

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CERRO LARGO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE E TECNOLOGIAS
SUSTENTÁVEIS

MARIELI SCHLOTEFELDT KLEIN

**INTOXICAÇÃO AGUDA POR AGROTÓXICOS EM AGRICULTORES:
COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE DOSAGEM DA COLINESTERASE E
DE ANÁLISE POR MICRONÚCLEO**

CERRO LARGO
2020

MARIELI SCHLOTEFELDT KLEIN

**INTOXICAÇÃO AGUDA POR AGROTÓXICOS EM AGRICULTORES:
COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE DOSAGEM DA COLINESTERASE E
DE ANÁLISE POR MICRONÚCLEO**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Linha de Pesquisa: Qualidade ambiental

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Suzymeire Baroni

CERRO LARGO

2020

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Klein, Marcieli Schlotefeldt

Intoxicação aguda por agrotóxicos em agricultores:
Comparação entre os métodos de dosagem da colinesterase
e de análise por micronúcleo / Marcieli Schlotefeldt
Klein. -- 2020.

62 f.

Orientadora: Doutora em Genética e Melhoramento
Susymeire Baroni

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ambiente e
Tecnologias Sustentáveis, Cerro Largo, RS, 2020.

1. Agroquímicos. 2. Reativadores da colinesterase. 3.
Genotoxicidade. 4. Anormalidades Nucleares. 5.
Trabalhador rural. I. Baroni, Susymeire, orient. II.
Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

MARIELI SCHLOTEFELDT KLEIN

**INTOXICAÇÃO AGUDA POR AGROTÓXICOS EM AGRICULTORES:
COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE DOSAGEM DA
COLINESTERASE E DE ANÁLISE POR MICRONÚCLEO**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Linha de Pesquisa: Qualidade ambiental

Orientador: Prof^a. Dr^a. Suzymeire Baroni

Esta Dissertação foi defendida e aprovada pela banca em: 31/08/2020.

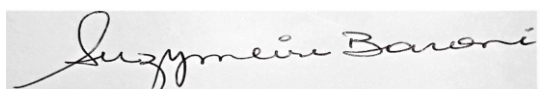
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Zélia Ferreira Caçador Anastácio - Universidade do Minho



Prof. Dr. Daniel Joner Daroit – UFFS



Prof^a. Dr^a. Suzymeire Baroni – UFFS

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, a Gilmar Machado
Alves e ao filho Martín (a caminho).

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade de cursar mestrado e me manter firme durante esta caminhada.

A professora Dr^a. Suzymeire Baroni pela amizade, carinho e orientação. Também, pela paciência e dedicação durante o treinamento de coleta e análises genotóxicas. Obrigada por acreditar na minha capacidade.

A professora Dr^a. Iara Denise Endruweit Battisti pela recepção no início das aulas, pela amizade e por toda atenção. És fonte de inspiração.

Ao colega Manoel Francisco Mendes Lassen, pelas contribuições no laboratório de genética da UFFS.

Ao Rodrigo e a Roberta técnicos de laboratório de genética pelo auxílio.

À Giovana pela ajuda na análise das células.

Aos meus pais Eusébio Roque (In memorian), e Marta Iolanda, no apoio constante durante esta trajetória.

Ao marido Gilmar Machado Alves, obrigado pelo reconhecimento, apoio incessante, amor e compreensão. Por estar ao meu lado sempre.

A prima Angélica Kaefer pelo apoio e incentivo de sempre.

A todo grupo de pesquisa Qualidade Ambiental pelas contribuições nesta pesquisa. Meu muito obrigada a Jaqueline Caye, Jaíne Gabriela Frank, Letícia Slodkowski, Letiane Peccin Ristow, Goreti, Lize, Alexandre, Danilo e Edenilson.

Aos integrantes da pesquisa pela participação, que em meio a diversas condições climáticas (chuva, geada, sol) incansavelmente se deslocaram até o laboratório para realizar as coletas, e entrevista, sem vocês jamais esse estudo teria sido realizado.

As colegas e amigas que fiz durante o mestrado Lana Bruna de Oliveira Engers e Ritiele Heck, por todo apoio e incentivo durante este processo.

A Secretaria de Saúde e Prefeitura Municipal de Mato Queimado pelo auxílio financeiro, e parceria na realização desta pesquisa.

Enfim, deixo aqui meu muito obrigada a todos que auxiliaram de alguma maneira para a realização deste estudo.

RESUMO

O Brasil apresenta um alto consumo de agrotóxicos e o Estado do Rio Grande do Sul está em terceiro lugar no *ranking* dos Estados que mais vendem agrotóxicos. Os trabalhadores rurais fazem parte do grupo exposto diretamente aos agrotóxicos, haja visto que o manejo deste faz parte de sua atividade laboral. O estudo teve como objetivo comparar dois métodos, dosagem da Colinesterase e análise de micronúcleo, para detectar intoxicação aguda por agrotóxicos em agricultores. A natureza da pesquisa é quantitativa e comparativa. Foram definidos dois grupos de estudo, grupo exposto e grupo não-exposto a agrotóxicos. O grupo exposto a agrotóxicos, foi composto por 27 trabalhadores rurais, do sexo masculino, que utilizam agrotóxicos e trabalham no mínimo 15 horas semanais em atividades na agricultura, e que têm entre 18 e 59 anos, não fumantes e não etilistas. No grupo controle, composto por 27 indivíduos com as mesmas características, porém são moradores do meio urbano e não usam agrotóxicos. Para cada participante da pesquisa foi realizada coleta de sangue, em um laboratório localizado no município, para dosagem de Colinesterase Plasmática e Eritrocitária e demais exames de sangue. A coleta do grupo exposto foi realizada em dois momentos, após aplicação de inseticidas e após aplicação de outro tipo de agrotóxico. Os mesmos exames foram realizados no grupo não-exposto uma única vez. A análise estatística foi realizada no software R (v. 3.6.3), considerando o nível de 5% de significância. Como resultados principais, verificou-se que o grupo exposto apresentou maior prevalência de micronúcleo quando comparado com os indivíduos do grupo não-exposto a agrotóxicos. Os valores para os exames de Colinesterase Eritrocitária e Plasmática não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Por fim, percebe-se a necessidade de alteração da legislação, Norma Regulamentadora 31 (NR 31), de segurança e saúde no trabalho na agricultura, pecuária, silvicultura, exploração florestal e aquicultura. E também, fomentar a discussão de políticas públicas para o acompanhamento efetivo de trabalhadores rurais expostos diretamente aos agrotóxicos.

Palavras-chave: Agroquímicos. Reativadores da colinesterase. Genotoxicidade. Anormalidades nucleares. Trabalhador rural.

ABSTRACT

Brazil has a high consumption of pesticides and the State of Rio Grande do Sul has the third most sales of pesticides. Rural workers are exposed directly to pesticides since the management of pesticides is part of their work activity. The study aimed to compare two methods to detect acute pesticide intoxication in farmers: cholinesterase measurement and micronucleus analysis. The research was both quantitative and comparative. Two study groups were defined, an exposed group and a group not exposed to pesticides. Male rural workers, aged between 18 and 59 years, non-smokers, and non-alcoholics, who work at least 15 hours per week in agricultural activities using pesticides were selected for the exposed group. The control group was composed of 27 individuals with same characteristics; however, they live in urban areas and do not use pesticides. Each research participant had blood collected in a laboratory located in their city of residency. The blood was analyzed for erythrocyte and plasma cholinesterase as well as other blood tests. In the exposed group, two collections were carried out, one after the application of insecticides and the other after the application of a non-insecticide pesticide. The same blood examinations were performed in the unexposed group only once. Statistical analysis was performed using R software (v. 3.6.3) and considered a significance level of 5%. Results showed that the exposed group had a higher prevalence of micronuclei when compared with individuals in the group not exposed to pesticides. The values for the erythrocyte and plasma cholinesterase tests did not show any significant difference between the groups. Finally, a need to change the Regulatory Norm 31 (NR 31) on health and safety at work in agriculture, livestock, forestry, logging, and aquaculture is observed. Furthermore, discussions of public policies to effectively monitor rural workers exposed directly to pesticides should be encouraged.

Keywords: Agrochemicals. Cholinesterase reactivators. Genotoxicity. Nuclear abnormalities. Rural worke.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos agrotóxicos quanto ao grau de toxicidade conforme OPAS 1996.....	18
Quadro 2 - Nova classificação toxicológica dos agrotóxicos 2019 segundo a ANVISA.....	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas da reavaliação para nova classificação dos agrotóxicos.....	20
Figura 2 - Porcentagem de estabelecimentos rurais que utilizam agrotóxicos nos municípios do Brasil em 2006.....	25
Figura 3 - Porcentagem de estabelecimentos rurais que utilizam agrotóxicos nos municípios do Brasil em 2017.....	26
Figura 4 - Consumo de agrotóxicos e afins no Brasil do ano 2000 a 2018.....	27
Figura 5 - Utilização (L/km ² /ano) dos agrotóxicos por Bacia Hidrográfica no RS.....	28
Figura 6 - Esquema geral da formação de MN.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AChE	Acetilcolinesterase (colinesterase eritrocitária)
AN	Anormalidades Nucleares
BuChE	Butirilcolinesterase (colinesterase plasmática)
CEVS	Centro Estadual de Vigilância em Saúde
CONAB	Companhia Nacional de Abastecimento
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema único de Saúde
DL ₅₀	Dose Letal Mediana
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOU	Diário Oficial da União
EMATER	Empresa de Assistência Técnica e Extensão Rural
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase Alcalina
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GAMA GT	Gama Glutamil Transferase
GHS	Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals
HCL	Ácido Clorídrico
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MN	Micronúcleo
NR	Norma Regulamentadora
NT	Nota Técnica
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PARA	Programa de Análise de Resíduos em Alimentos

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RS	Rio Grande do Sul
SCGE	Single – Cell Gel Eletrophoresis
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	São Paulo
STR	Sindicato dos Trabalhadores Rurais
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase Oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS.....	15
1.1.1 Objetivo geral	15
1.1.2 Objetivos específicos	15
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 CONCEITOS DE AGROTÓXICO, DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	17
2.2 USO DE AGROTÓXICOS NO BRASIL E NO RIO GRANDE DO SUL	24
2.3 RELAÇÃO ENTRE AGROTÓXICOS E SAÚDE DO TRABALHADOR RURAL	28
2.4 BIOMARCADORES DE INTOXICAÇÃO HUMANA	30
2.4.1 Teste de Micronúcleo e Anormalidades Nucleares.....	32
2.4.2 Dosagem da Colinesterase.....	36
3. RESULTADOS.....	40
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS	42
APÊNDICES.....	52
ANEXOS	58

1. INTRODUÇÃO

A relação saúde e ambiente remete aos primórdios da humanidade e é marcada historicamente pelas Revoluções Industrial e Francesa. O processo saúde-doença é a síntese de múltiplas determinações, entre elas o ambiente e a determinação social (GUTIERREZ; OBERDIEK, 2001).

O campo da saúde ambiental procura relacionar a saúde humana aos fatores do meio ambiente natural e antrópico que a determina, a condiciona e a influencia, indo ao encontro da necessidade de construir marcos, capazes de intermediar a complexa relação entre meio ambiente e saúde (RAMOS, 2013).

Esse campo de estudo vem apresentando nos últimos anos um potencial para a realização de pesquisas interdisciplinares. O debate em torno da problemática ambiental e seu impacto na saúde cresceu nas últimas décadas. Um dos desafios dos pesquisadores é investigar as relações entre transformações ambientais globais e seus vários desdobramentos, entre os quais se destacam os impactos à saúde da população (BEZERRA, 2017).

Saúde ambiental é a parte da saúde pública que engloba os problemas resultantes dos efeitos que o ambiente exerce sobre o bem-estar físico e mental do ser humano como parte integrante da comunidade (GUTIERREZ; OBERDIEK, 2001).

O trabalho agrícola é uma das ocupações mais perigosas atualmente (FARIA et al., 2007). Entre os vários riscos ocupacionais, destacam-se os agrotóxicos, que estão relacionados a intoxicações agudas, doenças crônicas, problemas reprodutivos e danos ambientais (FARIA et al., 2007). Isso reforça a necessidade de conhecer a amplitude da exposição ocupacional e os danos na saúde do trabalhador rural exposto a agrotóxicos.

No Brasil, parte da agricultura passa por um processo contínuo de modernização, via incorporação de novas tecnologias, com a perspectiva de aumentar a competitividade no mercado internacional (GEHLEN, 2004).

A "modernização agrícola", se por um lado gera crescimento econômico, por outro oferece riscos potenciais ao ambiente e à saúde humana. Entre esses riscos, se incluem efeitos prejudiciais associados ao uso massivo e crônico de agrotóxicos, como são chamadas as substâncias químicas que têm por

finalidade controlar ou eliminar plantas e animais (conhecidos como pragas) prejudiciais à agricultura (GRISOLIA, 2005).

A cultura do uso de agrotóxicos no Brasil começou a partir da década de 1960, quando o chamado Plano Nacional de Desenvolvimento (PND), adotado pelo governo, obrigou os agricultores a comprar uma cota definida de agrotóxicos para que pudessem obter crédito rural. Com essa obrigatoriedade, a utilização de agrotóxicos aumentou de modo exponencial, contribuindo para a quase extinção de práticas alternativas e ecologicamente saudáveis de manejo de pragas (GARCIA, 1996).

