auditiva e qualidade de vida em trabalhadores expostos a agrotóxicos. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 1753–1761, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013000600026&lng=pt&tlng=pt>

SILAMBARASAN, S.; ABRAHAM, J. Mycoremediation of Endosulfan and Its Metabolites in Aqueous Medium and Soil by *Botryosphaeria laricina* JAS6 and *Aspergillus tamaris* JAS9. [s. l.], v. 8, n. 10, p. 1–10, 2013.

SILVEIRA, A. V. T. DA; FILHO, N. R. A. Proposta De Alternativas Menos Tóxicas Para Ingredientes Ativos De Agrotóxicos No Mercado Brasileiro. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, [s. l.], v. 23, n. January, p. 11–24, 2013. Disponível em: <<http://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/34971>>

SOUZA, C. A. V. De; ROHFS, D. B.; BANDEIRA, D. de S.; MALASPINA, F. G.; SERAFIM, F. G. **Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agrotoxicos_otica_sistema_unico_saude_v1_t.1.pdf>

STADLINGER, N.; MMOCHI, A. J.; KUMBLAD, L. Weak Governmental Institutions Impair the Management of Pesticide Import and Sales in Zanzibar. [s. l.], p. 72–82, 2013.

STEPHEN J. JENKINS, D. R. et al. **Local Macrophage Proliferation, Rather than Recruitment from the Blood, Is a Signature of TH2 Inflammation**, 2011.

TAYLOR, P.; MPH, R. L. L.; AMISS, S.; MS, M.; LANGLEY, R. L. Human Exposures to Pesticides in the United States Human Exposures to Pesticides in the United States. [s. l.], n. February 2015, p. 37–41, 2012.

TAYLOR, P.; WIERSINGA, W. J.; LEOPOLD, S. J.; CRANENDONK, D. R.; POLL, T. Van Der; WIERSINGA, W. J.; LEOPOLD, S. J.; CRANENDONK, D. R.; POLL, T. Van Der. Host innate immune responses to sepsis. [s. l.], n. February 2015, p. 37–

41, 2013.

TOXICOL, A.; CLAUS, M.; DYCHUS, N.; EBEL, M.; DAMASCHKE, J.; MAYDYCH, V.; WOLF, O. T.; KLEINSORGE, T.; WATZL, C. Measuring the immune system : a comprehensive approach for the analysis of immune functions in humans. **Archives of Toxicology**, [s. l.], 2016.

TSAI, W. T. **Organochlorine Insecticides**. Third Edit ed. [s.l.] : Elsevier, 2014. v. 3 Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00172-X>>

WEI, J. C.; WEI, B.; YANG, W.; HE, C. W.; SU, H. X.; WAN, J. B.; LI, P.; WANG, Y. T. Trace determination of carbamate pesticides in medicinal plants by a fluorescent technique. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 119, p. 430–437, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.12.019>>

WYNN, T. A.; CHAWLA, A.; POLLARD, J. W. Macrophage biology in development , homeostasis and disease. **Nature**, [s. l.], v. 496, n. 7446, p. 445–455, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature12034>>

ALMEIDA, W. F. Fundamentos toxicológicos de losplaguicidas. In: PALACIOS, A.; AMERICA, L. Plaguicida, salud y ambiente: mamorias de lostallers de San Cristóbal de Las Casas, Chiapas, México 1982, Xalapa, veracruz, 1983. Metepec: ECO, 1986. p. 61-78.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Manual de Vigilância da Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde, 1997.

GRISOLIA, C. K. Agrotóxicos: mutações, reprodução e câncer. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2005. 392p.

SILVA, J. M. da et al. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. *Ciência e Saúde Coletiva*, v.10, n.4, p.891-903, 2005.

SOLOMON, G. Pesticides and human health: a resource for health care professionals. California: Physicians for Social Responsibility (PSR) and Californians for Pesticide Reform (CPR), 2000. 60p.

FARIA, N. M. X.; FASSA, A.G.; FACCHINI, L. A. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 12, n.1, p. 25-38, 2007.

