



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



---

## **Monografia**

**Agrotóxicos na agricultura transgênica e seus efeitos à  
saúde da população: uma revisão sistemática da literatura**

**BENJAMIN BEDIN**

**Salvador (Bahia)**

**Janeiro, 2017**

B399 Bedin, Benjamin  
Agrotóxicos na agricultura transgênica e seus efeitos à saúde da população: uma revisão sistemática da literatura / Benjamin Bedin. -- Salvador, 2017.  
55 f.

Orientador: Paulo Gilvane Lopes Pena.  
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2017.

1. Agrotóxicos. 2. Transgênico. 3. Saúde. I. Pena, Paulo Gilvane Lopes. II. Título.

CDU 61



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



## **MONOGRAFIA**

# **Agrotóxicos na agricultura transgênica e seus efeitos à saúde da população: uma revisão sistemática da literatura**

**Benjamin Bedin**

**Professor Orientador: Paulo Gilvane Lopes pena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina

**Salvador(Bahia)**

**2017**

**Monografia:** *Agrotóxicos na agricultura transgênica: seus efeitos à saúde da população, uma revisão sistemática*, de **Benjamin Bedin**.

Professor orientador: Paulo Gilvane Lopes Pena

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Paulo Gilvane Lopes Pena**, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

- **Telma Sumie Masuko**, Professor do Departamento de Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

- **Renée Amorim dos Santos Félix**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

- **Ronaldo Ribeiro Jacobina**, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017.



*Começa a parecer que tudo que alguém faz para ganhar a vida ou por prazer engorda, é imoral, ilegal ou, ainda pior, oncogênico.*

**Robbins & Cotran**

*Viva, portanto, amigo. Viva, viva de qualquer jeito, na esperança viva de que o câncer há-de morrer de câncer.*

**Carlos Drummond de Andrade**

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais Maria Natalina e Larri Bedin.

## **EQUIPE**

- Benjamin Bedin, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e:benjaminbedin@gmail.com;
- Paulo Gilvane Lopes Pena, Faculdade de Medicina da Bahia /UFBA

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

- |                       |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, em especial a minha mãe, Maria, a meu pai, Larri, aos meus irmãos Marcos Vinicius e Aline, pelo apoio constante, palavras de estímulo e bom humor.

À minha companheira Eva, sem a qual não teria conseguido realizar meu trabalho de conclusão.

À meu Professor orientador, Paulo Gilvane Lopes Pena, pela confiança para a realização desse trabalho, sua presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.

Às professoras Telma Sumie Masuko e Renée Amorim dos Santos, pela compreensão e atenção dedicadas que foram essenciais para as correções finais deste trabalho.

## **SUMÁRIO**

<b>ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>10</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>12</b>
<b>V.1</b> Característica da amostra	
<b>V.2</b> Riscos de viés entre os artigos	
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>30</b>
<b>VI.1</b> Implicações na saúde	
<b>VI.2</b> Efeitos neurotóxicos	
<b>VI.3</b> Exposição do trabalhador agrícola	
<b>VI.4</b> Carência de estudos na população consumidora	
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>41</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>42</b>
<b>IX . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>43</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

### FIGURA

- Figura 1.** Diagrama de fluxo de informação segundo a recomendação PRISMA 11
- Figura 02.** Agrotóxicos mais utilizados na comunidade rural de Córrego de 28  
São Lourenço.
- Figura 03.** Agrotóxicos mais comercializados na cultura de soja no 29  
município de Cascavel-PR

### TABELA

- Tabela 1.** Resultados estudos de epidemiológico de 1997 a 2015 17
- Tabela 2.** Associações entre agrotóxicos estudados e doenças/alterações fisiológicas 24

## SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AHS	Estudo de Saúde Agrícola
BChE	Butirilcolinesterase
CTNBio	Comissão Técnica Nacional de Biossegurança
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCVs	Doença cardiovascular
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRT	Doença renal terminal
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
GSI	Sistema de informação geográfica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LNC	Lista de Notificação Compulsória
MN	Micronúcleos
NIOSH	Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional
OGM	Organismos Geneticamente Modificados
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização Mundial da Saúde
OP	Organofosforados
OSHA	Administração de Segurança e Saúde Ocupacional
PON1	Paraoxonase
PR	Paraná
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
TCDD	2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina

2,4D

2,4-diclorofenoxiacético

## I. RESUMO

**[AGROTÓXICOS NA AGRICULTURA TRANSGÊNICA E SEUS EFEITOS À SAÚDE DA POPULAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA]** A produção agrícola no Brasil está baseada na agricultura intensiva, que consiste em monoculturas, em geral para exportação, com grande uso de tecnologias mecanizadas e agrotóxicos. O país tornou-se o principal consumidor mundial de agrotóxicos nos últimos anos consumindo milhões de toneladas e é avaliado como um mercado muito promissor. O presente estudo tem como objetivo analisar e identificar efeitos nocivos à saúde da população decorrentes do uso de agrotóxicos aplicados na agricultura transgênica, especialmente na soja. Método: Trata-se de estudo de revisão sistemática da literatura em que foram selecionados artigos publicados no período entre 1998 a 2015, em periódicos virtuais de bancos de dados nacionais e internacionais, publicadas em português, inglês e espanhol, nas bases de dados indexadas no Lilacs, Scielo, PubMed, e BVS. Foram encontrados ao todo 721 trabalhos, dos quais 14 foram selecionados após aplicação dos critérios. Entre os principais resultados, o estudo apresenta dados de consumo de agrotóxicos e a toxicidade desses produtos com seus agravos e danos à população, assim como estratégias para prevenção e promoção à saúde. Sendo os principais agravos decorrentes por intoxicação crônica; doença de Parkinson idiopática, maior risco de arritmias e cânceres relacionados à hormônios, incluindo mama, tireoide e ovário. Conclusão: Os agrotóxicos constituem um problema a ser considerado na saúde pública. Esta revisão indicou uma escassez de estudos realizados no Brasil, revelando a necessidade de mais estudos sobre o tema. A gravidade dos riscos demanda a implementação de ações diretas de educação e melhor uso de EPI's, conscientização da população sobre os riscos do uso de agrotóxicos e leis mais rigorosas quanto a utilização e liberação e comercialização dos agroquímicos.

**Palavras chaves:** 1.Agrotóxicos. 2.Transgênico. 3.Saúde

## II. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA

Os organismos geneticamente modificados (OGM) são organismos, no caso as plantas, que têm seu material genético modificado pela introdução de um ou mais genes através da técnica de biologia molecular. Assim, genes oriundos de diferentes vegetais, animais ou microrganismos podem ser introduzidos em um genoma vegetal receptor, conferindo às plantas, novas características para a otimização da produção de alimentos, fármacos e outros produtos industriais (Nodari, 2003)

Em 1996 os Estados Unidos começaram a utilizar de organismos geneticamente modificados, com a introdução da soja Roundup Ready (James, 2010). Já em julho de 1998 houve a primeira requisição para o uso em escala comercial de uma semente modifica a ser plantada em território nacional feito pela Monsanto à Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio). A “liberação ocorreu a partir de setembro de 2003 da soja Roundup Ready.” (Finucci,2010)

Segundo Peres (2009), agronegócio é, hoje, o maior setor exportador brasileiro, representando 42% das exportações de nosso país. Brasil é o maior produtor mundial de soja, com uma produção anual de aproximadamente 68 milhões de toneladas. A maioria dos estados brasileiros produz soja, com destaque para Mato Grosso maior produtor brasileiro do grão, seguido por Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul e Goiás que, juntos, somam 81,55% de toda a produção nacional (Carvalho,2012) Esse aumento crescente da produção de soja no país tem sido acompanhado pelo aumento também crescente do consumo de agrotóxicos específicos para plantações transgênicas.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA,2013) o mercado brasileiro de agrotóxicos expandiu rapidamente na última década (190%), num ritmo de crescimento maior que o dobro do apresentado pelo mercado global (93%), o que coloca o Brasil em primeiro lugar no ranking mundial, desde 2008 com um consumo de um milhão de toneladas (INCA,2013).

O termo “agrotóxico” passou a ser adotado no Brasil a partir da Lei Federal nº 7.802/1989, regulamentada pelo Decreto nº 4.074/2002, e representa compostos de substâncias químicas destinadas ao controle, destruição ou prevenção, direta ou indiretamente, de agentes patogênicos para plantas e animais úteis e às pessoas (Santana,2013).

A modificação genética da soja transgênica comercializada atualmente tem por objetivo o aumento da resistência da planta ao herbicida glifosato. Essa característica traz

como consequência a facilidade no manejo da cultura, ao permitir um menor número de aplicações de herbicida, que resulta em menores custos de produção (Pelaez,2008). Contudo, há relação positiva entre a produção de soja transgênica e consumo do herbicida glifosato, visto que segundo Carvalho et al.(2012) o glifosato é o agrotóxico mais consumido no país, respondendo por quase metade do volume de todos os ingredientes ativos comercializados no país.