Segundo Lopes (2018), a agricultura no Brasil avança ano após ano, e, atualmente, o país é um dos principais produtores agrícolas do mundo. O autor complementa que em 2006 já existiam 5,17 milhões de empresas agropecuárias. Na última década, o Brasil expandiu em 190% o mercado de agrotóxicos, o que colocou o País em primeiro lugar no ranking mundial de consumo desde 2008, e a região Sul é responsável por, aproximadamente, 30% desse consumo (LOPES, 2018).

O Estado do Rio Grande do Sul está em terceiro lugar como produtor de grãos do país na safra 2018/2019, produzindo um total de 19,187 milhões de toneladas de soja em 5,778 milhões de hectares (16,68% do total produzido) (CONAB, 2019).

Contudo, o Estado ocupa, desde o ano de 2017, o terceiro lugar na comercialização e utilização de agrotóxicos no Brasil e no ano de 2018 foram comercializadas 64.069,29 toneladas de ingredientes ativos (IBAMA, 2020).

Conforme Pereira (2014), na região Noroeste do Rio Grande do Sul, se encontra o maior uso de agrotóxicos de todo o estado, a qual pode variar entre 703,29 a 874,65 L/km²/ano.

Assim, com o crescente consumo de agrotóxicos no Brasil e a atividade agrícola sendo uma das ocupações mais perigosas para a saúde humana, o objetivo deste estudo foi comparar e analisar dois métodos de monitorar a saúde do agricultor: Dosagem da Colinesterase e Análise de Micronúcleo em mucosa bucal para detectar intoxicação aguda por agrotóxicos.

Foram utilizadas amostras biológicas de sangue para análise de Colinesterase Eritrocitária e Colinesterase Plasmática, conforme determina a Norma Regulamentadora 7 (NR 7) do Programa de Controle Médico de Saúde

Ocupacional, da Portaria nº 3.214 de 08/06/1978 do Ministério do Trabalho. As alterações de células e Micronúcleos na mucosa bucal foram utilizadas como um protocolo alternativo, pelo qual é possível avaliar se determinadas substâncias interagindo com material genético do indivíduo exposto, promove danos celulares.

Neste trabalho encontra-se a Revisão bibliográfica com os conceitos, definição e classificação dos agrotóxicos, o uso de agrotóxicos no Brasil e no Rio Grande do Sul, a relação entre agrotóxicos e saúde do trabalhador rural, os biomarcadores de intoxicação humana como colinesterase e micronúcleo. Por fim, as considerações finais de toda a pesquisa.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Comparar as análises obtidas por dois métodos, dosagem da Colinesterase e análise de Micronúcleo para detectar intoxicação aguda por agrotóxicos em agricultores.

1.1.2 Objetivos específicos

- Verificar existência de alterações celulares por análise de micronúcleo (MN) das células na mucosa bucal nos indivíduos do grupo exposto e do grupo não exposto.
- Verificar a dosagem da Colinesterase Plasmática (BuChE) e Eritrocitária (AChE) dos indivíduos do grupo exposto e do grupo não exposto.
- Verificar a diferença dos resultados da análise da BuChE, da AChE e da análise de MN das células da mucosa bucal entre indivíduos do grupo exposto a agrotóxicos do tipo inseticida e do grupo exposto a outros tipos de agrotóxicos.
- Verificar a diferença dos resultados da análise da BuChE e AChE entre indivíduos do grupo exposto e grupo não exposto.

- Verificar a diferença dos resultados da análise de MN das células da mucosa bucal entre indivíduos do grupo exposto e do grupo não exposto.
- Verificar a diferença na proporção de alterações entre os três exames realizados (BuChE, AChE, MN) dentro de cada grupo de estudo, isto é, entre indivíduos dentro do grupo exposto a agrotóxico do tipo inseticida, entre indivíduos dentro do grupo exposto a outros tipos de agrotóxicos e entre indivíduos dentro do grupo não exposto.
- Incentivar a discussão de monitoramento da população exposta a agrotóxicos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta seção está apresentada a revisão bibliográfica com o conceito, definição e classificação de agrotóxicos, uso de agrotóxicos no Brasil e no Rio Grande do Sul, relação entre o uso de agrotóxicos e a saúde do trabalhador rural. Por fim, descrevem-se os biomarcadores de intoxicação humana como micronúcleo e colinesterase e estudos que utilizaram essas metodologias para verificar a existência de intoxicação aguda por agrotóxicos.

2.1 CONCEITOS DE AGROTÓXICO, DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

No Brasil, o alusivo mais importante sobre agrotóxicos é a Lei nº 7.802 de 11 de julho de 1989 (BRASIL, 1989) e sua regulamentação, pelo Decreto nº 4.074 de 8 de janeiro de 2002 (BRASIL, 2002). Assim consideram-se agrotóxicos e afins:

(...) 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-la da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento.

São regulamentadas ações quanto a pesquisa, experimentação, produção, embalagem e rotulagem, transporte, armazenamento, comercialização, propaganda comercial, utilização, importação, exportação, destino final dos resíduos e embalagens, registro, classificação, controle, inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, e seus componentes (BRASIL, 1989).

Para esses produtos químicos, utilizados no controle de pragas e doenças em plantas, existem denominações variadas como: agrotóxicos, defensivos químicos, pesticidas, praguicidas, remédios de planta e venenos (BELO, 2009).

Eles podem ser classificados de acordo com sua função, toxicidade e periculosidade ambiental. De acordo com a função, classificam-se em: herbicidas (destinados a combater ervas indesejadas), inseticidas (combatem insetos), desfolhantes (terminam com folhas indesejáveis), fumegantes (eliminam bactérias do solo), raticidas (eliminam roedores), molusquicidas (eliminam moluscos), nematicidas (eliminam nematóides) e acaricidas (combatem ácaros) (PERES, 2003; RIGOTTO, 2011).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em parceria com a Organização Mundial de Saúde (OMS), classificam-se os agrotóxicos conforme seu poder tóxico em quadro classes (OPAS, 1996). Para tal classificação, usa-se como referência a DL50 (Dose Letal Mediana), sendo a dose necessária para provocar a morte de um grupo de animais submetidos a experimentação na avaliação de toxicidade de um produto (FARIA et al., 2004). O grau de toxicidade é influenciado pelos seguintes aspectos: Composto tóxico (composição do agente, dose, tempo de exposição, formas de contato, metabolismo e propriedades físico-químicas), indivíduo (sua idade, sexo, peso, genética e estado nutricional) e poder tóxico (refere-se ao conhecimento dos efeitos agudos e o grau de toxicidade do produto) (RIGOTTO, 2011).

A classe toxicológica dos agrotóxicos quanto ao grau de toxicidade está apresentada no Quadro 1.

Classificação	Dose letal (DL50)	Faixa colorida
I - Produtos Extremamente Tóxicos	5 mg/kg de peso corpóreo	Vermelha
II- Produtos Altamente Tóxicos	entre 5 e 50 mg/kg de peso corpóreo	Amarela
III- Produtos Medianamente Tóxicos	entre 50 e 500 mg/kg de peso corpóreo	Azul
IV- Produtos Pouco Tóxicos	entre 500 e 5.000 mg/kg de peso corpóreo	Verde

Quadro 1 - Classificação dos agrotóxicos quanto ao grau de toxicidade conforme OPAS 1996.

Fonte: Elaborado pela autora com base em OPAS (1996).

A classificação dos agrotóxicos com relação a sua toxicidade indica o valor do grau de letalidade, tendo em vista que o uso de agrotóxicos pode resultar em doenças com a exposição prolongada, mesmo que em baixas doses,

são capazes de induzir a morte celular, a redução da viabilidade das células e a citotoxicidade que podem desencadear efeitos negativos à saúde humana (RIGOTTO, 2011).

O IBAMA, na Portaria Normativa nº 84, de 15 de outubro de 1996, no artigo 3º define a classificação dos agrotóxicos por sua periculosidade ambiental em: “Produto Altamente Perigoso, Produto Muito Perigoso, Produto Perigoso e Produto Pouco Perigoso”. A classificação é dada conforme os parâmetros de bioacumulação, persistência, transporte, toxicidade a organismos distintos, potencial mutagênico, teratogênico e carcinogênico e se referem a quantidade de produto suficiente para matar uma pessoa (IBAMA, 1996).

Os organofosforados são de grande importância para a saúde pública, devido a sua elevada toxicidade, tendo sido historicamente usados como inseticidas e como agentes químicos de guerras (ABRASCO, 2015). São inibidores irreversíveis da ACHE e provocam efeitos tóxicos sobre os diferentes sistemas dos seres vivos expostos (EDWARDS; TCHOUNWOU, 2005).

As consequências para a saúde ambiental dos organofosforados se devem aos efeitos desses agentes ao longo do tempo e representam um grande risco para a saúde pública, tornando-se necessário o monitoramento em águas, solos, ar e alimentos (ABRASCO, 2012).

Em 2017, iniciou-se a reclassificação toxicológica dos agrotóxicos, quando a ANVISA publicou edital para coletar dados sobre os estudos toxicológicos e as classificações dos agrotóxicos registrados. No mês de julho de 2018, houve reabertura desse edital de chamamento público. As empresas revisaram os dossiês toxicológicos de seus produtos registrados e preencheram um formulário com as informações e os dados relativos aos estudos toxicológicos, propondo uma nova classificação toxicológica para esses produtos (ANVISA, 2019).

A figura 1, mostra as etapas dessa reavaliação conforme a Resolução da

Diretoria Colegiada (RDC) 221.



Figura 1 - Etapas da reavaliação para nova classificação dos agrotóxicos.

Nota: NT: Nota Técnica, RDC: Resolução da Diretoria Colegiada.

Fonte: Sociedade Brasileira de Profissionais de Pesquisa Clínica (2018).

No dia 01 de agosto de 2019, foi publicado no diário oficial da União o novo marco regulatório para a avaliação de risco de agrotóxicos, mudando a forma de classificar esses produtos quanto á toxicidade, o novo critério segue padrão internacional (ANVISA, 2019).

Essa reclassificação aconteceu porque o Brasil adotou os parâmetros de classificação toxicológica de agrotóxicos com base nos padrões do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals – GHS*). Assim, o Brasil passou a ter regras harmonizadas como as de países da União Europeia e da Ásia, entre outros, fortalecendo a comercialização de produtos nacionais no exterior (ANVISA, 2019).

Após a publicação da nova classificação, no dia 15 de agosto de 2019, (FIOCRUZ, 2019) foi divulgada a recomendação nº 15 sobre adoção de medidas relacionadas à liberação e ao monitoramento do uso de agrotóxicos. Contém diversas considerações como os padrões para registro de agrotóxicos no Brasil.

O Conselho Nacional dos Direitos Humanos Recomenda:

À ANVISA

1. Revisar a RDC 294, retirando do art. 33 o seguinte trecho: "e não for possível determinar um limiar de dose para algum desses desfechos que permita proceder com as demais etapas da avaliação do risco", de modo a indeferir o pedido de avaliação toxicológica, e conseqüentemente o registro do produto, quando houver evidências de que o produto seja mutagênico, carcinogênico, teratogênico ou causador de efeitos adversos ao desenvolvimento embrionário ou neonatal, de dano ao aparelho reprodutor ou de distúrbios hormonais, independentemente de ser possível ou não determinar o limiar de dose para avaliação do risco;

2. Adotar medidas com o objetivo de qualificar a avaliação de impacto de agrotóxicos na saúde;

3. Fortalecer as ações do Programa de Análise de Resíduos em Alimentos (PARA), garantindo o monitoramento e a divulgação da informação, bem como a rede de laboratórios de monitoramento de resíduos de agrotóxicos;

4. Não liberar os agrotóxicos proibidos em outros países por razões de saúde e de meio ambiente;

5. Adoção da análise cautelosa e transparente nos processos de liberação de agrotóxicos.

AO IBAMA

1. Adotar medidas com o objetivo de qualificar a avaliação de impacto de agrotóxicos no meio ambiente;

2. Aprimorar o monitoramento de impacto ambiental em decorrência do uso de agrotóxicos com ampla transparência para a população;

3. Não liberar os agrotóxicos proibidos em outros países por razões de saúde e de meio ambiente.

AO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO

1. Estimular a redução gradual e efetiva do uso de agrotóxicos, sobretudo daqueles que comprovadamente causam danos à saúde e ao meio ambiente;

2. Revitalizar políticas de fomento à produção orgânica e agroecológica;

3. Fortalecer programas de extensão rural que apoiam a transição agroecológica;

4. Não liberar os agrotóxicos proibidos em outros países por razões de saúde e de meio ambiente;

5. Aperfeiçoar a fiscalização no sentido de restringir a pulverização aérea de agrotóxicos.

Quanto às informações toxicológicas para rótulos e bulas de agrotóxicos, afins e preservativos de madeira, também houve alterações segundo a Resolução ANVISA/RDC nº 296 de 29/07/2019, publicada no DOU 146 em 31 de julho de 2019.