WAISSMANN, W. Agrotóxicos e doenças não transmissíveis. *Ciência e Saúde Coletiva*, v.12, n. 1, p. 15-24, 2007.

LANGMUIR, A. D. William Farr: Founder of Modern Concepts of Surveillance. *International Journal of Epidemiology*, v. 5, n.1, p. 13-18, 1976.

OLIVEIRA, C. S. Vigilância das intoxicações por agrotóxicos no estado do Mato Grosso do Sul: uma proposta de relacionamento entre bancos de dados. 2010. 103 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) – Fundação Osvaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Campo Grande, 2010.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades. Módulo 4: vigilância em saúde pública. Brasília: OPAS, 2010.

DIAS, E. C.; PINHEIRO, T. M. M. Condições de vida, trabalho e doença dos trabalhadores rurais no Brasil. 2006. Disponível em: . Acesso em: 14 mar. 2015.

FRANCO NETTO, G. On the need to assess cancer risk in populations environmentally and occupationally exposed to virus and chemical agents in developing countries. *Cadernos de Saúde Pública*, v.14, p. 87-98, 1998. Suplemento 3.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Protocolo de Atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos a agrotóxicos. 2006. Disponível em: . Acesso em: 02 mar. 2015.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO TOXICO FARMACOLÓGICAS. Sobre o SINITOX. Agrotóxico. Disponível em:. Acesso em: 13 abr. 2015.

BELO, M. S. S. P. et al. Uso de agrotóxicos na produção de soja do Estado do Mato Grosso: um estudo preliminar de riscos ocupacionais e ambientais. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, v. 37, n. 125, p. 78-88, 2012.

DATASUS/SIH. Morbidade Hospitalar do SUS por local de internação. Disponível em:. Acesso em: 15 mar. 2015.

ARTIGO 1

ABDOLLAHI, M.; RANJBAR, A.; SHADNIA, S.; NIKFAR, S. Pesticides and oxidative stress : a review. [s. l.], n. June 2014, 2004.

ALAVANJA, M. C. R.; HOPPIN, J. A.; KAMEL, F. H HEALTH E FFECTS OF C HRONIC P ESTICIDE. [s. l.], 2004.

BANKS, C. N.; LEIN, P. J. NeuroToxicology Review A review of experimental evidence linking neurotoxic organophosphorus compounds and inflammation. [s. l.], v. 33, p. 575–584, 2012.

BUTTERFIELD; LAUDERBACK. Serial Review : Causes and Consequences of Oxidative Stress in Alzheimer ' s Disease Guest Editors : Mark A . Smith and George Perry DISEASE BRAIN : POTENTIAL CAUSES AND CONSEQUENCES INVOLVING. **Free Radical Biology & Medicine**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 1050–1060, 2002.

CHEN, T.; TAN, J.; WAN, Z.; ZOU, Y.; AFEWERKY, H. K.; ZHANG, Z. Z. and T. et al. Effects of Commonly Used Pesticides in China on the Mitochondria and

Ubiquitin-Proteasome System in Parkinson ' s Disease. **Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 12, n. 18, p. 2507, 2017.

CORSINI, E.; SOKOOTI, M.; GALLI, C. L.; MORETTO, A.; COLOSIO, C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. **Toxicology**, [s. l.], 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.009>>

DHOUIB, I.; JALLOULI, M.; ANNABI, A.; MARZOUKI, S. From immunotoxicity to carcinogenicity : the effects of carbamate pesticides on the immune system. [s. l.], 2016.

DÍAZ-RESENDIZ, G.; TOLEDO-IBARRA, G.; GIRÓN-PÉREZ, M. I. Modulation of Immune Response by Organophosphorus Pesticides : Fishes as a Potential Model in Immunotoxicology. **Journal of Immunology Research**, [s. l.], p. 1–10, 2015.