Na produção da soja transgênica emprega-se vários tipos de agrotóxicos os mais utilizados são; os herbicidas glifosato roundup (N-fosfonometil-glicina) e U-46 prime (Sal de dimetilamina do ácido 2,4-diclorofenoxiacético). Os inseticidas, Emamectin benzoato (benzoato de emamectina), Fastac 100 (Alfa-Cipermetrina), Nomolt® 150 (teflubenzurom), Nortox® (acefato), Tamaron® (metamidofos) e malatião. Fungicidas zignal® (Fluazinam). Os pesticidas ácido diclorofenoxiacético (2,4D), dimilin® 80 WG (diflubenzurom) e Intrepid® 240 SC (metoxifenoazida) e Clorpirifós. Todos com grau de toxicidades comprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA,2013).

Vários estudos vêm acumulando evidências de que a exposição a substâncias químicas dos agrotóxicos pode causar danos ao meio ambiente e à saúde humana (Anndrade,2012). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as intoxicações agudas por agrotóxicos são da ordem de três milhões anuais, com 2,1 milhões de casos só nos países em desenvolvimento. Além das intoxicações agudas, Pignati et al.(2014) afirma também que são notificadas as intoxicações crônicas relacionadas aos agrotóxicos (alguns tipos de cânceres e malformações fetais, distúrbios neurológicos, endócrinos, mentais e cognitivos). Também a Riederer et al. (2010) e Lebov et al. (2015) evidenciam que casos de intoxicações humanas sugerem que a exposição a pesticidas pode causar danos permanentes nos rins. Para Porto et al. (2012) mostra que há associação dos agrotóxicos com casos de depressão e suicídios.

Agrotóxicos do grupo organofosforado como Nortox® (acefato) são inseticidas atuam no organismo humano inibindo um grupo de enzimas denominadas colinesterases, que atua na degradação da acetilcolina, um neurotransmissor responsável pela condução de impulsos no sistema nervoso (central e periférico). Uma vez inibida, esta enzima não consegue degradar a acetilcolina, o que afeta toda a cadeia de transmissão de impulsos nervosos no organismo, ocasionando diversos distúrbios, que vão desde dores , tremores, incluindo cefaleias tonturas e, em alguns casos, a perda de consciência/desmaios.<sup>15</sup> Outros efeitos à saúde são relatados por para Bortolli et al. (2009) que encontraram alterações

nucleares de células vestibulares em estudos realizados nos trabalhadores rurais expostos Adad et al. (2015) , que revelaram também alterações nucleares em células da mucosa bucal.

Segundo Fritschi et al. (2015), o glifosato pode aumento dos riscos relatados para linfoma não-Hodgkin, pela sua genotoxicidade e estresse oxidativo. Outro herbicida que a longo prazo gera graves problemas é Sal de dimetilamina do ácido 2,4-diclorofenoxiacético(2,4D) que segundo YI et al. (2014), aumenta a prevalência principalmente de cirrose hepática e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Também Landrigan et al. (2015), afirma que Sal de dimetilamina do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4 D) é um possível carcinógeno humano, mas ressalta que devem ser feito mais estudos sobre o assunto. Já para o inseticida Benzoato de Emamectina não há ainda registros na literatura sobre seus efeitos crônico, apenas efeitos agudos tais como: náuseas, vômitos e diarreias. Há também o Alfa-Cipermetrina que Lafiura et al. (2007) sugerem que a exposição pré-natal ao inseticida pode ser fatores causais para a geração de cromossômica associada à leucemia.

Na literatura está muito bem documentado trabalhos relacionados sobre à saúde humana e o uso de agrotóxicos de maneira geral, contudo, ela carece em relação aos agrotóxicos específicos para a agricultura transgênica, principalmente à soja transgênica, por não ter revisões recente sobre o assunto. Portanto, este trabalho visa elucidar a seguinte premissa: Quais os efeitos à saúde humana decorrentes do uso de agrotóxicos específicos para agricultura transgênica?

Isto posto, o presente trabalho justificasse pela necessidade de fornecer informações e ampliar as discussões, no âmbito da saúde humana, saúde ocupacional, e ainda a objetiva identificar e debater alguns dos principais riscos associados ao uso de agrotóxicos na produção de soja transgênica.

### **III OBJETIVOS**

#### **3.1 PRINCIPAL**

Identificar e analisar efeitos nocivos à saúde humana resultantes do uso de agrotóxicos aplicados na soja e demais produtos transgênicos, com ênfase no consumidor final e na saúde ocupacional do trabalhador rural.

#### **3.2 SECUNDÁRIOS**

1. Avaliar ações dos serviços públicos no Brasil na literatura em relação ao controle dos efeitos da intoxicação por agrotóxicos.
2. Analisar os desafios em relação a problemática do uso indiscriminado de agrotóxicos em plantações transgênicas.

## IV METODOLOGIA

Trata-se de estudo de revisão sistemática da literatura com base em artigos publicados sobre os efeitos nocivos à exposição ao agrotóxico, por exposição direta ou indireta, e relacionados a soja transgênica. Foram encontrados 721 artigos no período selecionado (1998 a maio de 2015). Para tanto foram utilizadas as seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-americana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs), Pub Med (U.S.National Library of Medicine -National Institutes of Health), biblioteca virtual de saúde e bancos de dados oficiais e de organismos internacionais como NIOSH, OSHA e outros, por terem grandes abrangências bibliográfica. Para cada base utilizou-se filtros (publication date, palavras-chaves, species) para a seleção de artigos.

Como critérios de inclusão tornaram-se elegíveis: artigos originais de pesquisa, dissertações, trabalhos de mestrado e doutorado publicados nos anos de 1998 a 2015, em português, inglês e espanhol, que estudaram os efeitos agudos ou crônicos na saúde da população dos agrotóxicos usados na soja e outros produtos transgênicos. Foram incluídos os tipos de estudo: ensaio clínico, estudo de coorte e caso controle. Não houve restrições com relação ao sexo e idade das populações estudadas, nem ao tempo de exposição, desde que estejam relacionadas ao uso de produtos da agricultura transgênica.

Foram excluídos artigos de editoriais e relatos de casos, publicações anteriores a 1998 (ano da introdução de culturas transgênicas), ensaios clínicos feitos em animais, e artigos que abordavam somente questões referente ao uso da soja transgênica sem relações com a saúde, assim como estudos ecológicos e revisões sistemáticas. Em relação à estes dois últimos, decidiu-se por não incluir estes estudos na amostra, apesar de alguns artigos de revisão serem citados ao longo do trabalho.

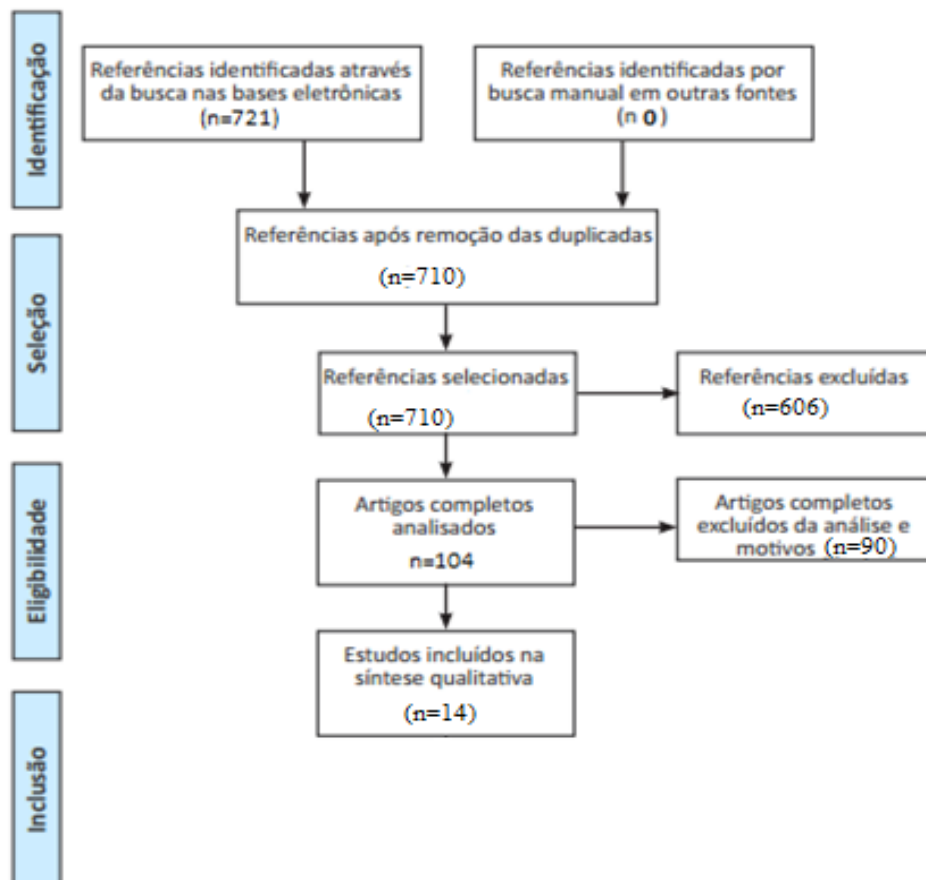
Na estratégia de busca dos artigos foram utilizados descritores, combinados entre si, e os operadores booleanos AND e OR, como: “agrotóxicos” OR “soja transgênica” OR “genetically modified soybean” OR “agrotóxicos e saúde humana” OR “pesticides human health” OR “agrotóxicos e saúde trabalhador” OR “pesticides health worker” AND

“organofosforado” OR “organophosphates”. Outros descritores foram utilizados em função da seleção a ser feita nos artigos encontrados no estudo preliminar.