O objetivo dessa resolução é determinar as informações obrigatórias relativas à proteção da saúde humana que devem constar em rótulos e bulas de agrotóxicos, afins e preservativos de madeira; e a adoção das diretrizes de rotulagem do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS).



Nesta Resolução, constam as seguintes definições:

- I. Bula: documento legal que contém informações técnico-científicas e orientadoras para o uso adequado de agrotóxicos, afins e preservativos de madeira;
- II. Componente toxicologicamente relevante: são os componentes não-ativos da formulação classificados em pelo menos uma das seguintes categorias de perigo do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS):
 - a) Toxicidade aguda, categorias 1, 2 ou 3;
 - b) Toxicidade para órgãos-alvo específicos - exposição única, categoria 1 ou 2;
 - c) Toxicidade para órgãos-alvo específicos - exposição repetida, categoria 1 ou 2;
 - d) Corrosão cutânea, categorias 1, 1A, 1B ou 1C; e
 - e) Lesões oculares graves, categoria 1.
- III. Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS): sigla do inglês para Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, que é um sistema de classificação e rotulagem de produtos químicos, elaborado no âmbito das Nações Unidas, que tem como finalidade a harmonização global da forma de classificação e rotulagem e comunicação do perigo dos produtos químicos;
- IV. Rótulo: identificação aplicada diretamente sobre embalagens de

agrotóxicos, afins e preservativos de madeira; e

- V. Pictograma: composição gráfica que contém um símbolo e outros elementos gráficos que servem para transmitir informações específicas sobre o produto.

Conforme apresentado pela ANVISA (2019), 1.924 produtos foram reclassificados, sendo 43 produtos inseridos na categoria de produtos extremamente tóxicos, 79 em altamente tóxicos, 136 na categoria de moderadamente tóxicos, 599 como pouco tóxicos, 899 foram enquadrados como produtos improváveis de causar dano agudo e outros 168 produtos, ainda, foram designados como “não classificados”.

	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Não classificado
	Extremamente tóxico	Altamente tóxico	Moderadamente tóxico	Pouco tóxico	Improvável de causar dano agudo	Não classificado
Pictograma					Sem símbolo	Sem símbolo
Palavra de Advertência	Perigo	Perigo	Perigo	Cuidado	Cuidado	Sem advertência
Classe de Perigo						
Oral	Fatal se ingerido	Fatal se ingerido	Tóxico se ingerido	Nocivo se ingerido	Pode ser perigoso se ingerido	-
Dérmica	Fatal em contato com a Pele	Fatal em contato com a pele	Tóxico em contato com a pele	Nocivo em contato com a pele	Pode ser perigoso em contato com a pele	-
Inalatória	Fatal se inalado	Fatal se inalado	Tóxico se inalado	Nocivo se inalado	Pode ser perigoso se inalado	-
Cor da Faixa	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Azul	Azul	Verde

Quadro 2 - Nova classificação toxicológica dos agrotóxicos 2019 segundo a ANVISA.

Fonte: ANVISA, 2019.

2.2 USO DE AGROTÓXICOS NO BRASIL E NO RIO GRANDE DO SUL

Os agrotóxicos constituem um importante problema de saúde pública, tendo em vista a abrangência da população exposta, na agricultura e nas proximidades de áreas agrícolas (RIGOTTO et al., 2014).

A partir da década de 1950, iniciou-se nos Estados Unidos da América (EUA) uma forte mudança no processo da produção agrícola, a chamada “Revolução Verde”. Teve como objetivo, modernizar a agricultura e expandir a produtividade. Na busca dessa melhoria estavam o uso de agrotóxicos e outros insumos químicos, como adubos e fertilizantes industriais, além das sementes geneticamente modificadas (SIQUEIRA et al., 2013).

Na década de 1960, iniciou-se no Brasil, a chamada “Revolução Verde” e se fortaleceu na década de 1970, com a criação do Programa Nacional de Defensivos Agrícolas (PNDA), apoiado pelo governo federal. Esse Programa ocasionava a obtenção de crédito rural para os agricultores adquirirem uma cota definida de agrotóxicos. Com essa exigência, a utilização de agrotóxicos aumentou em grande escala, contribuindo para a diminuição de práticas alternativas e ecológicas de manejo de pragas (GARCIA, 1996).

Assim, a agricultura no Brasil está baseada cada vez mais na utilização de novas tecnologias e grande quantidade de insumos agrícolas, como os agrotóxicos e fertilizantes químicos. Com isso, vem crescendo significativamente a produção de grãos, mesmo mantendo praticamente regular a área plantada (CONAB,2016).

A Figura 2, apresenta a porcentagem de estabelecimentos rurais que utilizam agrotóxicos nos municípios do Brasil. No Sul do Brasil percebe-se a concentração maior de uso de agrotóxicos. No Rio Grande do Sul, a Região Noroeste apresenta grande parte dos estabelecimentos rurais utilizando agrotóxicos em 2006.

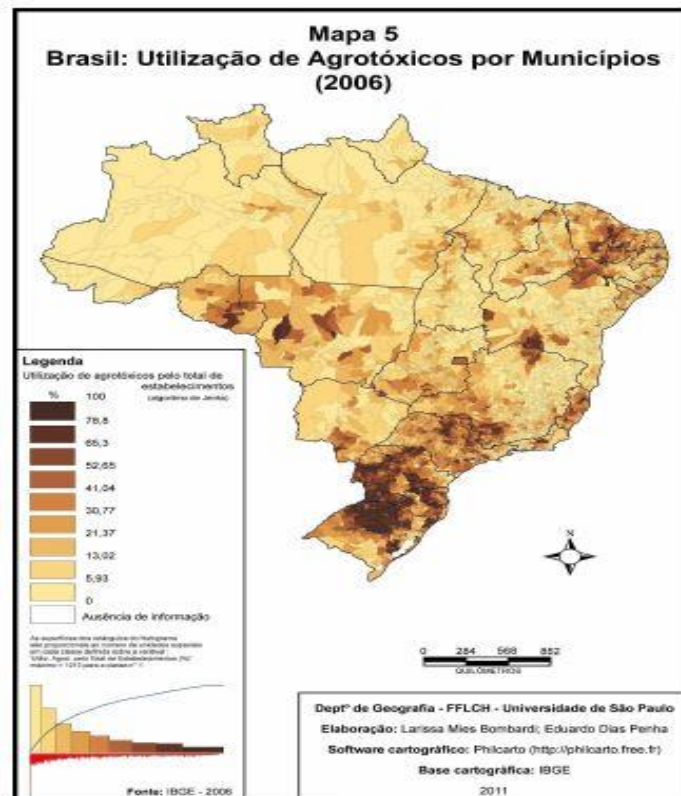


Figura 2 - Porcentagem de estabelecimentos rurais que utilizam agrotóxicos nos municípios do Brasil em 2006.

Fonte: Bombardi, 2011.

Em outra publicação, mais recente, Bombardi (2017) apresenta o uso de agrotóxicos nos estabelecimentos agrícolas no Brasil em 2017 (Figura 3). No Estado do Rio Grande do Sul, praticamente na Região Noroeste, a maioria dos estabelecimentos rurais utilizam agrotóxicos.

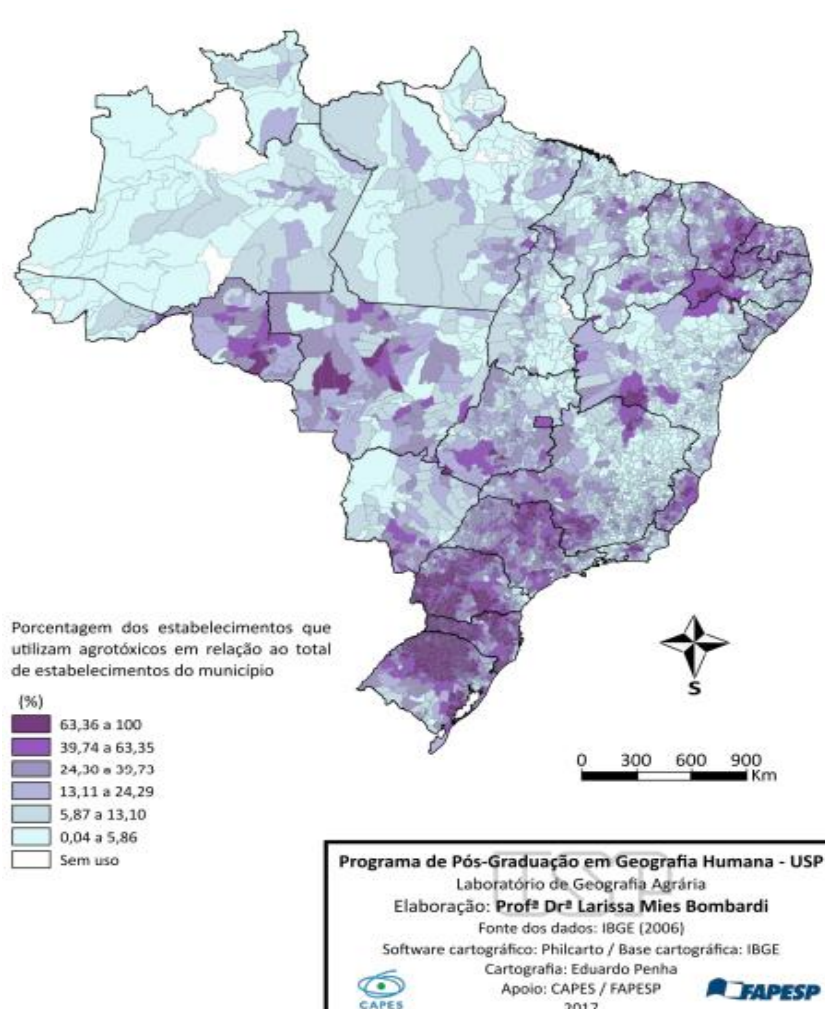


Figura 3 - Porcentagem de estabelecimentos rurais que utilizam agrotóxicos nos municípios do Brasil em 2017.

Fonte: Bombardi, 2017.

Especificamente, de 63,4% a 100,00% dos estabelecimentos rurais utilizam agrotóxicos. Assim, tanto no ano de 2006 como em 2017, o Rio Grande do Sul está entre os estados que mais utilizam agrotóxicos no Brasil.

Levando em consideração o aumento na produção de alimentos, o avanço no consumo de agrotóxicos no Brasil também tende a crescer. Na Figura 4 está apresentado o aumento na utilização dessas substâncias no período de 2000 a 2018, conforme dados do IBAMA (2020).

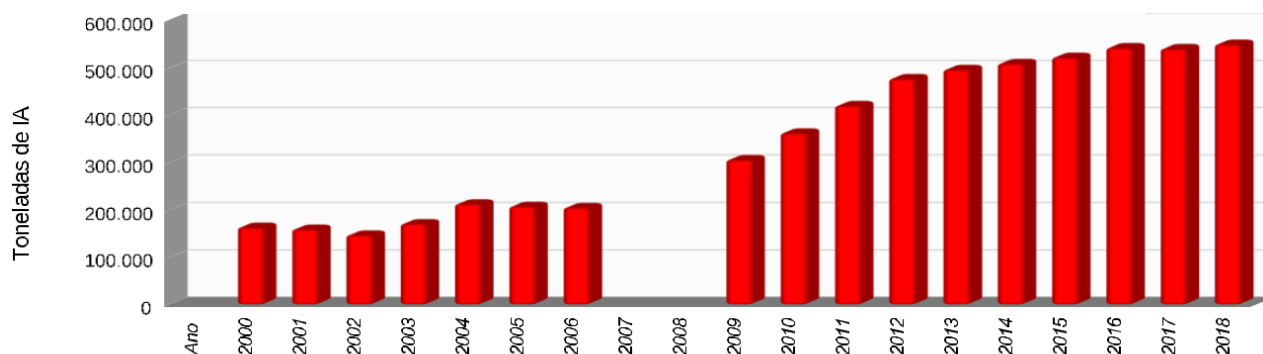


Figura 4 - Consumo de agrotóxicos e afins no Brasil do ano 2000 a 2018.

Fonte: IBAMA/ Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins: histórico de vendas - 2000 a 2018. Consolidação de dados fornecidos pelas empresas registrantes de produtos técnicos, agrotóxicos e afins, conforme Artigo 41 do Decreto nº 4.074/2002. Dados atualizados: 03/10/2019.

Nota: Os dados informados pelas empresas referentes aos anos de 2007 e 2008 não foram sistematizados pelo IBAMA. IA: ingrediente ativo.

A produtividade da agricultura não se fundamenta somente pela utilização de agrotóxicos. Mas também, pelo melhoramento genético das plantas e pela crescente mecanização no campo. Assim, a transgenia, especialmente voltada para a resistência de cultivos comerciais a herbicidas, introduziu uma inovação no pacote tecnológico da agricultura por meio do consórcio entre transgênicos e agrotóxicos (CARNEIRO; ALMEIDA, 2007).

O Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS/SES) do Rio Grande do Sul, publicou o levantamento do uso de agrotóxicos no ESTADO, com o objetivo de identificar e quantificar os agrotóxicos utilizados nas bacias hidrográficas do Estado (CEVS/SES, 2010). A Figura 5 identifica que a região Noroeste é a que mais faz uso desses produtos.