EL-MAGD, S. A. A.; SABIK, L. M. E.; SHOUKRY, A. Pyrethroid Toxic Effects on some Hormonal Profile and Biochemical Markers among Workers in Pyrethroid Insecticides Company. [s. l.], v. 8, n. 1, p. 311–322, 2011.

HU, L.; LUO, D.; ZHOU, T.; TAO, Y.; FENG, J.; MEI, S. The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure : A meta-analysis *. **Environmental Pollution**, [s. l.], v. 231, p. 319–328, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.08.028>>

KABIR, A.; ZENDEHDEL, R.; TAYEFEH-RAHIMIAN, R. Dioxin Exposure in the Manufacture of Pesticide Production as a Risk Factor for Death from Prostate Cancer : A Meta-analysis. [s. l.], v. 47, n. 2, p. 148–155, 2018.

KARMAUS, W.; BROOKS, K. R.; NEBE, T.; WITTEN, J.; OBI-OSIUS, N.; KRUSE, H. Environmental Health : A Global Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds : a cross-sectional study **Methods** : [s. l.], v. 10, p. 1–10, 2005.

LUO, D.; ZHOU, T.; TAO, Y.; FENG, Y.; SHEN, X.; MEI, S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma : a meta-analysis of observational studies. **Nature Publishing Group**, [s. l.], n. May, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep25768>>

MOKARIZADEH, A.; FARYABI, M. R.; REZVANFAR, M. A.; ABDOLLAHI, M. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation : mechanisms , evidence and consequences. **Toxicology Mechanisms and Methods**, [s. l.], v. 00, n. 00, p. 1–21, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/15376516.2015.1020182>>

MOSTAFALOU, S.; ABDOLLAHI, M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. **Archives of Toxicology**, [s. l.], v. 91, n. 2, p. 549–599, 2017.

NTZANI, E. E. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides. [s. l.], p. 1–159, 2013.

PARRÓN, T.; REQUENA, M.; HERNÁNDEZ, A. F.; ALARCÓN, R. Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ \systems. **Toxicology Letters**, [s. l.], v. 230, n. 2, p. 157–165, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.009>>

PREVENTION, H. R.; MILAN, P. U. The lymphocytic cholinergic system and its modulation by organophosphorus pesticides. [s. l.], v. 17, n. 3, p. 325–337, 2004.

REUTER, S.; GUPTA, S. C.; CHATURVEDI, M. M.; AGGARWAL, B. B. Free Radical Biology & Medicine Oxidative stress , in fl ammation , and cancer : How are they linked ? **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 11, p. 1603–1616, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>>

REYNA, L.; FLORES-MARTÍN, J.; RIDANO, M. E.; GENTI-RAIMONDI, S.; GENTI-RAIMONDI, S. Chlorpyrifos induces endoplasmic reticulum stress in JEG-3 cells. **Toxicology in Vitro**, [s. l.], 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2016.12.008>>

SEBASTIAN; RAGHAVAN. Mini-Review Molecular mechanism of Endosulfan action in mammals. **Journal of Biosciences**, [s. l.], v. 1, n. 42, p. 149–153., 2016.

SIGURS, Nele et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 171, n. 2, p. 137-141, 2005.

SUNYER, Jordi et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children. **Environmental health perspectives**, v. 113, n. 12, p. 1787-1790, 2005.

STERN, A. H. Hazard identi fi cation of the potential for dieldrin carcinogenicity to humans \$. **Environmental Research**, [s. l.], v. 131, p. 188–214, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.02.007>>

THOMAS, P. T. Pesticide-induced Imm u notoxicity : Are Great Lakes Residents at Risk ? [s. l.], v. 1, n. December, p. 55–61, 1995.

THONGPRAKAI SANG, S.; THIANTANAWAT, A.; RANGKADILOK, N.; SURIYO, T.; SATAYAVIVAD, J. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 59, p. 129–136, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057>>

WANG, C. H. I. H. U. N. G. Early onset pneumonia in patients with cholinesterase inhibitor poisoning. [s. l.], p. 961–968, 2010.