Os estudos selecionados foram organizados em banco de dados para análise e sistematização. A primeira parte da análise foi feita a partir da leitura dos títulos e dos resumos selecionados segundo categorias abrangentes definidas no objetivo, como exposição ocupacional e ambiental à saúde humana decorrentes do uso de agrotóxicos na agricultura transgênica. Uma segunda etapa envolveu a análise completa dos artigos. Aqueles em que o estudo pesquisou associação do agrotóxico e saúde foram analisados na íntegra.

O projeto não necessita de ser submetido ao comitê de ética e pesquisa (CEP) e nem ser cadastrados na Plataforma Brasil, por se tratar de uma revisão sistemática.

**Figura 1.** Diagrama de fluxo de informação segundo a recomendação PRISMA, adaptado de Brasil (2012)



## **V. RESULTADOS.**

### **CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA**

Foram encontrados 721 artigos até maio de 2015. Destes, após a exclusão de 11 duplicados, restaram 710 artigos, sendo 606 excluídos por não preencherem os critérios de inclusão descritos na metodologia. Em seguida, foram selecionados 104 artigos para a leitura completa. Destes, excluíram-se 90 artigos devido aos seguintes fatores; não especificar o tipo de agrotóxico utilizado na amostra e/ou ser estudo ecológico e/ou especificar o tipo de agrotóxico, porém, não ser utilizado na cultura da soja transgênica e/ou fugir o tema proposto. Como mostra a figura 1. As características de cada artigo selecionado para o trabalho podem ser observadas na tabela 01.

Um total de 14 artigos foram selecionados após leitura integral do texto. Desses, em sua totalidade tratam sobre estudos observacionais; 6 estudos de corte transversal ,5 de caso controle, 2 de corte prospectiva e 1 de corte retrospectiva. Sendo realizados em 9 países;4 nos Estados Unidos, 3 no Brasil ,1 no Vietnã,1 no México, 1 em Taiwan,1 no Peru, 1 na Índia,1 na Argentina e 1 na Palestina. Dentre os estudos analisados, sua maioria (n=11) eram em trabalhadores rurais expostos diretamente e indiretamente ao agrotóxico e ao grupo químico dos organofosforados, o qual foi o mais abordado neste trabalho devido ao seu alto grau de toxicidade.

Renteria et al. (2012) realizaram um estudo de corte transversal no México no período de maio a agosto de 2009. A população estudada foi constituída por 25 homens expostos a pesticidas e 21 que não foram expostos. Os objetivos deste estudo foram conhecer os problemas de saúde dos trabalhadores agrícolas cronicamente expostos a pesticidas, avaliar possíveis danos genético, bem como explorar algumas alterações hepáticas, renais e hematológicas. Os resultados obtidos foram que o grupo exposto apresentou intoxicação aguda (20% dos casos) e diversas alterações do sistema digestivo, neurológico, respiratório, circulatório, dermatológico, renal e reprodutivo, provavelmente associadas à exposição a pesticidas. Mais importante ainda, eles apresentaram fragmentos de DNA livre no plasma bem como um maior nível de peroxidação lipídica.

Adad et al. (2015) realizaram um estudo de caso controle no Piauí, Brasil. A amostra foi constituída de 100 trabalhadores do sexo masculino expostos a pesticidas, divididos em dois grupos: grupo I com 80 indivíduos registrados no Centro de Referência de

Saúde Ocupacional do estado e Grupo 2 com 20 trabalhadores de uma empresa privada que produz limões e mangas e 62 de grupo controle. O objetivo foi avaliar as alterações citogenéticas utilizando o ensaio de micronúcleo bucal, parâmetros hematológicos e lipídicos, atividade de butirilcolinesterase (BChE) e polimorfismos genéticos de enzimas envolvidas no metabolismo de agrotóxicos. Como resultado aumento significativo observado nas frequências de micronúcleos, cariorrex, , cariólise e células binucleadas nos grupos expostos em relação aos controles. Não foram detectadas diferenças quanto aos parâmetros hematológicos, perfil lipídico e atividade de BChE.

Hung et al. (2015) realizaram estudo realizado em Taiwan de coorte retrospectivo, no período de 2000 a 2011. Os participantes foram 7.561 pacientes segurados e acometidos envenenamento de organofosforado, e 30,244 pacientes do grupo controle sem envenenamento por organofosforado. Objetivo do estudo foi estimar os riscos de arritmia, coronariopatia e insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com histórico de intoxicação aguda por organofosforado. Resultados indicaram que pacientes que tiveram intoxicação aguda por organofosforados apresentaram maiores taxas de incidência de arritmia, coronariopatia e insuficiência cardíaca congestiva em comparação ao grupo controle ao longo do tempo.

Yucra et al. (2008) fizeram um estudo no Peru de corte transversal, cuja a amostra foi de 31 expostos à pesticidas organofosforados e 31 não expostos pareados por idade. O objetivo foi avaliar a associação entre os metabólitos de fosfato de dialcofila de organofosforados e a qualidade do sêmen entre os aplicadores de pesticidas. Os Resultados indicaram uma redução significativa do volume de sêmen e um aumento do pH do sêmen em homens com metabólitos de organofosforado (OP).

Hundekari et al. (2013) Realizaram uma pesquisa na Índia de corte transversal, estudando 150 casos de intoxicação por OP clinicamente diagnosticados e 30 indivíduos normais de grupo controle. O objetivo do estudo foi avaliar o dano oxidativo, o nível de hemoglobina e a contagem de leucócitos no envenenamento agudo por agrotóxicos. Utilizaram como método, a análise da colinesterase plasmática como um marcador de toxicidade. O dano oxidativo foi avaliado estimando-se os níveis séricos de malondialdeído (MDA), a capacidade antioxidante total do plasma (TAC), a superóxido dismutase eritrocitária (SOD), a catalase (CAT) e a glutathiona peroxidase (GPx). Obtiveram como resultados, um declínio progressivo e significativo ( $p < 0,001$ ) da colinesterase plasmática em correlação com a gravidade da intoxicação por organofosforados. Os níveis séricos de MDA

aumentaram significativamente ( $p < 0,001$ ) em todos os graus de casos de intoxicações por organofosforados em comparação com os controles. Os níveis séricos de cada item analisado (SOD, CAT e GPx) foram significativamente maiores ( $p < 0,05$ ) em grau leve e ( $p < 0,001$ ) em casos graves de intoxicação por organofosforados, em comparação com os controles. Esse estudo também revelou uma leucocitose nos casos de intoxicação analisados.

Roos et al. (2003) acompanham três estudos de casos controles realizados em Nebraska, Iowa e Minnesota nos Estados Unidos, no período de 1981 a 1986. Os participantes foram 870 casos diagnosticados com linfoma não Hodgkin(NHL) em hospitais e 2.569 do grupo controle. O objetivo foi avaliar a interação de múltiplos pesticidas em um total de 47 agrotóxicos como fatores de risco para o linfoma não Hodgkin entre os homens. Os resultados evidenciaram que vários pesticidas individuais reportados tiveram uma associação com aumento da incidência NHL, incluindo inseticidas organofosforado (coumafós, diazinon, e fonofos), inseticidas (clordano, dieldrina e Acetoarsenito cobre), e herbicidas atrazina, glifosato, e clorato de sódio. Uma sub análise destes "potencialmente cancerígenos" pesticidas sugeriu uma tendência positiva de risco com a exposição a números crescentes de paciente com NHL.

Bulgaroni et al. (2013) realizaram um de corte transversal na Patagônia Argentina no período de 2008 a 2011. A população estudada foi de 82 mulheres grávidas, sendo 46 que com história de exposição à pesticidas, moradoras de áreas rurais e 36 moradoras de zona urbana do grupo controle. O objetivo foi estudar o impacto ambiental da exposição das mulheres grávidas aos pesticidas, analisando os inibidores da acetilcolinesterase, alteração da expressão de citocinas (IL-6, TNF, IL-8, IL-10, IL-13 e TGF) na placenta durante a estação de pulverização de pesticidas e durante a estação de não-pulverização. As enzimas arginase e ornitina descarboxilase-relevantes para a proliferação de trofoblasto e crescimento placentário-podem ser modulada por essas citocinas, além de determinar sua atividade e expressão aos pesticidas. Os resultados mostraram que enzimas arginase e ornitina descarboxilase (ODC) foram induzidas em células sincitiotrofoblasto e endoteliais. Os autores consideram peculiar a diminuição da atividade de Butirilcolinesterase associada à indução da actividade de arginase e ODC. Esses achados sugerem que a exposição ambiental a esse pesticidas geram alterações na placenta, aumentando a frequência de expressão da citocina anti-inflamatória IL-13, esta que pode estar relacionada à regulação de enzimas implicadas no reparo tecidual.