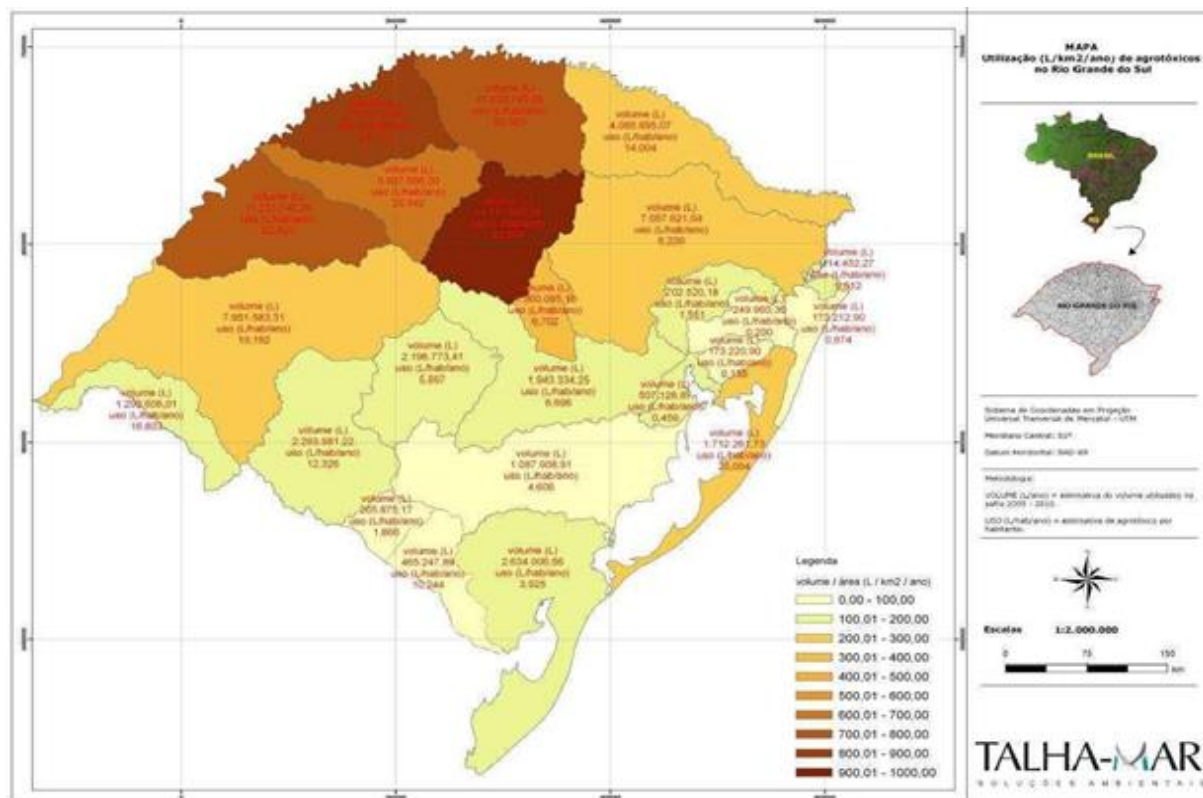


Figura 5 - Utilização (L/km²/ano) dos agrotóxicos por Bacia Hidrográfica no RS.

Fonte: CEVS/SES, 2010.

A agricultura no Brasil avança ano após ano, e, atualmente, o país é um dos principais produtores agrícolas do mundo (LOPES, 2018).

O Estado do Rio Grande do Sul ocupa o terceiro lugar no que tange a produção de grãos do país (safra 2018/2019), produzindo o total de 19,187 milhões de toneladas de soja em 5,778 milhões de hectares, produtividade de 3.321 kg/ha (CONAB, 2019). Em 2018, o RS está em terceiro lugar no ranking dos Estados que mais vendem agrotóxicos segundo o IBAMA.

2.3 RELAÇÃO ENTRE AGROTÓXICOS E SAÚDE DO TRABALHADOR RURAL

O uso de agrotóxicos no meio rural tem consequências tanto para o ambiente como para a saúde do trabalhador rural (OLIVEIRA-SILVA et al., 2001).

Diversas pesquisas científicas demonstram associação entre o uso de agrotóxicos e agravos à saúde. Estudos epidemiológicos mostram que mais de 80% dos cânceres são atribuídos a fatores ambientais, interagindo com características genéticas e adquiridas (DOLL; PETO, 1981; PERERA, 1996). Por

exemplo, um estudo realizado na Serra Gaúcha, a fim de verificar a exposição dos trabalhadores às poeiras orgânicas e minerais, observou-se que os agricultores expostos a concentrações mais elevadas, como os avicultores, tiveram maior risco de apresentar sintomas respiratórios relacionados ao trabalho (FARIA et al., 2006).

Em um estudo realizado na microrregião de Ijuí, RS, caracterizado como um estudo ecológico de série temporal, (1979 a 2003) utilizou dados anuais do Sistema do Departamento de Estatística do Sistema Único de Saúde (DATASUS), comparando-se as taxas de mortalidade do Brasil, RS e da microrregião de Ijuí (localizada na Região Noroeste) para avaliar o comportamento do coeficiente de mortalidade por câncer, na exposição ocupacional a agrotóxicos padronizado por idade e sexo. Os resultados sugerem que existe maior prevalência de mortalidade por neoplasias na microrregião de Ijuí em comparação ao RS e Brasil (JOBIM et al., 2010).

Estudo realizado no Estado do Paraná, Brasil, entre 1994 e 2014, cujo objetivo foi analisar a associação entre o uso de agrotóxicos e as más formações congênitas em municípios com maior exposição aos agrotóxicos do estado, encontrou uma tendência crescente nas taxas de más formações congênitas e estas podem ser advindas da exposição da população a agrotóxicos, sendo uma sinalização expressiva nos problemas de saúde pública (DUTRA; FERREIRA, 2017).

Na Coreia, o estudo que investigou a associação entre o risco de depressão e exposição a diferentes níveis de pesticidas em uma população rural, concluiu que a exposição a pesticidas à uma concentração elevada pode estar associada a sintomas depressivos, em adultos coreanos (KOH et al., 2017).

Em Iowa e Carolina do Norte nos Estados Unidos, um estudo feito com agricultores e suas esposas que usam inseticidas teve como proposta examinar a associação entre o uso de inseticidas e a incidência de câncer de mama entre mulheres. O uso de certos inseticidas pode estar associado ao risco do desenvolvimento de câncer de mama, tanto em Iowa como na Carolina do Norte (ENGEL et al., 2017). Outro estudo, realizado nos mesmos estados, mostrou associação entre pesticidas específicos e risco de câncer de bexiga, sendo que muitos dos participantes nunca fumaram (KOUTROS et al., 2016).

É possível que o sistema nervoso central e periférico seja um dos mais

seriamente comprometidos em indivíduos expostos cronicamente a agrotóxicos. Doença de Alzheimer, Parkinsonismo, tremor essencial, neuropatia periférica e esclerose lateral amiotrófica são doenças neurológicas que podem estar associadas a esta exposição, conforme estudo para verificar a prevalência de tremor essencial em população exposta ocupacionalmente a agrotóxicos no Rio de Janeiro (AZEVEDO et al., 2018).

Nesta seção foram apresentados alguns estudos realizados em diferentes locais do mundo, sugerindo que há associação entre o uso de agrotóxicos e diferentes agravos a saúde humana, tanto na população exposta diretamente, como também indiretamente, com agravos a curto e longo prazo.

2.4 BIOMARCADORES DE INTOXICAÇÃO HUMANA

A avaliação da exposição aos agentes químicos indica um importante aspecto para a saúde pública, visto que existe a possibilidade de se prevenir ou minimizar a incidência de mortes ou doenças decorrentes da interação das substâncias químicas com o organismo humano (AMORIM, 2003). O resultado dessa avaliação, aliado ao conhecimento dos efeitos sobre a saúde e os limites considerados seguros, permite determinar formas mais efetivas de contribuir para proteger uma população dos riscos químicos e constitui o primeiro passo na fixação de normas ambientais para um contaminante químico (AMORIM, 2003).

As exposições podem ser monitoradas através do uso de biomarcadores, que elucidam a relação causa/efeito e dose/efeito na avaliação de risco à saúde para fins de diagnóstico clínico e laboratorial (BANDO et al., 2007).

O uso de biomarcadores tem diversos objetivos, dependendo do estudo e do tipo de exposição química. São utilizados para avaliar a exposição, avaliar os efeitos das substâncias químicas e avaliar a suscetibilidade individual, independentemente da fonte de exposição, do meio ambiente geral ou ocupacional. A utilização destes biomarcadores pode ser na avaliação de risco à saúde ou para fins de diagnóstico clínico ou ainda, para fins de monitorização biológica (AMORIM, 2003).

Os biomarcadores podem ser utilizados no diagnóstico clínico para:

- Confirmar diagnóstico de intoxicação aguda ou crônica;

- Avaliação da efetividade de tratamento;
- Avaliar o prognóstico de casos individuais.

A realização da monitorização biológica da exposição ocupacional permite avaliar a exposição global ao agente tóxico.

Para identificar e tratar casos de intoxicação por agrotóxicos usa-se a determinação da atividade das enzimas AchE e BuChE em indivíduos expostos aos inseticidas organofosforados e/ou carbamatos. Entretanto, não apresenta correlação muito significativa em exposições ambientais e/ou ocupacionais leves ou moderadas a estes inseticidas. Ainda assim, é considerado o indicador biológico de escolha (AMORIM, 2003; QUANDT et al., 2015).

Há também o teste de micronúcleo em mucosa bucal para detectar alterações celulares prévias ao aparecimento clínico do câncer de boca. Bohrer (2003) usou a técnica de micronúcleo para avaliar as alterações citopatológicas em três sítios anatômicos da mucosa bucal com maior risco para o desenvolvimento de câncer de boca aos expostos a carcinógenos como o fumo e o álcool.

Existe outro biomarcador chamado teste ou ensaio cometa (SCGE - Single-Cell Gel Eletrophoresis ou Eletroforese em Gel de Células Individuais), mas não é utilizado para verificar mutações. É usado para analisar lesões genômicas que se não forem corrigidas, podem levar às mutações (GONTIJO; TICE, 2003), o que caracteriza em lesões pré-mutagênicas (KAMMANN et al., 2001).

É uma técnica útil para o estudo de danos e reparos no DNA. As células com dano aumentado no DNA mostram um aumento na migração de DNA cromossomal do núcleo em direção ao ânodo, que se assemelha à forma de um cometa (SPEIT; HARTMANN, 1999).

No Brasil, a Norma Regulamentadora 7 (NR7) do Programa de Controle Médico e Saúde Ocupacional e a Norma Regulamentadora 31 (NR 31) Segurança e Saúde no Trabalho na Agricultura, Silvicultura, Exploração Florestal e Aquicultura, estabelecem que todos os trabalhadores rurais devem realizar exames médicos ocupacionais, incluindo a avaliação dos riscos químicos, como os agrotóxicos.

Para os inseticidas organofosforados e carbamatos, são exigidas dosagens da BuChE e/ou AChE, sendo considerado como valor de referência a

atividade pré-ocupacional. Porém, em boa parte dos casos, principalmente na agricultura familiar, os trabalhadores crescem e vivem no local de trabalho, sendo impossível definir os limites geográficos ou temporais da exposição ocupacional (FARIA et al., 2007). A alternativa seria considerar como referência a medida na fase de baixa exposição, mas para algumas culturas o uso de agrotóxicos é quase contínuo. A variabilidade do valor de referência e os outros problemas de saúde que também alteram a colinesterase (como, por exemplo, hepatopatias) levantam questionamentos sobre este exame como indicador de intoxicação. Além destas limitações o uso deste exame indica exposição recente (no máximo duas semanas) no caso de organofosforados (FARIA et al., 2007).

Apesar disso, a determinação da AChE e/ou da BuChE continua sendo o indicador biológico de escolha para indivíduos expostos aos inseticidas organofosforados e/ou carbamatos, e tem a vantagem de viabilizar comparações por ser o indicador de efeito mais usado em avaliações laboratoriais de exposição aos agrotóxicos (FARIA et al., 2007).

2.4.1 Teste de Micronúcleo e Anormalidades Nucleares

Matter e Schmid (1971) e Schmid (1975) foram os descobridores e primeiros pesquisadores a usar o teste do Micronúcleo (MN). Através deste teste verificou-se, em eritrócito jovens de roedores, a correlação entre aberrações cromossômicas e o aparecimento de anomalias nucleares (micronúcleos) submetidos a doses de tremeton. Com o passar do tempo o teste foi utilizado e adequado com sucesso por Heddle (1973), Heddle e colaboradores (1983, 1991) e Hooftman e de Raat, (1982), esses últimos aplicando o sangue periférico de peixes e em mucosa bucal em humanos.

O teste de MN nas células de eucariotos caracteriza-se por ser uma análise de genotoxicidade capaz de avaliar efeitos tóxicos de substâncias no DNA, tanto para testes *in situ* ou *ex situ*. Também oferece vantagens em relação aos demais testes de biomonitoramento, como, baixo custo, procedimento técnico mais fácil, rapidez de análise para triagem de grande número de substâncias, além de diversos tipos celulares como linfócitos de sangue periférico, células epiteliais da mucosa oral, mucosa vaginal, entre outros

(FENECH, 2000; FLORES; YAMAGUCHI, 2008). É utilizado de forma ampla por ser uma alternativa eficaz, simples e econômica para detectar a perda do material genético (UCHÔA et al., 2019).