YANAGISAWA, R.; TAKANO, H.; INOUE, K.; KOIKE, E.; SADAKANE, K.; ICHINOSE, T. Effects of Maternal Exposure to Di- (2-ethylhexyl) Phthalate during Fetal and / or Neonatal Periods on Atopic Dermatitis in Male Offspring. [s. l.], v. 1136, n. 9, p. 2004–2009, 2008.

VENANCIO, Carlos Ramos. Encontro de fiscalização e seminário sobre agrotóxicos. **AgroANALYSIS**, v. 37, n. 4, p. 45, 2017.

NASRALA NETO, Elias; LACAZ, Francisco Antonio de Castro; PIGNATI, Wanderlei Antonio. Vigilância em saúde e agronegócio: os impactos dos agrotóxicos na saúde e no ambiente. Perigo à vista!. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 4709-4718, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agrotóxicos na ótica do Sistema Único de Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde ; 2016 [acessado em 18 abril. 2020]. v. 1. Disponível em: Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agrotoxicos_otica_sistema_unico_saude_v1_t.1.pdf

DE CARVALHO, Fabiana Souza Antão et al. Intoxicação exógena no estado de Minas Gerais, Brasil. **Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR**, v. 10, n. 1, 2017.

VANZELLA, S.; HILLESHEIM, A. Perfil De Pacientes Com Intoxicações Exógenas Notificadas No Estado De Santa Catarina [Enfermeira da Unidade de terapia intensiva do Hospital São Paulo, Xanxerê-SC, Especialista em auditoria de enfermagem pela SEMSUPEG; Pós Graduada em urgência e emergência pela UNOCHAPECÓ]. **Xanxerê-SC, Especialista em auditoria de enfermagem pela SEMSUPEG**, 2016.

PORTO, Marcelo Firpo; SOARES, Wagner Lopes. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. **Revista brasileira de Saúde ocupacional**, v. 37, n. 125, p. 17-31, 2012.

SOARES, W. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. Vol.19. Num. 4. Rio de Janeiro. 2013.

Klinger, I.E., Schimdt, D.C., Lemos, D.B., Pasa, L., Possuelo, L.G., & Valim, A.R.M. (2016). Intoxicação exógena por medicamentos na população jovem do Rio Grande do Sul. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 1(1):44-52.

PEREIRA, Carlos Eduardo Dias; RIBEIRO, Rayslana Lorena Chagas; BRITTO, Maria Helena Rodrigues Mesquita. Profile of the main exogenous intoxications in the state of piauí: epidemiological analysis of a decade. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 3, p. 29932318, 2020.

VAN DER HOEK, Wim; KONRADSEN, Flemming. Risk factors for acute pesticide poisoning in Sri Lanka. **Tropical Medicine & International Health**, v. 10, n. 6, p. 589-596, 2005.

PHILLIPS, Michael R. et al. Risk factors for suicide in China: a national case-control psychological autopsy study. **The Lancet**, v. 360, n. 9347, p. 1728-1736, 2002.

PAUDYAL, B. P. Poisoning: pattern and profile of admitted cases in a hospital in central Nepal. **JNMA J Nepal Med Assoc**, v. 44, n. 159, p. 92-6, 2005.

SINGH, D. P.; AACHARYA, Ramesh P. Pattern of poisoning cases in Bir Hospital. **Journal of institute of medicine**, v. 28, n. 1, 2007.

RECENA, Maria Celina P. et al. Pesticides exposure in Culturama, Brazil—knowledge, attitudes, and practices. **Environmental Research**, v. 102, n. 2, p. 230-236, 2006.

PRZYBYLSKA, Anna. Poisoning caused by chemicals for plant protection in Poland in 2002. **Przegląd Epidemiologiczny**, v. 58, n. 1, p. 111-121, 2004.

BOUKATTA, Brahim et al. An epidemiological study of adult acute poisoning in Fez: Morocco. **J Clin Toxicol**, v. 4, n. 6, p. 219, 2014.