Safi et al. (2005) realizaram um estudo de corte transversal na Faixa de Gaza no verão de 1999. A amostra foi de 48 trabalhadores rurais expostos a pesticidas e 20 pessoas de grupo controle. O objetivo foi avaliar o conhecimento, atitude, prática e sintomas de toxicidade associados com o uso de pesticidas com a exposição. Os resultados indicam que trabalhadores agrícolas relataram altos níveis de conhecimento sobre o impacto na saúde de pesticidas (97,9%). Registaram níveis de conhecimento moderados a elevados nos sintomas de toxicidade relacionados com pesticidas. A maioria dos trabalhadores agrícolas estava ciente das medidas de proteção a serem usadas durante a aplicação de pesticidas. No entanto, ninguém tomou precauções, a menos que soubessem sobre as medidas. A sensação de queimação nos olhos / face foi o sintoma mais comum (64,3%). A prevalência de sintomas de toxicidade auto-relatados dependia da mistura e uso de altas concentrações de pesticidas. O maior percentual de sintomas de toxicidade auto relatados foi encontrado entre os trabalhadores agrícolas que retornaram para campos pulverizados dentro de uma hora após a aplicação de pesticidas.

Bortoli et al. (2009) fizeram de caso controle no Rio Grande do Sul, Brasil, tendo como participantes da pesquisa 66 homens, sendo 29 trabalhadores agrícolas diretamente envolvidos na preparação e aplicação de pesticidas em campos de soja e 37 de grupo controle. Tiveram como objetivo realizar o biomonitoramento citogenético dos trabalhadores expostos a pesticidas por meio da análise de micronúcleos(MN) em células epiteliais bucais de cultivadores de soja. Os resultados obtidos indicaram que o número médio de células com MN no grupo exposto (3,55 +/- 2,13) foi significativamente maior do que no grupo controle (1,78 +/- 1,23). O número de células com MN não foi influenciado pela idade, hábito de fumar, tempo de fumar, número de cigarros / dia, consumo de álcool e anos de exposição a pesticidas.

Lerro et al. (2015) fizeram um estudo de coorte prospectiva realizado na Carolina do Norte e Iowa, Estados Unidos, no período de 1993 a 1997. A população estudada foi de 30.003 cônjuges de aplicadores de pesticidas. O objetivo foi avaliar o uso de organofosforados (OP) específicos e a incidência de câncer entre esposas de aplicadores de pesticidas na coorte prospectiva. Entre as 30.003 mulheres, 25,9% relataram exposição ao OP, dentre estas, 718 expostas ao OP foram diagnosticadas com câncer durante o período de acompanhamento. Os autores concluíram que o uso de OP esteve associado a um risco elevado de câncer de mama (RR = 1,20, IC 95%: 1,01, 1,43). Concluíram que também risco de câncer de tireoide foi maior (RR = 2,04, IC 95%: 1,14, 3,63) entre as mulheres expostas,

assim como de diazinon que esteve associado com câncer de ovário (RR = 1,87, IC 95%: 1,02, 3,43). Quanto ao linfoma não-Hodgkin observaram risco reduzido nesse grupo de estudo (RR = 0,64; IC 95%: 0,41; 0,99).

Outros autores como, Lebov et al. (2015), utilizando do da mesma coorte prospectiva realizada na Carolina do Norte e Iowa, Estados Unidos, no período de 1993 até 31 de dezembro de 2011. Realizaram estudo com objetivo de investigar a incidência entre a doença renal terminal (DRT) em mulheres de aplicadores de pesticidas licenciados. Como resultado identificaram 98 casos de DRT diagnosticados entre o início do estudo e 31 de dezembro de 2011. Entre as mulheres que aplicam pesticidas, a taxa de DRT foi significativamente elevada entre aqueles que relataram a alta exposição (vs. menor) utilização cumulativa de pesticidas geral (HR: 4,22; IC 95%: 1,26, 14,20)

**Tabela 1. Resultados estudos de epidemiológico de 1998 a 2015:**

Artigo	Autor (ano)	Base de dados	País	Objetivo	Metodologia	N	Tipo de agrotóxico	Resultados encontrados
1	YI S et al. (2014)	Pub med.	Vietnã	O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a exposição ao “agente laranja” à prevalência de doenças do sistema endócrino, nervoso, circulatório, respiratório, digestivo e sistemas.	Corte-transversal	111.726	diclorofenoxiacético (2,4-D)	Exposição ao agente laranja/2,4-D/ TCDD aumentou a prevalência de doenças endócrinas, especialmente na tireóide e hipófise, uma variedade de doenças neurológicas; DPOC; e cirrose hepática. No geral, o estudo sugere que agente laranja / 2,4-D / TCDD exposição de várias décadas anterior pode aumentar a morbidade de várias doenças, algumas das quais têm sido raramente exploradas em estudos epidemiológicos anteriores.
2	Araujo et al. (2007)	SciELO	Brasil	Conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da exposição múltipla a agrotóxicos em uma amostra representativa de 102 pequenos agricultores, de ambos os sexos	Caso-controle	410	Metamidofos	Os resultados apontam para a ocorrência de episódios recorrentes de sobre-exposição múltipla, a elevadas concentrações de diversos produtos químicos, com grave prejuízo para as funções vitais desses trabalhadores, especialmente por se encontrarem em uma faixa etária jovem (média = $35 \pm 11$ anos) e período produtivo da vida. Estes dados demonstram a importância do monitoramento da múltipla exposição a agrotóxicos, uma cadeia de eventos de grande repercussão na saúde pública e para o meio ambiente.

Continua

3	Wang et al. (2014)	Pubmed	USA	Estudo examina o risco de desenvolver doença de Parkinson associado a pesticidas específicos de organofosforados e seus mecanismos de toxicidade.	Caso-controle	1.109	Acefato Metamidofos	O estudo acrescenta forte evidência de que organofosforado estão implicados na etiologia da doença de Parkinson idiopática. No entanto, estudos de PO em baixas doses que refletem a exposição ao ambiente real são necessários para determinar os mecanismos de neurotoxicidade.
4	Renteria, et al. (2012)	Pubmed	México	Conhecer os problemas de saúde dos trabalhadores agrícolas expostos cronicamente a pesticidas.  Avaliar possíveis danos a nível genético, bem como explorar algumas alterações hepáticas, renais e hematológica.	Coorte Transversal	46	Metamidofos e outros organofosforados	O grupo exposto apresentou intoxicação aguda (20% casos) e diversas alterações do aparelho digestivo, neurológico, respiratório, circulatório, dermatológico, renal e reprodutivo provavelmente associado à exposição a pesticidas. Mais importante, eles apresentaram fragmentos de DNA livres no plasma (90,8 vs 49,05 ng / mL), bem como um maior nível de lipídios e peroxidação (41,85 vs 31,91 nmol / mL) em comparação com os dados de trabalhadores agrícolas não expostos. Estes resultados sugerem que existem riscos para a saúde dos trabalhadores agrícolas expostos a pesticidas orgânicos e celulares.
5	Adad et al. (2015)	Lilacs	Brasil	O objetivo, é avaliar micronúcleos bucal, parâmetros hematológicos e lipídios, butirilcolinesterase atividade (BChE) e genética polimorfismos de enzimas envolvidas no metabolismo de pesticidas, tais como PON1, bem como da reparação do DNA sistema (OGG1, XRCC1 e a XRCC4).	Caso controle	162	Glifosato e outros organofosforados	Um aumento significativo foi observado nas frequências de micronúcleos, cariólise e células binucleadas em que os grupos expostos (n = 100) em comparação com controle (n = 100). Não foram detectadas diferenças em relação aos parâmetros hematológicos, perfil lipídico. Nenhuma diferença significativa foi observada tanto em relação danos ao DNA e reparo do DNA nos grupos expostos investigados.

Continua

6	Hung et al. (2015)	SCIELO	Taiwan	Os Efeitos a Longo Prazo do Envenenamento por Organofosfatos como Fator de Risco de DCVs	Coorte retrospectivo	37.765	Organofosforado	O envenenamento por OP aguda pode impactar continuamente a saúde humana através de mecanismos que não são claros. Quaisquer medições de suporte que possam contribuir para a redução do risco de doença cardíaca podem ser benéficas em casos de sobreviventes de intoxicação por OP.
7	Yucra et al. (2008)	SciELO	Peru	Qualidade do sêmen em aplicadores de pesticidas peruanos: associação entre metabólitos urinários de organofosforados e parâmetros do sêmen.	Coorte transversal	62	Metamidofós e mais cinco organofosforado	O estudo demonstrou que a exposição ocupacional a pesticidas estava mais estreitamente relacionada com alterações na qualidade do sêmen do que uma única medição de metabólitos de organofosforados na urina. A medição atual dos metabólitos de organofosforados na urina pode não refletir o risco total.
8	Hundekari et al. (2013)	Pubmed	India	Avaliar o dano oxidativo, o nível de hemoglobina e a contagem de leucócitos no envenenamento agudo por agrotóxicos.	Corte transversal	180	Triazofos	Os compostos organofosforados inibem a ação da colinesterase levando a hiperatividade colinérgica. Aumento do nível de malondialdeído pode levar a danos peroxidativos deteriorando a integridade estrutural e funcional da membrana neuronal. O aumento das atividades de superóxido dismutase eritrocitária, catalase e glutatona peroxidase em eritrócitos sugerem uma medida adaptativa para combater a acumulação de pesticidas. Assim, conclui-se que a inibição da colinesterase pode iniciar a disfunção celular levando a danos oxidativos induzidos pela acetilcolina.