O teste de MN em células bucais esfoliadas é uma técnica de genotoxicidade, promissora no estudo de carcinógenos epiteliais. São adequados para revelar danos genotóxicos específicos do tecido em indivíduos expostos. (KASHYAP; REDDY, 2012). As elevadas taxas mitóticas apresentadas pelos tecidos de mucosa proporcionam uma rápida resposta à exposição genotóxica e essa rápida sinalização à contaminação do meio revela-se como lesões nucleares, sendo o dano ao DNA o um dos acontecimentos mais críticos (ARSLAN et al., 2015; DALZUCHIO et al., 2017; DAR et al., 2015)

O micronúcleo pode surgir durante a meiose em gametas, como consequência de anormalidades cromossômicas. Deve ser considerado o efeito do quiasma durante o qual ocorre uma inversão paracêntrica, que pode gerar um fragmento acêntrico que poderá formar um micronúcleo (FURNUS et al., 2014; HEDDLE et al., 1991).

A ação de qualquer agente químico que induza anormalidades nucleares pode resultar em um aumento na incidência de micronúcleos. Nem todos os fragmentos acêntricos transformam-se em MN na primeira divisão celular, podendo sobreviver, replicar e se transformar em MN em divisões subsequentes (HEDDLE et al., 1991).

O teste de MN é conhecido mundialmente, sendo um dos métodos preferenciais para avaliar o dano genético, pois permite detectar agentes clastogênicos responsáveis por quebras cromossômicas, como de agentes aneugênicos que induzem aneuploidias ou segregação cromossômica anormal (ANSARI et al., 2011; DISNER; MIRANDA, 2011; KASPER, 2018). É considerado padrão ouro para avaliação citogenética de lesões que ocorrem no DNA (FARIA; BRAGA, 2015). Serve como indicador de mutagenicidade e como instrumento de monitoração, considerando que a frequência de micronúcleo retorna aos níveis basais quando o organismo permanece durante certo período sem contato com esses agentes indutores (BALLESTRERI, 2017; FARIA e BRAGA, 2015).

O teste do MN pode ser descrito como a observação de células que sofrem alterações na distribuição de suas cromátides (efeito sobre o fuso mitótico). Durante a anáfase, momento em que há a segregação dos cromossomos, os fragmentos provenientes das quebras e de cromossomos inteiros e que não estão ligados pelo fuso, não acompanham a migração para os pólos da célula. Após a telófase, tais fragmentos cromatídeos não são incluídos nos núcleos das células filhas, formando um único ou múltiplos micronúcleos no citoplasma dessas células (FENECH, 2000; SILVA; NEPOMUCENO, 2010).

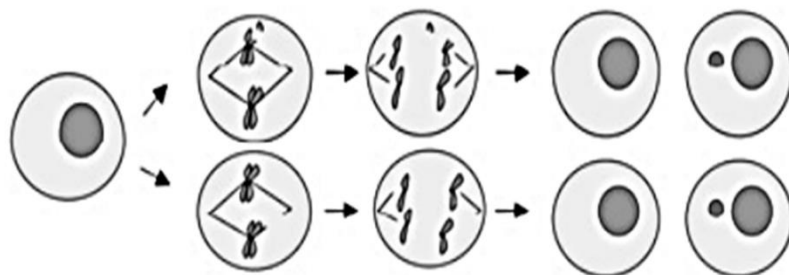


Figura 6- Esquema geral da formação de MN. Fonte: LEÓN et al., (2007) adaptado.

A constatação de MN em citologia esfoliativa, prediz que houve exposição recente a carcinógenos ou substâncias clastogênicas (BLOCHING et al., 2000).

O teste de MN em células bucais esfoliadas é uma técnica de genotoxicidade, promissora no estudo de carcinógenos epiteliais. São adequados para revelar danos genotóxicos específicos do tecido em indivíduos expostos. (KASHYAP; REDDY, 2012).

Micronúcleos detectados em células epiteliais esfoliadas refletem alterações cromossômicas e cromatídicas, ou irregularidades mitóticas que ocorrem nas células da camada basal em proliferação. A aplicação do teste de MN em células esfoliadas de vários tecidos humanos, pode evidenciar tanto a exposição a agentes carcinogênicos e clastogênicos (AGOSTINI, 1993; STICH, 1982).

Esse teste pode ser feito em células obtidas a partir da mucosa bucal, bexiga e ureter, cérvix, brônquios e mucosa nasal. Na mucosa bucal é possível coletar muitas células através de raspagem e, por ser um processo simples, é bem tolerado pelos indivíduos. Por isso, essa análise é muito utilizada,

principalmente em monitoramento biológico em grupo de pessoas expostas a genotóxicos (AGOSTINI, 1993).

A análise de células epiteliais está cada vez mais sendo utilizada por se tratar de um método não invasivo, que permite coletas sucessivas, além do estudo direto das células da camada basal que sofreram mutação, em média, até 20 dias após a exposição (KOHATSU et al., 2007).

Estudos têm demonstrado que os testes do micronúcleo (MN) e Anormalidades Nucleares (AN) são dois métodos sensíveis, rápidos e amplamente utilizados na detecção de mutagenicidade e genotoxicidade de agentes contaminantes tanto para experimentos em campo e ou mesmo em testes laboratoriais (DALZUCHIO et al., 2017; MORAIS et al., 2016)

Também, estudos mostram que a presença de MN na mucosa esofágica pode ser o resultado da ação de fatores de risco ao câncer de esôfago (DIETZ, J. et al. 2000).

Outro estudo demonstrou que o método para detecção de MN é um procedimento acessível, não-invasivo, realizado in vivo, permitindo a avaliação de mudanças significativas na mucosa bucal de indivíduos expostos ao etanol. Sua maior contribuição está na utilização em programas para detecção de grupos de alto risco e prevenção do câncer bucal, cuja etiologia é influenciada por exposições constantes a agentes genotóxicos (REIS et al, 2002).

Um estudo realizado em Passo Fundo, RS, verificou o efeito clastogênico dos agroquímicos sobre as células humanas de 30 indivíduos expostos e 30 indivíduos do grupo controle, através da análise de MN. Como resultado obteve-se o número médio de células com MN no grupo dos trabalhadores expostos foi de 14,3 versus 7,1 no grupo dos não-expostos, o que evidencia alterações cromossômicas no grupo exposto (PACHECO, A. O.; HACKEL, C, 2002).

Corrêa et al (2009) investigaram a frequência de MN em células esfoliadas da mucosa bucal de trabalhadores de sapatarias expostos à cola e solventes. Foram incluídos 54 trabalhadores e 54 controles. Avaliou-se a incidência de células com MN, binucleadas, núcleos ligados e total de anomalias, em 2.000 células por indivíduo. Concluíram que os trabalhadores de sapataria expostos a uma mistura de solventes orgânicos apresentam um aumento significativo de células com micronúcleos, binucleadas e anomalias, indicando uma ação genotóxica destas substâncias.

O teste de MN serve para o monitoramento de pessoas que foram expostas a agentes genotóxicos de natureza ocupacional ou ambiental (CARVALHO et al, 2002).

Schäffer (2019) verificou a presença de micronúcleos, em grupo exposto a agrotóxicos e grupo não exposto no município de Santo Antônio das Missões, RS. Comparando-se o grupo exposto com o grupo não exposto a agrotóxicos, observou-se maior frequência de MN no grupo exposto a agrotóxicos, com diferença significativa ($p=0,008$) entre os grupos.

O trabalho desenvolvido por Kupske (2018) verificou que dos 10 trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos no município de Cerro Largo, RS, 100,0% apresentaram níveis superiores de MN quando comparados com indivíduos não expostos a esses produtos.

2.4.2 Dosagem da Colinesterase

A colinesterase é enzima responsável pela hidrólise da acetilcolina, presente nas sinapses, tem como função mediadora química da transmissão de impulsos nervosos (CAMARA et al, 2012).

A atividade colinesterásica é derivada da ação de duas enzimas, uma contida na membrana dos eritrócitos (AChE) e outra sérica (BuChE). Essas duas enzimas apresentam diferenças cinéticas e estruturais. A AChE é sintetizada durante a hematopoese¹, enquanto a BuChE é uma enzima produzida no tecido hepático e exportada continuamente para a corrente sanguínea (SILVA et al, 2000).

As colinesterases são enzimas do grupo das hidrolases que catalisam a hidrólise dos ésteres da colina. Duas enzimas têm sido designadas como colinesterases: a acetilcolina hidrolase (EC 3117) que predomina nos eritrócitos, neurônios, gânglios do sistema nervoso autônomo e placas motoras terminais e a acetilcolina hidrolase (EC 3118) que predomina no plasma, fígado, pâncreas e paredes do tubo digestivo (SIQUEIRA et al, 1978).

Algumas substâncias têm a propriedade de inibir estas enzimas como os inseticidas organofosforados, que tanto inibem a BuChE como a AChE. Grande número de pessoas está exposta por suas funções ocupacionais, na fase de produção agrícola como na de aplicação de agrotóxicos (SIQUEIRA et al, 1978).

A BuChE, afetada mais rapidamente, reflete melhor a absorção do inseticida organofosforado, sendo a sua determinação bastante significativa no início da exposição. A AChE, afetada mais tardiamente, reflete o estado de inibição da enzima do sistema nervoso, ou seja, o efeito tóxico do inseticida (SIQUEIRA et al, 1978).

A principal classe de inseticidas envolvida nos casos de intoxicação é representada pelos organofosforados e os carbamatos, estes possuem o mesmo mecanismo de ação, porém os primeiros, causam inibição irreversível das colinesterases e os últimos causam inibições consideradas reversíveis. (MARQUES, 2016).

Esta enzima colinesterase é responsável pelos impulsos nervosos nas junções colinérgicas sinápticas e neuromusculares. A elevação desses níveis gera uma Síndrome Colinérgica, caracterizada por sinais que envolvem o Sistema Nervoso Central (SNC) e ainda sintomas nicotínicos com estimulação excessiva de musculatura esquelética e muscarínicos onde há excessiva estimulação dos receptores das glândulas, ou seja, na musculatura lisa (MARQUES, 2016).

Um estudo feito na Carolina do Norte, nos Estados Unidos, descreveu padrões totais de colinesterase, AChE e BuChE do sangue total, comparando trabalhadores rurais e não-trabalhadores rurais, em que trabalhadores rurais tinham significativamente mais baixos níveis de atividades BuChE, e AChE (QUANDT, 2015).

Outro estudo realizado no Irã teve como objetivo determinar a atividade da BuChE antes e após a exposição à pesticidas. Mais de 50% de redução na atividade da BuChE foi um sinal alarmante para avaliação após a exposição (PAKRAVAN et al, 2016).

Segundo Schäffer (2019), em um estudo realizado para verificar os níveis de AChE e BuChE entre grupo exposto e não exposto a agrotóxicos, obteve que os valores de AChE encontraram-se dentro dos padrões de referência, não apresentando diferença significativa ($p= 0,736$) entre os grupos. Resultados contrários foram observados para os níveis de BuChE, indicando diferença significativa ($p= 0,007$) entre os grupos exposto e não exposto a agrotóxicos, com valores maiores no grupo não exposto.

O estudo realizado com trabalhadores rurais expostos a pesticidas residentes no município de Santa Rosa, no noroeste do RS, teve como objetivo descrever os resultados da triagem auditiva em trabalhadores rurais expostos a pesticidas, e analisar sua correlação com os níveis BuChE e de AChE. Como resultado obteve-se, na dosagem da AChE, todos os trabalhadores rurais tiveram valores de dosagens da colinesterase dentro da normalidade. Na dosagem da BuChE, um participante teve o valor de dosagem inferior ao normal. Não houve correlação significativa entre a triagem auditiva e o valor das colinesterases (MATTIAZZI et al, 2019).

Outro estudo realizado em Mato Queimado, RS, cujo objetivo foi analisar o impacto do uso de organofosforados e carbamatos em trabalhadores rurais, através de coletas sanguíneas para determinar a atividade da colinesterase utilizando o método bioquímico cinético colorimétrico. Como resultado concluiu-se que a média dos níveis de colinesterase estavam abaixo dos valores de referência. (KLEIN et al, 2018).

A exposição aos agrotóxicos acarreta problemas respiratórios como bronquite asmática e outras anomalias pulmonares; efeitos gastrointestinais, e, para alguns compostos, como organofosforados e organoclorados, distúrbios musculares, debilidade motora e fraqueza (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003).

A saúde humana pode ser afetada de maneira direta, pelo contato com estas substâncias, ou indiretamente, a partir da contaminação de áreas próximas aos locais de cultivo (PERES et al., 2005).

De acordo com Grützmacher et al (2008), a degradação dos agrotóxicos no meio ambiente também consiste em uma ameaça à saúde humana, pois neste processo são produzidos metabólitos que podem ser ainda mais tóxicos que os produtos originais.

Uma das alternativas para prevenir a contaminação e proteger os trabalhadores da exposição aos agrotóxicos é o uso do Equipamento de Proteção Individual (EPI) adequado e constante durante o manuseio e aplicação dos produtos químicos (FARIA et al., 2007).