Malangu N, Ogunbanjo GA. A profile of acute poisoning at selected hospitals in South Africa. **South Africa Epidemiol Infect.** 2009;24(2):14–6, <https://doi.org/10.1080/10158782.2009.11441343>.

COSTA, Chiara et al. Oxidative stress biomarkers and paraoxonase 1 polymorphism frequency in farmers occupationally exposed to pesticides. **Molecular medicine reports**, v. 12, n. 4, p. 6353-6357, 2015.

KAPKA-SKRZYPCZAK, Lucyna et al. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure-state of the art. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 18, n. 2, 2011.

LOEPPKE, Ronald et al. Interaction of health care worker health and safety and patient health and safety in the US health care system: recommendations from the 2016 summit. **Journal of occupational and environmental medicine**, v. 59, n. 8, p. 803-813, 2017.

MEHRPOUR, Omid et al. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. **Toxicology letters**, v. 230, n. 2, p. 146-156, 2014.

MALASPINA, F. G.; ZINILISE, M. L.; BUENO, P. C. Perfil epidemiológico das intoxicações por agrotóxicos no Brasil, no período de 1995 a 2010. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 19, n. 4, p. 425-34, 2011.

PERES, F.; MOREIRA, J. C.; DUBOIS, G. S. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C.(Org.). **É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2003. p. 21- 41.

FARIA, N. M. X.; FASSA, A.G.; FACCHINI, L. A. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n.1, p. 25-38, 2007.

HENAO, Samuel et al. Pesticides and health in the Americas. In: **PAHO. Environmental Series**. Pan American Health Organization, 1993.

CORRIOLS, Marianela et al. Incidence of acute pesticide poisonings in Nicaragua: a public health concern. **Occupational and environmental medicine**, v. 66, n. 3, p. 205-210, 2009.

EDDLESTON, Michael et al. Patterns of hospital transfer for self-poisoned patients in rural Sri Lanka: implications for estimating the incidence of self-poisoning in the developing world. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 84, p. 276-282, 2006.

LONDON, Leslie; BAILIE, Ross. Challenges for improving surveillance for pesticide poisoning: policy implications for developing countries. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 3, p. 564-570, 2001.

GUNNELL, David et al. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. **BMC public health**, v. 7, n. 1, p. 357, 2007.

ANDERSEN, Helle R. et al. Occupational pesticide exposure in early pregnancy associated with sex-specific neurobehavioral deficits in the children at school age. **Neurotoxicology and teratology**, v. 47, p. 1-9, 2015.

KONRADSEN, Flemming. Acute pesticide poisoning—a global public health problem. **Dan Med Bull**, v. 54, n. 1, p. 58-59, 2007.

Mohanraj R, Kumar S, Manikandan S, Kannaiyan V, Vijayakumar L. A public health initiative for reducing access to pesticides as a means to committing suicide: findings from a qualitative study. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(4):445–52.

Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2003;32(6):902–9.

Ntzani EE, Chondrogiorgi M, Ntritsos G, Evangelou E, Tzoulaki I. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. EFSA supporting publication. 2013:159pp.

Prüss-Ustün A, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R. Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review. *Environ Health*. 2011;10(1):1

Konradsen F. Acute pesticide poisoning—a global public health problem. *Dan Med Bull*. 2007;54(1):58–9.

Andersen HR, Debes F, Wohlfahrt-Veje C, Murata K, Grandjean P. Occupational pesticide exposure in early pregnancy associated with sex-specific neurobehavioral deficits in the children at school age. *Neurotoxicol Teratol*. 2015;47:1–9

Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health* 2007; 7:357-398.

AZEVEDO, J. L. S. A importância dos centros de informação e assistência toxicológica e sua contribuição na minimização dos agravos à saúde e ao meio

ambiente no Brasil. 2006. 247 f. Dissertação (Mestrado em desenvolvimento sustentável) - Centro de Desenvolvimento Sustentável, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

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

BRASIL. Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos: Agrotóxicos na ótica do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

IBAMA. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. Disponível em: <www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais>. Acesso em 15 de outubro de 2018.