Continua

9	Roos et al. (2003)	Pubmed	USA	Avaliação integrativa de múltiplos pesticidas como risco fatores para linfoma não-Hodgkin entre os homens.	Caso controle	3.417	Diclorofenoxiacético (2,4-D), Glifosfato e mais 45 agrotóxico	O uso relatado de vários pesticidas individuais foi associado com o aumento da incidência do linfoma não-Hodgkin, incluindo inseticidas organofosforados coumafos, diazinon, e fonofos, inseticidas Clordano, Dieldrina e Acetoarsenito de cobre e herbicidas atrazina, glifosato e clorato de sódio. Uma sub análise destes pesticidas "potencialmente cancerígenos" sugeriu uma tendência positiva de risco com a exposição para aumentar o número. Considerações de exposições múltiplas é importante para estimar com precisão efeitos específicos e na avaliação do cenário de exposição realista
10	Bulgaroni et al. (2013)	BVS	Argentina	Avaliar o equilíbrio de citocinas e as alterações enzimáticas induzidas pela exposição ambiental de pesticidas durante a gravidez.	Corte transversal	82	Metilico	Estes resultados sugerem que a exposição ambiental a pesticida tem impacto na placenta, aumentando a frequência da citocina anti-inflamatória IL-13, que pode estar relacionada com a regulação positiva das enzimas envolvidas na reparação tecidual.
11	Safi et al. (2005)	Pubmed	Gaza, Palestina.	Avaliar biomarcadores hematológicos em trabalhadores rurais expostos a organofosforados pesticidas na Faixa de Gaza.	Corte transversal	68	Metamidofos	A maior redução ao fim do dia da atividade butirilcolinesterase sérica ocorreu em trabalhadores mais jovens, trabalhadores que fizeram mistura pesticidas, e que trabalharam por mais horas no local de trabalho. Os autores detectaram alterações em alguns índices de sangue. O estudo confirmou a constatação de que doenças podem ocorrer com reduções triviais da colinesterase em trabalhadores expostos a pesticidas organofosforados.

Continua

12	Bortoli et al. (2009)	Pub med	Brasil	Analisar micronúcleos em células epiteliais bucais de cultivadores de soja.	Caso-controle	66 homens	Glifosato	Os resultados obtidos indicam que o número médio de células com micronúcleos (MN) no grupo exposto ( $3,55 \pm 2,13$ ) foi significativamente maior do que no grupo de controle ( $1,78 \pm 1,23$ ). O número de células com MN não foi influenciada pela idade, hábito de fumar, o tempo de tabagismo, número de cigarros / dia, consumo de álcool e anos de exposição a pesticidas. O potencial genotóxico dos pesticidas usados em plantações de soja pode explicar a detectável aumento de células com MN em trabalhadores
13	Lerro et al. (2015)	Pubmed	USA	Avaliar organofosforados específicos e a incidência de câncer entre esposas de aplicadores de pesticidas na coorte prospectiva de Estudo de Saúde Agropecuária.	Coorte prospectiva	30.003	Malatião	Observamos aumento do risco com uso de organofosforados em vários cânceres relacionados a hormônios, incluindo mama, tireóide e ovário. Este estudo representa a primeira análise abrangente do uso de organofosforados e risco de câncer entre as mulheres, e, portanto, existe uma necessidade de uma avaliação mais aprofundada.
14	Lebov et al. (2015)	Pub med	EUA	Investigar a relação entre a doença renal terminal (DRT) entre mulheres de aplicadores de pesticidas licenciados (N = 31.142) no Estudo Agrícola Saúde (AHS) e o uso de pesticidas pessoal, a exposição ao uso de pesticidas do marido, e (3) outras atividades agrícolas e domésticas associadas a pesticidas.	Corte-prospectiva.	31.142	Diclorofenoxiacético (2,4-D), Glifosato	A DRT pode estar associada à exposição direta e / ou indireta a pesticidas entre mulheres agricultoras. Estudos futuros devem avaliar o risco de exposição indireta entre outras populações rurais.

A tabela 2 consiste numa síntese relacionando o agrotóxico estudado e as alterações observadas em cada trabalho selecionado. Além disso, há a classificação de cada agrotóxico quanto ao grupo químico e a praga a ser combatida, que pode ser: insetos ervas daninhas, roedores, fungos, entre outros.

Dentre esses estudos, destacam-se

-Yi et al. (2014) trabalharam com o agrotóxico diclorofenoxiacético (2,4-D) do grupo químico fenoxiacético que é um herbicida e no seu estudo mostrou um aumento da prevalência de doenças endócrinas, especialmente na tireóide e hipófise, uma variedade de doenças neurológicas; DPOC; e cirrose hepática.

-Araujo et al. (2007) trabalharam com o agrotóxico metamidofos do grupo químico organofosforado que é um inseticida e no seu estudo mostrou na intoxicação crônica neuropatia tardia induzida por organofosforados e na intoxicação aguda hipersalivação, lacrimejamento, coriza, espasmos e câibras abdominais, náuseas e vômitos.

-Wang et al. (2014) trabalharam com o agrotóxico metamidofos do grupo químico organofosforado que é um inseticida e no seu estudo mostrou a associação positiva para Doença de Parkinson idiopática.

-Renteria, et al. (2012) trabalharam com o agrotóxico metamidofos e outros organofosforados que é um inseticida e no seu estudo mostrou a associação positiva para alterações do aparelho digestivo, neurológico, respiratório, circulatório, dermatológico, renal, reprodutivo e fragmentos de DNA livres no plasma.

-Adad et al. (2015) trabalharam com o agrotóxico glifosato e outros organofosforados que é um herbicida e no seu estudo mostrou um aumento significativo nas frequências de micronúcleos, cariólise e células binucleadas.

-Hung et al. (2015) trabalharam com o grupo químico organofosforados que são herbicidas, em seu estudo mostrou um maior risco de arritmias em pessoas que já tinham sido diagnosticadas por intoxicação por organofosforados.

-Yucra et al. (2008) trabalharam com o agrotóxico metamidofos e mais cinco organofosforados e que são inseticidas, em seu estudo mostrou alterações na qualidade do sêmen.

-Hundekari et al. (2013) trabalharam com o agrotóxico Triazofos que é do grupo químico organofosforado e que é um inseticida, em seu estudo mostrou que compostos organofosforados inibem a ação da colinesterase levando a hiperatividade colinérgica.

-Roos et al. (2003) trabalharam com os agrotóxicos Diclorofenoxiacético (2,4-D), Glifosfato e mais 45 agrotóxicos dos grupos químicos Fenoxiacético, Glicina substituída, organofosforados, são herbicidas. No estudo mostrou aumento da incidência do linfoma não-Hodgkin nos indivíduos expostos.

-Bulgaroni et al. (2013) trabalharam com o agrotóxico metamidofos do grupo químico organofosforado, que é um inseticida. No estudo mostrou que na placenta aumentando a frequência da citocina anti-inflamatória IL-13, que pode estar relacionada com a regulação positiva das enzimas envolvidas na reparação tecidual.

-Safi et al. (2005) trabalharam com os agrotóxicos acefato e metamidofos que são do grupo químico organofosforado, que são inseticidas. No estudo mostrou reduções triviais na colinesterase.

-Bortoli et al. (2009) trabalharam com o agrotóxico glifosato que é do grupo químico glicina substituída, que é um herbicida. No estudo mostrou aumento de células com MN em trabalhadores expostos.

-Lerro et al. (2015) trabalharam com o agrotóxico malatión do grupo químico organofosforado, que é um herbicida. No estudo mostrou que teve uma relação de cânceres hormonalmente, incluindo mama, tireoide e ovário, sugerindo potencial para efeitos mediados por hormônios.

-Lebov et al. (2015) trabalharam com os agrotóxicos diclorofenoxiacético (2,4-D) e glifosfato dos grupos químicos fenoxiacético glicina substituída, que são herbicidas. No estudo demonstrou uma relação positiva entre doença renal terminal (DRT) e a população exposta.