Nesta seção foram apresentados dados como conceito, definição, classificação de agrotóxicos, o uso de agrotóxicos no Brasil e no RS, estudos sobre a relação entre agrotóxicos e saúde do trabalhador rural, estudos que utilizaram os biomarcadores micronúcleo e colinesterase. Na próxima seção será

exposto o artigo científico que consta a metodologia, resultados e discussão desta dissertação.

3. RESULTADOS

Os resultados deste estudo estão apresentados sob a forma de um artigo científico.

O artigo “COMPARAÇÃO ENTRE EXAME DE COLINESTERASE E ANÁLISE DE MICRONÚCLEO PARA MONITORAMENTO DE INTOXICAÇÃO AGUDA POR AGROTÓXICOS EM TRABALHADORES RURAIS”, apresenta características sociodemográficas, frequência de micronúcleos e demais alterações celulares, bem como exames de Colinesterase Plasmática e Eritrocitária a fim de comparar os resultados destes dois métodos para verificar intoxicação aguda por agrotóxicos em trabalhadores rurais. Este artigo será submetido para avaliação a um periódico da área da saúde.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por intermédio da utilização progressiva de agrotóxicos e seus impactos na saúde humana, buscou-se verificar as variáveis sociodemográficas, níveis de AChE, BuChE e o número de MN em células da mucosa bucal de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos do município de Mato Queimado, Região das Missões, no Estado do Rio Grande do Sul.

Dentre as dificuldades na execução deste estudo citam-se a logística pelo fato de a Universidade não estar localizada no local de estudo, e ao difícil acesso das estradas. O deslocamento para a universidade a noite ou em finais de semana para coloração ou contagem das células, após trabalhar o dia todo.

O impacto social desse estudo foi a oportunidade de o trabalhador rural compreender os efeitos nocivos do uso de agrotóxicos em sua saúde, através da realização dos exames já mencionados anteriormente. E que esses efeitos também podem afetar suas famílias e a comunidades como um todo. Como impacto científico, este estudo colabora com informações importantes sobre a relação entre o uso de agrotóxicos e os efeitos na saúde humana.

Para trabalhos futuros recomenda-se o acompanhamento de populações rurais expostas a agrotóxicos de forma constante. Sendo realizado este acompanhamento para o trabalhador rural exposto a agrotóxicos e estendido a sua família, esposa e filhos crianças, podendo ser realizado o teste de micronúcleo e nos mesmos indivíduos o teste cometa para comparação dos danos celulares. Essas evidências científicas poderão contribuir também para a melhoria da saúde e qualidade de vida, nortear ações futuras, Políticas Públicas e Ações de Intervenção referentes ao tema em questão e o incentivo a mudança de hábitos.

REFERÊNCIAS

- AGOSTINI, J.M.S. O teste do micronúcleo: seu uso no homem. **Biotemas**, 6(2): 1-19, 1993.
- AMORIM, L.C.A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Rev. Bras. Epidemiol.** v.6, n. 2, 2003.
- ANSARI, R. A.; RAHMAN, S.; KAUR, M.; ANJUM, S.; RAISUDDIN, S. *In vivo* cytogenetic and oxidative stress-inducing effects of cypermethrin in freshwater fish, *Channa punctata* Bloch. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, 74, p. 50-156, 2011.
- ARSLAN, Ö. Ç.; BOYACIOĞLU, M.; PARLAK, H.; KATALAY, S.; KARAASLAN, M. A. Assessment of micronuclei induction in peripheral blood and gill cells of some fish species from Aliağa Bay Turkey. **Marine Pollution Bulletin**, v. 94, n. 1–2, p. 48–54, 2015.
- ATO Nº 58, DE 27 DE AGOSTO DE 2019. O Coordenador-Geral de Agrotóxicos e Afins no uso das suas atribuições legais, considerando as competências estabelecidas no inciso I do Art. 6º do Decreto nº 4074, de 04 de janeiro de 2002, considerando o disposto nas Resoluções da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 294 e 296, ambas de 29 de julho de 2019, e o disposto na Resolução do Gerente Geral de Toxicologia da Anvisa - RE nº 2.080, de 31 de julho de 2019, resolve dar publicidade as alterações das classificações toxicológicas dos produtos formulados agrotóxicos e afins. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO Publicado em: 30/08/2019 | Edição: 168 | Seção: 1 | Página: 5.
- AZEVEDO, M. F. A.; ROSA, A. C. S.; ALVES, S. R.; LARENTIS, A. L.; DE FÁTIMA MOREIRA, M.; TEIXEIRA, L. R.; SARCINELLI, P.; MATTOS, R. D. C. O. D. C.; MEYER, A. Prevalência do tremor essencial em população exposta ocupacionalmente a agrotóxicos no Estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 54, n. 1, 2018.
- BALLESTRERI, E. Teste de micronúcleos como ferramenta para avaliação da exposição ocupacional a pesticidas: revisão. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 10, n. 1, 2017.
- BANDO, E.; GONÇALVES, L.N.; TAMURA, N.K.; JUNIOR, M.M. Biomarcadores para avaliação da exposição humana às micotoxinas. **Bras Patol Med Lab** , v. 43, n. 3, p. 175-180, junho 2007.
- BELO, M. S. D. S. P. **Comunicação de riscos relacionada a agrotóxicos no Pólo floricultor de Nova Friburgo**, RJ (Doctoral dissertation), (2009).
- BEZERRA, A.C.V. Vigilância em saúde ambiental no Brasil: heranças e desafios. **Saúde Soc. São Paulo**, v.26, n.4, p.1044-1057, 2017.

BLOCHING M. et al. Exfoliative cytology of normal buccal mucosa to predict the relative risk of cancer in the upper aero digestive tract using the mn-assay. **Oral Onc.** 2000;36: 550-555.

BOHRER, P.L. **Avaliação das alterações citopatológicas da mucosa bucal clinicamente normal exposta a carcinógenos.** 2003. 95 p. Dissertação do Programa de pós-graduação em odontologia patologia bucal. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2003.

BOLLER, K.; SCHMID, W. **Chemical mutagenesis in mammals.** Humangenetik, v. 11, n.1, p. 35-54, 1970.

BOMBARDI, L. M. A intoxicação por agrotóxicos no Brasil e a violação dos direitos humanos. In: MERLINO, T.; MENDONÇA, M.L. (Org.). **Direitos Humanos no Brasil 2011: Relatório. São Paulo: Rede Social de Justiça e Direitos Humanos,** 2011, p. 71-82.

BOMBARDI, L .M. **Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Européia.** Laboratório de Geografia agrária. FFLCH, USP, SÃO PAULO. 1ª Ed. 2017.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 de Julho de 1989. Dispõe sobre a Pesquisa, a Experimentação, a Produção, a Embalagem e Rotulagem, o Transporte, o Armazenamento, a Comercialização, a Propaganda Comercial, a Utilização, a Importação, a Exportação, o Destino Final dos Resíduos e Embalagens, o Registro, a Classificação, o Controle, a Inspeção e a Fiscalização de Agrotóxicos, seus Componentes e Afins, e dá outras Providências. 1989.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. NR 7 - Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional - PCMSO. Brasília: Ministério do Trabalho e Emprego, 1996. Disponível em: <http://portal.mte.gov.br/data/files/FF8080812BE914E6012BEF19C09E2799/nr_07_sst.pdf> Acesso em: 10. Out. 2019.

BRASIL. Portaria Nº 3.214, DE 08 DE JUNHO DE 1978 DOU DE 06/07/78. Aprova as Normas Regulamentadoras-NR-do capítulo V, Título II, da Consolidação das Leis do Trabalho, relativas à Segurança e Medicina do Trabalho.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. NR 31 - Norma Regulamentadora n. 31. Segurança e Saúde no Trabalho na Agricultura, Pecuária, Silvicultura, Exploração Florestal e Aquicultura, 2005.

CAMARA, S.A.V.; SILVA, I.S.; PONTES, E.R.J.C.; BARBOSA, A.M.J. Exposição a agrotóxicos: determinação dos valores de referência para colinesterase plasmática e eritrocitária. **Brasília Med,** v. 49, n.3, p. 163-169. 2012.

CARNEIRO, F. F.; ALMEIDA, V. E. S. DE. Os riscos socioambientais no contexto da modernização conservadora da agricultura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, p. 22- 23, 2007.

CARNEIRO, F. F.; AUGUSTO, L. G. S.; RIGOTTO, R. M.; FRIEDRICH, K.; BÚRIGO, A.C. (Org.). **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, p. 624, 2015.

CARNEIRO, F. F.; PIGNATI, W.; RIGOTTO, R. M.; AUGUSTO, L. G. S.; RIZZOLO, A.; FARIA, N. M. X.; ALEXANDRE, V. P.; FRIEDRICH, K.; MELLO, M. S. C. **Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte 1 - Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde**. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2012.

CARVALHO, M.B. et al. “Correlação entre a Evolução Clínica e a Freqüência de Micronúcleos em Células de Pacientes Portadores de Carcinomas Orais e Orofaringes.” **Rev Assoc Med Bras**, p. 317-322. 2002.

CEVS/SES. Centro de Vigilância em Saúde da Secretária da Saúde/Secretaria Estadual da Saúde. Relatório Final. **Levantamento do uso e da criticidade dos agrotóxicos usados no Estado do Rio Grande do Sul**. Talha-Mar Soluções Ambientais. 2010.

CONAB - COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. **Acompanhamento da Safra Brasileira: Grãos. v. 3 - Safra 2015/16** - N. 9 - Nono levantamento, junho 2016.

CONAB - COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. **Acompanhamento da Safra Brasileira: Grãos. v. 6 - Safra 2018/19** - N.11 – Décimo primeiro levantamento, agosto 2019.

CORRÊA, N. S.; BASSAN, J. S.; CUNHA, C. D. J. D.; FERNÁNDEZ, R. R.; BACHETTINI, P. S.; GARCIAS, G. D. L.; MARTINO-ROTH, M. D. G. Monitoramento da ação genotóxica em trabalhadores de sapatarias através do teste de micronúcleos, Pelotas, Rio Grande do Sul. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.14, p. 2251- 2260, 2009.

DALZOCHIO, T.; SIMÕES, L. A. R.; SANTOS DE SOUZA, M.; RODRIGUES, G. Z. P.; PETRY, I. E.; ANDRIGUETTI, N. B.; SILVA, G. J. H.; GEHLEN, G.; DA SILVA, L. B. Water quality parameters, biomarkers and metal bioaccumulation in native fish captured in the Ilha River, southern Brazil. **Chemosphere**, v. 189, p. 609–618, 2017.

DAR, S. A.; YOUSUF, A. R.; BALKHI, M. H.; GANAI, F. A.; BHAT, F. A. Assessment of endosulfan induced genotoxicity and mutagenicity manifested by oxidative stress pathways in freshwater cyprinid fish crucian carp (*Carassius carassius* L.). **Chemosphere**, v. 120, p. 273–283, 2015.

Decreto nº 4.074, de 8 de Janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 8 jan, 2002.

DIETZ, J. et al. Pesquisa de micronúcleos na mucosa esofágica e sua relação com fatores de risco ao câncer de esôfago. **Revista Ass Med Brasil**. 46(3): 207-11, 2000.

DISNER, G. R.; MIRANDA, M. V. da R. G. B. De. Avaliação da atividade mutagênica do Roundup® em *Astyanax altiparanae* (Chordata, Actinopterygii). **Evidência**, v. 11, n. 1, p. 33–42, 2011.

DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. **J Natl Cancer Inst**, 66(6): 1.191-1.308, 1981.

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. **Saúde debate**. Rio de Janeiro, v. 41, n. especial, p. 241-253, jun 2017.

EDWARDS, F. L.; TCHOUNWOU, P. B. Environmental toxicology and health effects associated with methyl parathion exposure – a scientific review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 2, n. 3, p. 430-441, 2005.

ENGEL, S.L. et al. Insecticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. **Environmental Health Perspectives**. V.42, p.546- 568, 2017.

FARIA, N. M.; FACCHINI, L. A.; FASSA, A. G.; TOMASI, E. Trabalho rural e intoxicações por agrotóxicos. **Cad Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1298-308, 2004.

FARIA, N.M.X.; FACCHINI, L. A.; FASSA, A. C. G.; TOMASI, E. Trabalho rural, exposição a poeiras e sintomas respiratórios entre agricultores. **Revista de Saúde Pública**. 40(5):827-36, 2006.

FARIA, N. M. X; FASSA, A. G., FACCHINI, L. A. Pesticides poisoning in Brazil: the official notification system and challenges to conducting epidemiological studies. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, p. 25-38, 2007.

FARIA, L. E .M.; BRAGA, J. R. M. Aplicação do teste de micronúcleo para avaliação de potencial genotóxico em epitélio oral de estudantes universitários. **Revista Eletrônica Atualiza Saúde**, n. 1, p.36-41, 2015.

FENECH, M. The in vitro micronucleus technique. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 455, n. 1–2, p. 81–95, 2000.

FLORES, M.; YAMAGUCHI, M.U. Teste do micronúcleo: uma triagem para avaliação genotóxica. **Revista Saúde e Pesquisa**, n. 3, p. 337-40, 2008.