CARNEIRO, F. F; ALMEIDA, V. S. de; TEIXEIRA, M. M; BRAGA, L. de Q. V. Agronegócio X agroecologia: Desafios para a formulação de políticas públicas sustentáveis. Capítulo 19 In: Agrotóxicos, trabalho e saúde: Vulnerabilidades e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaripe/CE. Fortaleza: UFC. 2011.

DO AMARAL, Queila Daiane Fonseca et al. USO DE MODELOS IN SILICO PARA PREDIÇÃO DE TOXICIDADE DO HERBICIDA GLIFOSATO. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 10, n. 2, 2019.

SERPA, Elvio et al. PERFIL DE TOXICIDADE IN SÍLICO DO AGROQUÍMICO ACEFATO: PORTADOR DE IRREGULARIDADES NO LMR. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 11, n. 2, 2019.

KINNBERG, Karin et al. Effects of the fungicide prochloraz on the sexual development of zebrafish (*Danio rerio*). **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 145, n. 2, p. 165-170, 2007.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia para elaboração de rótulo e bula de Agrotóxicos, afins e preservativos de madeira. 2018. Disponível em: . Acesso em: 22 de junho de 2020.

SILVA, J. C. S. **POLÍTICA DE SAÚDE DO HOMEM: o Cuidar e o Cuidado de Enfermagem em Emergência às vítimas masculinas de intoxicação exógena por Carbamato (“Chumbinho”)**. Dissertação [Mestrado em Enfermagem] - Rio de Janeiro: UFRJ / Escola de Enfermagem Anna Nery, 2012.
Atividades desenvolvidas no Programa (2018-2020)

Artigos aceito

Declaro para os devidos fins, que o artigo intitulado Immunotoxicity induced by pesticides in humans de autoria de Rayane Cristina Souza, Elineura Pereira dos Santos, Pedro Henrique Cunha Fontenelle,

Thaís de Melo Castelo Branco, Samia Melo Santos e Angela Falcai, foi ACEITO para publicação na Revista Ciência e Natura da Universidade Federal de Santa Maria, RS. 2020

Artigos Publicado

1.

SOUZA, Rayane Cristina et al. Sickle Cell Anaemia Prevalence among Newborns in the Brazilian Amazon-Savanna Transition Region. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 9, p. 1638, 2019.

Apresentações de Trabalho

Souza, R.C. ; Santos, E. P. ; Castelo Branco, T. M. ; FONTENELLE, P. H. C. . Imunotoxicidade Induzida por Perticidas em Humanos: Revisão de Literatura. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).

Santos, E. P. ; **Souza, R.C.** ; Castelo Branco, T. M. ; FONTENELLE, P. H. C. . Influências Ambientais Associadas às dores Musculoesqueléticas. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).

FONTENELLE, P. H. C.; Santos, E. P. ; **Souza, R.C.** ; Castelo Branco, T. M. ; Moraes, R. A. F. . Clima e a Pneumocistose no Brasil : Revisão de Literatura. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).

Participação em bancas de comissões julgadoras

SOUZA, R. C.. XII Seminário de Iniciação Científica - SEMIC & II Mostra Científica. 2019. Universidade Ceuma.

SOUZA, R. C.. III Fórum de Meio Ambiente do Estado do Maranhão. 2019. Universidade Ceuma.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

III Fórum de Meio Ambiente.Clima e a Pneumocistose no Brasil : Revisão de Literatura. 2019. (Outra).

I Simpósio de Imuno-Hematologia da Faculdade Pitágoras.Hemoterapia do Futuro. 2019. (Simpósio).
VI Congresso de Saúde e Bem Estar. 2018. (Congresso).

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1.

SOUZA, R. C.. III Fórum de Meio Ambiente do Estado do Maranhão. 2019. (Outro).

3.

SOUZA, R. C... IV Mostra Científica, no IV Encontro de Biomedicina. 2016. (Congresso).

APÉNDICE