**Tabela 2.** Associações entre agrotóxicos estudados e doenças/alterações fisiológicas

Artigo	Autor (ano)	Agrotóxico estudado	Grupo químico	Quanto a natureza da praga combatida	Doença/agravo apontada como associada
01	YI et al. (2014)	diclorofenoxiacético (2,4-D)	fenoxiacético	HERBICIDA	Aumentou da prevalência de doenças endócrinas, especialmente na tireóide e hipófise, uma variedade de doenças neurológicas; DPOC; e cirrose hepática.
02	Araujo et al. (2007)	Metamidofos	Organofosforado	INSETICIDA	Neuropatia tardia induzida por organofosforados. Hipersalivação, lacrimejamento, coriza, espasmos e câibras abdominais, náuseas e vômitos
03	Wang et al. (2014)	Metamidofos	Organofosforado	INSETICIDA	Doença de Parkinson idiopática.
04	Renteria, et al. (2012)	Metamidofos e outros organofosforados	Organofosforado	INSETICIDA	Alterações do aparelho digestivo, neurológico, respiratório, circulatório, dermatológico, renal e reprodutivo e fragmentos de DNA livres no plasma
05	Adad et al. (2015)	Organofosforados	Organofosforado	INSETICIDA	Um aumento significativo foi observado nas frequências de micronúcleos, cariólise e células binucleadas.

06	Hung et al.(2015)	Organofosforado	Organofosforado	INSETICIDA	Maior risco de arritmias
07	Yucra et al. (2008)	Metamidofós e mais cinco organofosforado	Organofosforado	INSETICIDA	Alterações na qualidade do sêmen
08	Hundekari et al. (2013)	Triazofos	Organofosforado	INSETICIDA	Os compostos organofosforados inibem a ação da colinesterase levando a hiperatividade colinérgica
09	Roos et al. (2003)	Diclorofenoxiacético (2,4-D), Glifosfato e mais 45 agrotóxico	Fenoxiacético, Glicina substituída organofosforados	HERBICIDA	Aumento da incidência do linfoma não-Hodgkin.
10	Bulgaroni et al. (2013)	Metamidofos	Organofosforado	INSETICIDA	Placenta aumentando a frequência da citocina anti-inflamatória IL-13 , que pode estar relacionada com a regulação positiva das enzimas envolvidas na reparação tecidual.
11	Safi et al. (2005)	Acefato e metamidofos	Organofosforado	INSETICIDA	Reduções triviais em colinesterase.
12	Bortoli et al. (2009)	Glifosato	Glicina substituída	HERBICIDA	Aumento de células com MN em trabalhadores expostos.
13	Lerro et al. (2015)	Malatião	Organofosforado	INSETICIDA	Cânceres relacionados hormonalmente, incluindo mama, tireóide e ovário, sugerindo potencial para efeitos mediados por hormonas.
14	Lebov et al. (2015)	diclorofenoxiacético (2,4-D), Glifosfato	fenoxiacético	HERBICIDA	Doença renal terminal (DRT)

## **RISCO DE VIÉS ENTRE OS ARTIGOS:**

O principal viés encontrado neste trabalho é o viés de publicação, devido a maior probabilidade de encontrar estudos com resultados positivos. Isso se deve ao fato de estudos com resultados positivos serem publicados com maior frequência do que com estudos com resultados negativos; terem maior probabilidade de serem publicados em revistas indexadas, terem maior probabilidade de serem publicados em língua inglesa. Outro vies é o de seleção, ocorre quando certos indivíduos têm mais chance de serem selecionados em uma amostra, outro vies é o de Confundimento: é a situação em um estudo epidemiológico, onde existe uma falta de condições de comparação entre as populações exposta e não exposta, em relação ao risco de adoecer.

## **DESFECHO DETALHADO DOS RESULTADOS DOS MAIORES ESTUDOS**

### **ARTIGO 01**

Yi et al.(2014) em seu estudo realizado no Vietnã e na coreia no período de 1 janeiro 2000 a 30 de setembro 2005, analisando a exposição ao agente laranja (era uma mistura de ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético e continha uma impureza de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo -p-dioxina (TCDD)) que foi utilizado na guerra do Vietnã no período de 1961 a 1971 por meio de um modelo de sistema de informação geográfica. A população estudada foi total de 111.726 veteranos do Vietnã da Coreia, analisados quanto à prevalência de doenças usando os dados dos Sistema de Seguro Nacional de Saúde da Coréia. Os resultados após ajuste para covariáveis, o grupo de alta exposição apresentou odds ratios moderadamente elevados para doenças endócrinas combinadas e doenças neurológicas combinado, As OR ajustadas foram significativamente mais altas no grupo de alta exposição do que no grupo de baixa exposição para o hipotireoidismo (OR = 1,13), tireoidite auto-imune (OR = 1,93), diabetes mellitus (OR = 1,04), outros distúrbios das glândulas endócrinas incluindo transtornos da glândula pituitária OR = 1,43), amiloidose (OR = 3,02), atrofia sistêmicas que afetam o sistema nervoso incluindo atrofia muscular espinhal (OR = 1,27), doença de Alzheimer (OR = 1,64), polineuropatias periféricas (OR = 1,09), angina de peito ), AVC (OR = 1,09), doença

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica (OR = 1,05) e bronquiectasias (OR = 1,16), asma (OR = 1,04), úlcera péptica (OR = 1,03) e cirrose hepática (OR = 1,08).

## **ARTIGO 02**

Araujo et al. (2007), em seu estudo transversal realizado em Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brasil em 2007, analisou exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde, com 102 trabalhadores rurais (sendo 21% mulheres e 79% homens) e 308 de caso controle. Por meio da metodologia adotada que Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda para investigação do campo da Toxicologia Ocupacional, sendo incluídos os seguintes procedimentos :a) Aplicação de questionário epidemiológico-ocupacional; b) Coleta de amostras de sangue para análise toxicológica: mensuração dos níveis de atividade das colinesterases plasmática e eritrocitária; c) Coleta de amostras biológicas (sangue e urina) para mensuração de parâmetros da função de diferentes órgãos e sistemas alvo; d) Entrevista médica com questionário padronizado para levantamento de sinais e sintomas sugestivos de intoxicação por pesticidas e ,e) Exame clínico geral com minucioso exame neurológico. Em relação aos agrotóxicos utilizados, foram citadas 58 diferentes formulações, incluindo Todas as classes de agrotóxicos (inseticidas, fungicidas, herbicidas, inorgânicos e antibióticos). As substâncias utilizadas que foram mais citadas encontram-se descritas na Tabela 2. No momento da avaliação, 44% referiram ter aplicado agrotóxicos na última semana, sendo o coquetel mais empregado aquele constituído por inseticidas (organofosforado e piretróide). Os resultados foram, Níveis de colinesterase plasmática reduzidos em 21(20%) da amostra e Níveis de acetilcolinesterase eritrocitária reduzidos em 8(7%) da amostra, a elevada prevalência 47 (46,1%) de quadros de intoxicação (aguda, subaguda ou crônica), as queixas mais frequentes foram de sudorese, hipersalivação, lacrimejamento, coriza, espasmos e câibras abdominais, náuseas e vômitos. Foi também correlacionada com Neuropatia tardia induzida por organofosforados (metamidofos) em 13(12,8%) da amostra.

**Figura 02. Agrotóxicos mais utilizados na comunidade rural de Córrego de São Lourenço. (Araújo, 2007)**

Tabela 2

Agrotóxicos mais utilizados na comunidade rural de Córrego de São Lourenço.

Princípio ativo	Grupo químico	Classe toxicológica	% amostra
Metamidofós	Organofosforado	II	90
Mancozeb	Carbamato	III	69
Paraquat	Dipirílico	II	58
Clorotalonil	Ftalonitrila	I / II	38
Sulfato de cobre	Inorgânicos	IV	38
Piretróides*	Piretróides sintéticos	I / II / III	36

\* Inclui formulações comerciais com classes distintas: Sumidan (I); Karate (II); Ripcord (II) Decis (III).

### ARTIGO 03

Wang et al. (2014) em seu estudo de caso controle, analisou o risco de desenvolver doença de Parkinson associado a pesticidas específicos de organofosforados e seus mecanismos de toxicidade. Este estudo caso-controle utiliza uma ferramenta de avaliação da exposição baseada no sistema de informação geográfica (GIS) para estimar a exposição ambiental a 36 organofosforados (OP) comumente usados entre 1974-1999. Todos os organofosforados selecionados foram analisados individualmente e também em grupos formados de acordo com seus mecanismos de toxicidade presumidos. O estudo incluiu 357 casos de Doença de Parkinson a maioria acima de 60 anos e 752 controles de população que vivem no Vale Central da Califórnia. A exposição ambiental a cada organofosforado avaliada separadamente aumentou o risco de desenvolver Doença de Parkinson. No entanto, a maioria dos participantes foi exposta a combinações de organofosforados (Metamidofós, Acefato, dentre outros) em vez de um único pesticida. As estimativas de risco para organofosforados agrupados de acordo com diferentes funcionalidades e toxicidades presumidas foram semelhantes e não permitiram distinguir entre eles. No entanto, observamos padrões de exposição-resposta com exposição a um número crescente de organofosforados.