FURNUS, G. N. A.; CAFFETTI, J. D.; GARCÍA, E. M.; BENÍTEZ, M. F.; PASTORI, M. C.; FENOCCHIO, A. S. Baseline micronuclei and nuclear abnormalities frequencies in native fishes from the Paraná River (Argentina). **Brazilian Journal of Biology**, v. 74, n. 1, p. 217–221, 2014.

GARCIA, C. R. G.; PARRÓN, T.; REQUENA, M.; ALARCÓN, R. TSATSAKIS, A. M.; HERNÁNDEZ, A. F. Occupational pesticide exposure and adverse effects at the clinical, hematological and biochemical level. **Life Sciences**, v. 145, p.274-283, 2016.

GARCIA, E. G. **Segurança e Saúde no trabalho rural com agrotóxicos: contribuição para uma abordagem mais abrangente**. 250 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). São Paulo (SP): Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1996.

GEHLEN, I. **Políticas públicas e desenvolvimento social rural**. São Paulo em Perspectiva, 18 (2): 95- 103, 2004.

GONTIJO, A. M. M. C.; TICE, R. Teste do cometa para a detecção de dano no DNA e reparo em células individualizadas. In: RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. (Org.). **Mutagênese Ambiental**. Canoas: Ulbra, p. 173-200, 2003.

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

GRÜTZMACHER, D. D. Et al. Monitoramento de agrotóxicos em dois mananciais hídricos no sul do Brasil. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, Campina Grande, v. 12, n. 6, p. 632 637, mai. 2008.

GUTIERREZ, P. R.; OBERDIEK, H. I. **Concepções sobre a saúde e a doença**. In: ANDRADE, S. M. de; SOARES, D. A. & CORDONI JUNIOR, L. (Orgs.) Bases da Saúde Coletiva, Londrina: UEL, 2001.

HEDDLE, J. A. A rapid in vivo test for chromosomal damage. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis** v. 18, n. 2, p. 187-190 1973.

HEDDLE, J. A.; HITE, M.; KIRKHART, B.; MAVOURNIN, K.; MACGREGOR, J. T.; NEWELL, G. W.; SALAMONE, M. F. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. environmental protection agency

Gene-Tox program. **Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology**, v. 123, n. 1, p. 61–118, 1983.

HEDDLE, J. A.; CIMINO, M. C.; HAYASHI, M.; ROMAGNA, F.; SHELBY, M. D.; TUCKER, J. D.; VANPARYS, Ph; MACGREGOR, J. T. Micronuclei as an index of cytogenetic damage: Past, present, and future. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 18, n. 4, p. 277–291, 1991.

HOOFTMAN, R. N.; DE RAAT, W. K. Induction of nuclear anomalies (micronuclei) in the peripheral blood erythrocytes of the eastern mudminnow *Umbra pygmaea* by ethyl methanesulphonate. **Mutation Research Letters**, v. 104, n. 1–3, p. 147–152, 1982.

IBAMA. Relatório de comercialização de agrotóxicos. Disponível em: <<http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>> Acesso em: 19.Ago. 2020.

IBAMA. Portaria Normativa IBAMA Nº. 84, de 15 de outubro de 1996. Disponível em: http://www.ibama.gov.br/servicosonline/phocadownload/legislacao/portaria_84.pdf>. Acesso em 03 nov 2018.

JOBIM, P. F. C.; NUNES, L. N.; GIUGLIANI, R; CRUZ, I. B. M. Existe uma associação entre mortalidade por câncer e uso de agrotóxicos? Uma contribuição ao debate. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n.1, p. 277-288, 2010.

KAMMANN, U.; BUNKE, M.; STEINHART, H.; THEOBALD, N. **A permanent fish cell line (EPC) for genotoxicity testing of marine sediments with the comet assay**. *Mutat. Res.* 498, p. 61-77, 2001.

KASHYAP, B.; REDDY, P. S. Micronuclei assay of exfoliated oral buccal cells: Means to assess the nuclear abnormalities in different diseases.

J Can Res Ther, v. 8, p.184-91, 2012.

KASPER, N. **Respostas histopatológicas e genotóxicas em peixes de água doce expostos a ambientes antropizados**. 2019. 91f. Dissertação. UFFS, Cerro Largo/RS, 2019.

KLEIN, B. N; STAUDT, K. J.; RAQUEL, M.; PERUZZI, H.M.; ALMEIDA, A.I. Análise do impacto do uso de organofosforados e carbamatos em trabalhadores rurais de um município da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul. **Acta Toxicol. Argent**, v. 26, n.3, 2018.

KOHATSU, A. G. D. S.; SHIMABUKURO, F.; GATTÁS, G. J. F. Utilização dos testes de mutagenicidade para a avaliação da exposição ocupacional. *Saúde, Ética e Justiça*, n. 12, p. 15-21, 2007.

KOH, S. B. et al. Exposure to pesticide as a risk factor for depression: A population based longitudinal study in Korea. *Neurotoxicology*. v. 62, p. 181-185, 2017.

KOUTROS, S. et al. Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk. *International Journal of Epidemiology*. V. 45, ed. 3, 2016.

KUPSKE, C. **Exposição ao glifosato e incidência de câncer em agricultores familiares do Município de Cerro Largo-RS. 2018.** 97 p. Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis. Universidade Federal da Fronteira Sul, Cerro Largo, RS, 2018.

LEÓN, G.; PÉREZ, L. E.; LINARES, J. C.; HARTMANN, A.; QUINTAN A, M. Genotoxic effects in wild rodents (*Rattus rattus* and *Mus musculus*) in an open coal mining area. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 630, n. 1–2, p. 42–49, 2007.

LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. *Saúde debate*. Rio de Janeiro, v. 42, n. 117, p. 518-534, abr-jun 2018.

MARQUES, P. V.; CAIXETA, B.T. A importância da avaliação das dosagens das colinesterases em casos de intoxicações por organofosforados. *Psicologia e Saúde em Debate*. v. 2, n. 1, maio, 2016.

MATTER, B.; SCHMID, W. Trenimon-induced chromosomal damage in bone-marrow cells of six mammalian species, evaluated by the micronucleus test. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 12, n. 4, p. 417–425, 1971.

MATTIAZZI, A. L.; FRANK, J. G.; CAYE, J. L.; BATTISTI, I. D. E. Hearing screening and cholinesterase activity among rural workers exposed to pesticides. *Rev Bras Med Trab*.17 (2): 239-46. 2019.

MORAIS, C. R.; CARVALHO, S. M.; ARAUJO, G. R.; SOUTO, H. N.; BONETTI, A. M.; MORELLI, S.; CAMPOS JÚNIOR, E. O. Assessment of water quality and genotoxic impact by toxic metals in *Geophagus brasiliensis*. *Chemosphere*, v. 152, p. 328–334, 2016.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Manual de Vigilância da Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. Brasília. Organização Pan-Americana da Saúde/OMS, 1996.

OLIVEIRA-SILVA, J. J.; MEYER, A.; MOREIRA, J. C. Cholinesterase activities determination in frozen blood samples: an improvement to the occupational monitoring in developing countries. **Human and Environmental Toxicology**, v. 19, p. 173-177, 2000.

OLIVEIRA-SILVA, J. J.; ALVES, S. R.; MEYER, A.; PEREZ, F.; SARCINELLI, P. DE.; MATTOS, R. DE C. O. DA C.; MOREIRA, J. C. Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, p. 130-135, 2001.

OLIVEIRA, D. G. S. **Toxicidade em peixes submetidos à fração solúvel de biodiesel de óleo de soja queimado**. 2013. 80 f. Tese de doutorado, Universidade Federal de Lavras. Lavras-MG, 2013.

PACHECO, A. O.; HACKEL, C. Chromosome instability induced by agrochemicals among farm workers in Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 6, p. 1675-1683, nov.-dez. 2002.

PAKRAVAN, N. et al. Measurement of cholinesterase enzyme activity before and after exposure to organophosphate pesticides in farmers of a suburb region of Mazandaran, a northern province of Iran. **Human and Experimental Toxicology**, v. 35, ed.3, 297–301, 2016.

PERERA, F. P. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. **J Natl Cancer Inst**, 17, 88(8): 496-509, 1996.

PEREIRA, J. P. **Especialização do uso de agrotóxicos por região de saúde no RS**. 2014. 121 p. Monografia (Curso de Bacharelado em Geografia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. 2014.

PERES, F.; OLIVEIRA-SILVA, J.; DELLA-ROSA, H. V.; DE LUCCA, S. R. Desafios ao estudo da contaminação humana e ambiental por agrotóxicos. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 10, n. 20, p. 27-37, 2005.

PERES, F.; ROZEMBERG, B. É veneno ou é remédio? Os desafios da comunicação rural sobre agrotóxicos. **Agrotóxicos, Saúde e Ambiente**, p. 327-346, 2003.

QUANDT, A. S. et al. Longitudinal Assessment of Blood Cholinesterase Activities over Two Consecutive Years among Latino Non-farmworkers and Pesticide-Exposed Farmworkers in North Carolina. **J Occup Environ Med**, v. 18, p. 123-132, 2015.

RAMOS, R. R. Saúde ambiental: uma proposta interdisciplinar. *Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*. **Hygeia** 9 (16): 67 - 73, Jun/2013.

RECOMENDAÇÃO Nº 15 SOBRE: Adoção de medidas relacionadas à liberação e ao monitoramento do uso de agrotóxicos. Fiocruz 2019. Disponível em: <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/materia/detalhe/47079>>. Acesso 02. Ago.2020.

REIS, S. R de A.; SADIGURSKY, M.; ANDRADE, M.G.S.; SOARES, L.P.; ESPÍRITO SANTO, A. R do.; VILAS BÔAS, D. S. Efeito genotóxico do etanol em células da mucosa bucal. **Pesqui Odontol Bras**, 16(3):221-225, 2002.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 221, DE 28 DE MARÇO DE 2018. Dispõe sobre os critérios e os procedimentos para o processo de reavaliação toxicológica de ingredientes ativos de agrotóxicos no âmbito da Anvisa. Anvisa 2018.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 296, DE 29 DE JULHO DE 2019. Dispõe sobre os critérios para avaliação do risco dietético decorrente da exposição humana a resíduos de agrotóxicos, no âmbito da Anvisa, e dá outras providências. Anvisa 2019.

RIGOTTO, R. M.; VASCONCELOS, D. P.; ROCHA, M.M. Uso de agrotóxicos no Brasil e problemas para a saúde pública. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 30(7):1-3, jul, 2014.

RIGOTTO, R. Agrotóxicos, trabalho e saúde: vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no baixo Jaguaribe/CE. **Expressão Popular/Edições UFC**, 2011.

SCHÄFFER, A. L. **Perfil ocupacional de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos na Região das Missões, RS**. 2019. 135 p. Dissertação do Programa de pós-graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis. Universidade Federal da Fronteira Sul, Cerro Largo, RS. 2019.

SILVA, J.; FREITAS, T. R. O.; MARINHO, J. R. Alkaline single-cell gel electrophoresis (comet assay) to environmental in vivo biomonitoring with native rodents. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 1, p. 241-245, 2000.

SILVA, A. D. C.; NEPOMUCENO, J. C. Avaliação da frequência de micronúcleos em eritrócitos periféricos de mandi-amarelo (*Pimelodus maculatus*) do rio Paranaíba. **Revista do núcleo Interdisciplinar de Pesquisa e extensão do UNIPAM**, v. 1, p. 167-179, 2010.

SIQUEIRA, M. E. P. B. et al. Normal levels of plasmatic and red cells cholinesterase. **Rev. Saúde públ.**, S. Paulo, 12:340-4, 1978.

SIQUEIRA, D. F.; MOURA, R. M.; LAURENTINO, G. E. C.; ARAÚJO, A. J.; CRUZ, S. L. Análise da exposição de trabalhadores rurais a agrotóxicos. **Revista**

Brasileira em Promoção da Saúde. Universidade de Fortaleza, Ceará, v. 26, n. 2, p. 182-191, abr-jun, 2013.

SOARES, W.; ALMEIDA, R. M. V. R.; MORO, S. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 19(4): 1117-1127, jul-ago, 2003.

SPEIT, G.; HARTMANN, A. The Comet Assay (Single-Cell Gel Test) – A sensitive genotoxicity test for the detection of DNA damage and repair. **Met. Mol. Biol.**, v. 113, p. 203-212, 1999.

STICH, H. F.; STICH, W.; PARIDA, B. B. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: betel quid chewers. **Cancer Letters**, v. 17, n. 2, p. 125-134, 1982.

UCHÔA, I. S.; MAGALHÃES, M. A. V. Teste de micronúcleos como biomarcador para pacientes com patologias diversas: uma revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research** – BJSCR, v.27, n.1, p.78-83, Jun/Ago, 2019.

APÊNDICES

APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (GRUPO EXPOSTO A AGROTÓXICOS EM MATO QUEIMADO – RS).