**Figura 03. Agrotóxicos mais comercializados na cultura de soja no município de Cascavel-PR. (Cosmann,2012)**

Tabela 5 - Agrotóxicos mais comercializados a cultura de soja no município de Cascavel-PR.

Ingrediente ativo	Grupo químico	Classe toxicológica
<b>Tratamento das sementes</b>		
Imidacloprido+Tiodicarbe	Neonicotinóide+ Metilcarbamato de axima	III
Carbendazim+Tiram	Benzimidazol+ Dimetiltiociarbamato	II
Fluquinconazol	Triazóis	III
Fipronil+Piraclostrobina +Tiofanato	Estrobilurinas, Benzimidazol e Pirazol	II
Carbosulfan*	Carbamato	II
<b>Herbicida</b>		
Glifosato	Glicina substituída	IV
2,4-D	Fenoxiacéticos	I
Diclosulam*	Triazolopirimidina sulfonamida	II
Imazetapir*	Imidazolinona	IV
<b>Inseticida</b>		
Metamidofos	Organofosforado	I
Triflumuron	Benzoiluréia	II
Cipermetrina	Piretróides	II
Metomil*	Metilcarbamato de axima	I
Teflubenzurom*	Benzoiluréia	IV
Acefato*	Organofosforado	IV
Novalurom*	Benzoiluréia	IV
Diflubenzurom*	Benzoiluréia	I
<b>Fungicida</b>		
Trifloxistrobina+ Ciproconazol	Estrobilurina+Triazol	III
Carbendazim	Benzimidazol	III
Picoxistrobina+ Ciproconazol*	Picoxistrobina: Estrobilurina; Ciproconazole: Triazol	III
Tiofanato Metílico*	Benzimidazol	II
Flutriafol+Tiofanato Metílico*	Triazol e Benzimidazol	III
Metconazole*	Triazol	III

Fonte: Revendas de agrotóxicos para milho e soja do município de Cascavel-PR, 2011.

Com (\*): citados apenas uma única vez; Sem (\*): foi citado duas ou mais vezes entre os mais vendidos.

## VI. DISCUSSÃO

### VI.1 IMPLICAÇÕES NA SAÚDE

Para iniciarmos esta discussão, partiremos das formulações produzidas sobre a toxicidade, classificação das categorias dos agrotóxicos e quais são os agrotóxicos mais utilizados na produção agrícola de soja transgênica. Após isto, será realizada uma contextualização dos resultados com a literatura.

Segundo a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), a promulgação da lei 7.802 em 11 de julho de 1989, regulamentada pelo Decreto 4.074, de 4 janeiro de 2002, pode-dizer que o Brasil deu o passo definitivo no sentido de alinhar-se às exigências de qualidade para produtos agrícolas em âmbito nacional e internacional. A classificação dos agrotóxicos é apresentada no parágrafo art. 2º sendo classificados de acordo com a toxicidade em:

- Classe I: extremamente tóxico (faixa vermelha);
- Classe II: altamente tóxico (faixa azul);
- Classe III medianamente tóxico (faixa amarela);
- Classe IV: pouco tóxico (faixa verde).

Quanto ao modo de ação do ingrediente ativo no organismo alvo ou à natureza da praga combatida, os agrotóxicos são classificados como (Andrei, 2005p.1141, Larini, 1999, p.230):

- Inseticidas: provocam a morte de insetos,
- Fungicidas: destrói ou inibe a ação dos fungos que geralmente atacam as plantas
- Herbicidas: matar ou inibir drasticamente o crescimento de determinadas plantas, muitas vezes sem afetar as culturas
- Rodenticidas e/ou raticidas: eliminam roedores
- Acaricidas: eliminam ácaros,
- Nematicidas: usado para matar nematóides parasitas
- Fumigantes,
- Moluscicidas

Cosmann (2012, p26), em seu estudo realizado em Cascavel, Paraná, avaliou quais

os agrotóxicos mais utilizados na soja, sua toxicidade e grupo, que foram apresentados na Figura 2 do capítulo dos resultados e a partir destas informações foi elaborado a Tabela 02. Nesta, pode-se observar que os efeitos dos organofosforados foram mais abordados pelos artigos selecionados na busca. Possivelmente isso se deve ao fato desse grupo ser classe I, que corresponde a classe mais tóxica utilizada no Brasil e ao fato de ser o mais utilizado nas lavouras. Além disso, Trapé (2011, p.9) descreve que são os organofosforados, dentre os diversos tipos de inseticidas, os responsáveis pelo maior número de casos de intoxicação com mortes no Brasil, dado ratificado por Cosmann (2012, p .21), o qual relata que 27% de todas as intoxicações e 43% dos óbitos por agrotóxicos no estado do Paraná entre 1998 e 2003 foram devido a este grupo.

Na literatura consta que os inseticidas organofosforados são produtos altamente lipossolúveis. São de modo geral como aerossóis, os compostos são rapidamente absorvidos por quase todas as vias, nomeadamente a pele, mucosas, pulmões e via gastrointestinal. Os organofosforados inativam a acetilcolinesterase, uma proteína molecular presente nas sinapses colinérgicas. Essa enzima é responsável pela hidrólise da acetilcolina e ácido acético. A acetilcolina é uma substância transmissora em várias sinapses do sistema nervoso autônomo, que proporciona a veiculação dos impulsos nervosos a uma velocidade surpreendente de 1 a 2 milissegundos. Os organofosforados, inibindo irreversivelmente a acetilcolinesterase, causam a acumulação de acetilcolina nas sinapses muscarínicas e nicotínicas. (Junior et al., 1997, p. 88).

Tais informações são compatíveis com os as discussões dos artigos selecionados nesta revisão, podendo-se citar Safi et al. (2005, p.235) que percebeu níveis séricos reduzidos da acetilcolinesterase em trabalhadores rurais da Faixa de Gaza e Hundekari et al. (2013 p.129), o qual afirma que a inibição da colinesterase pode iniciar a disfunção celular levando a danos oxidativos induzidos por acetilcolina, em especial, danos neurológicos. Cita ainda que a mortalidade depende de vários fatores, com: quantidade ingerida, presença ou não de comorbidades, tempo de diagnóstico e tratamento.

Em relação aos sinais e sintomas clínicos presentes na literatura sobre intoxicação por organofosforados existe um grande espectro de efeitos à saúde, dentre as quais pode-se citar: síndrome colinérgica constituída de sudorese, salivação excessiva, pupilas puntiformes (miose), hipersecreção brônquica, vômitos, cólicas e diarreia; síndrome nicotínica caracterizada por tremores, abalos musculares, alterações da pressão arterial; e síndrome

neurológica que apresenta confusão mental, dificuldade para andar, convulsões, depressão cardiorrespiratória, coma e morte. (Trapé, 2011, p.10)

Os efeitos tóxicos encontrados nesta revisão também foram amplos, sendo eles diversas alterações do aparelho digestivo, neurológico, respiratório, circulatório, dermatológico, renal e reprodutivo, risco de doença cardíaca aumentado. Outras alterações que devem ser consideradas foram as percebidas por Adad et al. (2015, p.311) e Renteria et al. (2013, p.22). Eles encontraram a apresentação de fragmentos de DNA livres no plasma e um aumento significativo nas frequências de micronúcleos, cariólise e células binucleadas nos grupos expostos em comparação com controle, respectivamente. Renteria et al. justificam esses achados devido ao estresse oxidativo causado pelo agente agrícola e se referenciam em estudos na literatura que relacionam tais consequências às manifestações de doenças auto-imunes, certas doenças infecciosas, a neoplasias malignas e a um pior prognóstico desta última. Entretanto, Adad et al. (2015, p.312) afirmam que, apesar das alterações observadas, não detectaram diferenças significativas ao se comparar o grupo exposto com o controle. Sendo que este foi o único artigo entre os selecionados com resultado negativo.

A relação entre organofosforados e neoplasias apresentada por Renteria et al também é comentada por Lerro et al (2015, p.5-6). Este, observou um risco aumentado para cânceres relacionados à hormônios, incluindo mama, tireóide e ovário em mulheres. Neste caso, além do estresse oxidativo, o malatião (organofosforado abordado no estudo) exibe propriedades estrogênicas e tem um efeito genotóxico nas células mucosas humanas.

Um achado interessante foi o de Yucra et al. (2008, p.8), que investigaram a associação entre a qualidade do sêmen em aplicadores de pesticidas peruanos e metabólitos urinários de organofosforados, onde ele afirma que a presença metabólitos na urina não é um marcador adequado para demonstrar o efeito da exposição a longo prazo de pesticidas organofosforados devido à rápida metabolização e excreção pelo organismo.

Em relação aos outros grupos de agrotóxicos como carbamatos, seus sinais e sintomas clássicos são semelhantes aos dos organofosforados. Isso se deve, em parte, a dificuldade de estudar os efeitos individuais de cada substância em humanos, uma vez que nas lavouras dificilmente trabalha-se com apenas um único tipo de agrotóxico, havendo uma multiplicidade de exposições a diversos grupos de maneira sistemática e de longo prazo com episódios agudos de intoxicação por um dos grupos específicos. (Trapé, 2011, p.14) Isso é

evidenciado por Araújo et al (2007, p.117) em sua metodologia, em que optou por investigar a sobreposição dos efeitos ao invés de trabalhar com uma única substância.