**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS
EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS ENTRE AGRICULTORES DA REGIÃO DAS
MISSÕES, RS
GRUPO EXPOSTO**

Ponto n°: _____ Data ____/____/____
Município: _____
Endereço: _____
Ponto de referência: _____
Latitude (w): ____° ____' ____" Longitude (S): ____° ____' ____"

CRITÉRIO DE INCLUSÃO: PESSOA DO SEXO MASCULINO, COM IDADE ENTRE 18 E 59 ANOS, QUE TENHA CONTATO DIRETO COM AGROTÓXICOS E/OU OUTROS PRODUTOS QUÍMICOS, QUE NÃO FUME E NÃO INGIRA ÁLCOOL COM FREQUÊNCIA

Nome: _____
Telefone 1: () _____ Telefone 2: () _____

1- Idade: _____ anos

2 - Escolaridade:

- a () Analfabeto
b () Ensino Fundamental Incompleto e () Ensino Médio Completo
c () Ensino Fundamental Completo f () Ensino Superior Incompleto
d () Ensino Médio Incompleto g () Ensino Superior Completo

3 - Atividade ocupacional: _____

- 3.1 Utiliza algum EPI: () Não () Sim _____ Qual (is)? _____
3.2 Trator com cabine? () Sim () Não
3.3 Autopropelido? () Sim () Não
3.4 Nome de agrotóxico que utilizou: _____
3.5. Há quando tempo exerce a função: _____ anos

4- Qual era a atividade ocupacional anterior a atual? _____

5 - Utiliza inseticidas domésticos? () Sim () Não

5.1 Se Sim, quais: _____

5.2 Frequência: _____

5.3 Última utilização: _____

6 - No último mês realizou algum procedimento em Raios-X? () Sim () Não

6.1 Última realização: _____

7 - Você consome álcool? () Sim () Não

7.1 Se Sim, frequência: _____

8 Possui alguma doença?

DOENÇA	PERÍODO	DOENÇA	PERÍODO	DOENÇA	PERÍODO
Doenças cardíacas		Hepatite infecciosa ³		Neoplasias	
Pressão alta		Anemia crônica		Diabetes	
Colesterol		Tireóide		Ansiedade	
Doenças fígado, estômago		Cirroses ¹		Depressão	
Outras					

APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (GRUPO CONTROLE, NÃO EXPOSTO A AGROTÓXICOS EM MATO QUEIMADO – RS).

**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS
EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS ENTRE AGRICULTORES DA REGIÃO DAS
MISSÕES, RS
GRUPO CONTROLE (NÃO EXPOSTO A AGROTÓXICOS)**

Ponto nº: _____ Data ____/____/____
Município: _____
Endereço: _____
Ponto de referência: _____
Latitude (w): ____° ____' ____” Longitude (S): ____° ____' ____”

CRITÉRIO DE INCLUSÃO: PESSOA DO SEXO MASCULINO, COM IDADE ENTRE 18 E 59 ANOS, QUE NÃO TENHA CONTATO DIRETO COM AGROTÓXICOS E/OU OUTROS PRODUTOS QUÍMICOS, QUE NÃO FUME E NÃO INGIRA ÁLCOOL COM FREQUÊNCIA, E QUE MORA NO PERÍMETRO URBANO

Nome: _____
Telefone 1: () _____ Telefone 2: () _____

1- Idade: _____ anos

2 - Escolaridade:

- a () Analfabeto
b () Ensino Fundamental Incompleto e () Ensino Médio Completo
c () Ensino Fundamental Completo f () Ensino Superior Incompleto
d () Ensino Médio Incompleto g () Ensino Superior Completo

3 - Atividade ocupacional: _____

3.1- Há quando tempo exerce a função: _____ anos

4- Qual era a atividade ocupacional anterior a atual? _____

5 - Utiliza inseticidas domésticos? () Sim () Não

5.1 Se Sim, quais: _____

5.2 Frequência: _____

5.3 Última utilização: _____

6 - No último mês realizou algum procedimento em Raios-X? () Sim () Não

6.1 Última realização: _____

7 - Você consome álcool? () Sim () Não

7.1 Se Sim, frequência: _____

8 Possui alguma doença?

DOENÇA	PERÍODO	DOENÇA	PERÍODO	DOENÇA	PERÍODO
Doenças cardíacas		Hepatite infecciosa ³		Neoplasias	
Pressão alta		Anemia crônica		Diabetes	
Colesterol		Tireóide		Ansiedade	
Doenças fígado, estômago		Cirroses ¹		Depressão	
Outras					

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE) GRUPO EXPOSTO A AGROTÓXICO E NÃO EXPOSTO, MATO QUEIMADO – RS.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) Mato Queimado, RS

Análise da exposição a agrotóxicos entre agricultores na região das Missões/RS

Prezado participante.

Você está sendo convidado a participar da **pesquisa Análise da exposição a agrotóxicos entre agricultores na região das Missões/RS**, desenvolvida por integrantes da linha de pesquisa Qualidade Ambiental e a aluna Marieli Schlotefeldt Klein do Programa de Pós-graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus de Cerro Largo, sob orientação da professora Dra. Iara Denise Endruweit Battisti.

O objetivo central do estudo é verificar o perfil epidemiológico dos trabalhadores rurais quanto aos riscos da exposição ao agrotóxico, à saúde e ao meio ambiente, na região das Missões/RS.

Solicitamos sua autorização para realizamos uma entrevista abordando questões sobre saúde, ambiente e agrotóxicos. Também você realizará uma coleta de sangue, uma coleta de urina e uma coleta da mucosa bucal.

Isto permitirá a obtenção de possíveis associações com a exposição ocupacional aos agrotóxicos entre trabalhadores rurais. Os custos com as análises serão arcados pelo projeto aprovado na Chamada Universal MCTI/CNPq N° 01/2016 e recursos da equipe de pesquisa, sendo necessário apenas que você se desloque ao laboratório no período informado, através de transporte próprio ou com o transporte da equipe de pesquisa.

Você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como desistir da colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem nenhuma forma de penalização. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Você não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa ao participar do estudo. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas e os dados coletados no estabelecimento agropecuário do trabalhador rural. Sua identificação será omitida na divulgação dos resultados da pesquisa. O material será armazenado em local seguro. Os arquivos serão mantidos em meio físico ou digital, por um período mínimo de cinco anos e depois serão destruídos.

A qualquer momento você poderá solicitar ao pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre o estudo, através dos meios de contato explicitados neste termo.

A sua participação consistirá em participar do grupo exposto, caracterizado por trabalhadores rurais com no mínimo 18 anos ou do grupo não-exposto (controles), caracterizado por morador do meio urbano, da cidade de Mato Queimado, com no mínimo 18 anos.

Os participantes participarão de uma entrevista com instrumento de coleta de dados com duração de aproximadamente 30 minutos (grupo exposto) e 10 minutos (grupo não exposto), realizar o exame de sangue no laboratório indicado, exame de urina e coleta de mucosa oral.

A coleta de uma amostra de sangue é importante para a medida dos níveis de colinesterase, Alanina Aminotransferase (AST), Aspartato Aminotransferase (ALT), Gama Glutamyltransferase (GGT), Fosfatase Alcalina (FAL) (biomarcadores hematológicos), uma amostra de urina para dosagem de creatinina e uréia (biomarcadores renais) e amostra da mucosa oral (saliva) para análise de micronúcleos. Estes serão realizados numa amostra de 27 agricultores, mais 5 caso ocorra desistência totalizando 32 agricultores em dois momentos, um com alto uso de inseticida e outro sem uso de inseticida.

A coleta de sangue será realizada por um profissional do Laboratório de Análises Clínicas do município, a coleta da urina e mucosa oral será realizada pelo próprio participante da pesquisa orientado pela equipe de pesquisa.

Durante a participação na pesquisa você poderá apresentar reações de desconforto emocional. Se isso ocorrer, os pesquisadores poderão interromper a entrevista e, conforme necessidade, encaminhá-lo a unidade de saúde a qual pertence. Como forma de minimizar o desconforto emocional, você ficará a vontade para responder ou não qualquer questão que há maior sensibilização. Durante a coleta de sangue, você poderá ter algum desconforto físico pela picada da agulha e algum hematoma poderá ficar no local da picada. Durante a coleta da urina e coleta de saliva você poderá apresentar algum desconforto físico ou emocional.

Se algum evento previsto ou não previsto ocorrer o responsável pela coleta irá encaminhá-lo para atendimento adequado. Em qualquer momento, você poderá contatar a equipe de pesquisa para relatar ou tirar dúvidas quanto ao exame.

Como benefício da sua participação da pesquisa é que os resultados obtidos podem ser utilizados com o intuito da proteção da saúde de trabalhadores rurais que utilizem agrotóxicos, extensivo a família e ao ambiente, além do embasamento para a realização de estudos futuros. Ainda configura-se como um estudo inédito na região das Missões, desta forma há o benefício direto enquanto os resultados dos exames serão retornados para você com orientações de encaminhamento caso necessário e sobre orientações do uso seguro do agrotóxico. Também há o benefício indireto, quando esses dados darão suporte para discussão de políticas públicas em prol da saúde do trabalhador rural. O resultado do exame ficará disponível no laboratório para você ter acesso. Os resultados da mucosa bucal e da pesquisa serão encaminhados para o seu e-mail.

Caso concorde em participar, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue ao pesquisador. Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas. Desde já agradecemos sua participação!

_____/RS, ____ de _____ de 2019.

Assinatura do Pesquisador Responsável.

Contato profissional com a pesquisadora responsável: 5533593950 ou 5599152 9667 e-mail: iara.battisti@uffs.edu.br Endereço para correspondência: Universidade Federal da Fronteira Sul/UFFS, Campus Cerro Largo, Rua Major Antônio Cardoso, 590 - CEP: 97900-000, Cerro Largo, RS – Brasil Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome completo do (a) participante: _____

Telefone: _____

(O registro do telefone é importante para que a equipe de pesquisa avise o participante sobre a data da coleta de sangue).

E-mail: _____

(O registro do e-mail é importante para que a equipe de pesquisa possa enviar os resultados finais da pesquisa ao participante)

Assinatura: _____

Em caso de dúvidas quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS: Tel e Fax - 4920491478; E-Mail: cep.uffs@uffs.edu.br;

<https://www.uffs.edu.br/institucional/pro-reitorias/pesquisa-e-pos-graduacao/comite-de-etica-empesquisa/apresentacao> Endereço para correspondência: Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Universidade Federal da Fronteira Sul, Bloco da Biblioteca, Sala 310, 3º andar, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899, Chapecó, Santa Catarina, Brasil

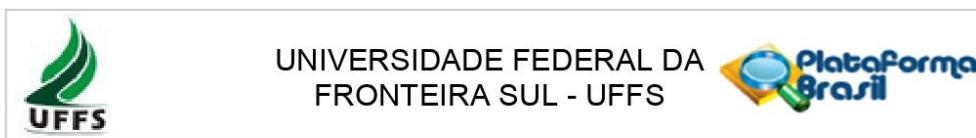
ANEXOS

ANEXO A – FOTO AÉREA DO MUNICÍPIO DE MATO QUEIMADO – RS.



Fonte: Imagem Google.

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS ENTRE AGRICULTORES NA REGIÃO DAS MISSÕES/RS

Pesquisador: Iara Denise Endruweit Battisti

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 88526418.0.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.058.110

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora realizou as alterações solicitadas por este comitê para adequação ética da emenda encaminhada.

Objetivo da Pesquisa:

Adequado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As alterações solicitadas foram realizadas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

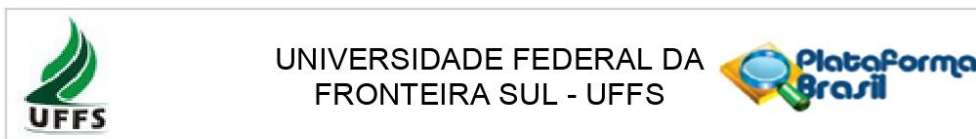
Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

Lembre-se que o CEP é corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 3.058.110

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

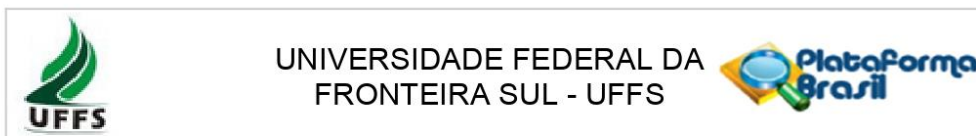
Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1265306_E2.pdf	30/11/2018 12:23:37		Aceito
Outros	Carta_pendencias_CEP_Subprojeto_Ma to_Queimado.doc	30/11/2018 12:23:10	Iara Denise Endruweit Battisti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoMarceliCEP.pdf	27/11/2018 23:28:45	Iara Denise Endruweit Battisti	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 3.058.110

Investigador	ProjetoMarceliCEP.pdf	27/11/2018 23:28:45	lara Denise Endruweit Battisti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Mato_Queimado.pdf	27/11/2018 23:28:21	lara Denise Endruweit Battisti	Aceito
Outros	Questionario_Grupo_Controlo_EMENDA.pdf	06/09/2018 11:38:05	lara Denise Endruweit Battisti	Aceito
Outros	Intrumento_21_05_18.pdf	23/05/2018 13:00:07	lara Denise Endruweit Battisti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCNPQ2016.pdf	26/04/2018 13:16:06	lara Denise Endruweit Battisti	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	25/04/2018 20:37:51	Alexandre Luiz Schaffer	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 05 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Fabiane de Andrade Leite
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br