A maioria dos artigos desta revisão apontam a necessidade de mais avaliações individuais dos princípios ativos e as consequências das múltiplas exposições ao longo dos anos.

Dentre os efeitos sinérgicos entre categorias de agrotóxicos abordados nesta revisão pode-se citar: sudorese, hipersalivação, lacrimejamento, coriza, espasmos e câibras abdominais, náuseas e vômitos, rubor facial, irritação e ardência dos olhos, prurido nasal e dermatite, sendo que estas foram relacionados à aplicação de piretróides, ftalonitrilas e metamidofós. Queixas de miofasciculação, principalmente braquial e palpebral; palpitação, cefaleia habitual, fadiga, astenia, vertigem, insônia, ansiedade e irritabilidade. Aumento da prevalência de doenças endócrinas, especialmente na tireóide e hipófise, uma variedade de doenças neurológicas; DPOC; cirrose hepática, aumento da incidência do linfoma não-Hodgkin e doença de Parkinson de origem idiopática.

## **VI.2 EFEITOS NEUROTÓXICOS**

Na literatura é reconhecido que os agrotóxicos são neurotóxicos e que sua atuação pode ser lenta e insidiosa (ASMUS et al., 2002, p .400). Wang et al .(2014,p .1 ). Examinam o risco de desenvolver doença de Parkinson associado a pesticidas específicos de organofosforados (metamidofós, acefato, dentre outros). Seus mecanismos de toxicidade, no estudo de caso controle realizado com a população exposta ambientalmente acrescenta uma forte evidência de que OP estão implicados na etiologia da doença de Parkinson idiopática. (Narayan et al 2013, p.1476) acrescenta ainda a existência de variantes do gene ABCB1 que codifica a P-glicoproteína, um transportador de xenobióticos, podendo aumentar a susceptibilidade à exposição a pesticidas ligados ao risco da doença de Parkinson, em especial a classe dos organofosforados (metamidofós).

Já Trapé et al. (2011, P.10) comenta que organofosforados podem inibir certas enzimas, chamadas esterases neurotóxicas, que agem por mecanismos ainda pouco conhecidos, porém, sabe-se que elas têm uma ação protetora dos nervos longos dos membros inferiores e superiores. Deste modo, quando ocorre uma inibição destas, a pessoa contaminada

pode apresentar uma neuropatia periférica com atrofia dos músculos das pernas e braços, paralisia que pode ser irreversível.

É importante salientar que segundo a ANVISA (2016, p.18) a utilização de metamidofós na agricultura brasileira está proibida desde 2011. Contudo, não deve-se menosprezar o risco de potencial contaminação dos alimentos por agrotóxicos ilegais, tema que será abordado mais adiante nesta monografia.

### **VI.3 EXPOSIÇÃO DO TRABALHADOR AGRÍCOLA**

Os trabalhadores agrícolas constituem uma população importante a ser avaliada quanto aos efeitos tóxicos dos agrotóxicos devido a maior exposição tanto em quantidade quanto em frequência. Segundo Trapé et al. (2011, p 9) a exposição é influenciada por diversos fatores, sendo eles: “pela organização do trabalho (horas trabalhadas, tecnologia de aplicação), local de trabalho (ambiente aberto ou fechado como estufas), suscetibilidade individual, classe toxicológica dos produtos (classe I, II, III ou IV) e a utilização dos equipamentos de proteção individual pelos agricultores.”

Araújo et al. (2007, p.120) ao aplicar um questionário sobre a utilização de equipamentos de proteção individual em 102 trabalhadores rurais em Nova Friburgo, Rio de Janeiro observaram que em 5 dos 6 itens avaliados mais de 90% dos indivíduos não utilizava nenhum tipo de proteção quando manjava o defensivo agrícola. Adad et al. (2015, p. 312) também comenta sobre o baixo uso de EPI, mesmo assim em um dos grupos avaliados no Piauí apenas 32,5% fizeram uso dessa forma de proteção. O que consiste numa falha grave das empresas agrícolas e do Estado, que não fiscalizam essa forma de proteção, já que a Legislação brasileira determina a obrigatoriedade do empregador de fornecer o EPI, sendo cabível denuncia junto à Secretaria Estadual de Agricultura e também à Delegacia Regional do trabalho. (Londres, 2011)

Soares et al. (2005, p. 695), ao realizarem um levantamento de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) das condições de uso de agrotóxicos no município de Teresópolis, RJ, observaram que usar óculos de proteção diminui as chances de intoxicação em 56%; usar macacão diminui as chances de intoxicação em 14%; usar máscara diminui as chances de intoxicação em 83%.

Em 2004, o Ministério da Saúde publicou a Portaria 777, que incluiu as intoxicações por agrotóxicos na Lista de Notificação Compulsória (LNC), mas restringiu a obrigatoriedade de notificação aos “acidentes e doenças relacionadas ao trabalho” (excluindo acidentes e intoxicações ocorridos fora do ambiente de trabalho). E em agosto de 2010 a obrigação quanto à notificação de intoxicações por agrotóxicos passou a ser universal, com a publicação da Portaria 2.472 do Ministério da Saúde. Em janeiro de 2011 esta Portaria foi revogada e substituída pela Portaria 1047, que manteve a intoxicação por agrotóxicos na Lista. (Londres,2011, p.36)

Um levantamento de dados do SIM realizado por Santana et al. (2009, p.604) mostra que no Brasil 679 trabalhadores da agropecuária faleceram em decorrência de intoxicações ocupacionais por agrotóxicos, entre 2000 e 2009. Deve-se levar em consideração que este número pode ser mais elevado devido ao grande número de declarações de óbito nas quais faltavam informações sobre ocupação e a circunstância do óbito. Este trabalho também aponta que o coeficiente de mortalidade por intoxicação por agrotóxicos no Brasil para o biênio 2008-2009 foi de 0,39/100.000 habitantes, sendo que houve uma grande variação neste coeficiente entre as unidades federativas. O Mato Grosso do Sul teve maior coeficiente de mortalidade:1,42/100.000, seguido por Rio de Janeiro:1,27/100.000, Acre:1,00/100.000 e Goiás:0,72/100.000. Contudo, não houve registros de óbitos no Amapá, Roraima, Rondônia, Sergipe, Rio Grande do Norte, Mato Grosso, Santa Catarina e Distrito Federal. Já a Bahia obteve 0,26/100.000. Ao comparar a variação entre o número de óbitos por intoxicação entre trabalhadores agropecuários entre os anos de 2001 a 2009, nota-se uma queda de 75% na região Norte, 0% no Nordeste, 59,2% Sudeste, 10,2% Sul e 61,5% Centro-Oeste. Já quanto ao percentual de óbitos, a região nordeste obteve a maior porcentagem (43,8%), seguido pela região Sul (31,2%), Sudeste (17,9%), Centro-Oeste(4,5) e Norte (2,7%).

A situação do Nordeste é preocupante e requer atenção das autoridades sanitárias devido ter sido a única região onde não houve uma diminuição dos casos de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, além da maior proporção de casos registrados nas declarações de óbito e o número de mortes por acidentes do trabalho. Os autores afirmam a existência de duas explicações, sendo elas: “A explicação é que esteja havendo melhoria da qualidade do registro das declarações de óbito, mas não se pode descartar a situação inversa, de crescimento de casos resultante de maior exposição e/ ou condições inseguras no uso de agrotóxicos entre trabalhadores.” (Santana et al., 2009, p. 604)

O trabalho conclui que as experiências bem-sucedidas de prevenção de outros autores presentes na literatura mostram que as mais importantes ações para a redução da mortalidade focalizaram a retirada de comercialização e uso de agrotóxicos, em especial os da Classe I e II, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS). Substituindo-os por outros menos tóxicos e poluentes. Somado a isso, mais efetividade das normas de controle, melhor treinamento dos profissionais de saúde para identificar e tratar casos e realizar a vigilância à saúde. Além da disseminação do conhecimento e de práticas de armazenamento e do manuseio seguro dessas substâncias.

#### **VI.4 ESTUDOS NA POPULAÇÃO CONSUMIDORA**

Com exceção do artigo de Yi et al.(2014), todas as populações estudadas nos artigos selecionados (brasileiros e estrangeiros) eram trabalhadores agrícolas, dos 104 artigos lidos nenhum deles se tratava de estudos de ensaios clínicos ou estudos de coorte ou casos controles na população em geral, que é exposta pela ingestão de alimentos não-orgânicos e água contaminada. Isso mostra outra insuficiência na literatura no quesito de estudos específicos sobre o efeito de agrotóxicos nos consumidores dos alimentos produzidos. Está claro na literatura que o nível de exposição está relacionado aos efeitos tóxicos no organismo, então, qual o limite seguro de consumo desses produtos?

Segundo a ANVISA (2016, p.39) no período de 2013 a 2015 o programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos (PARA) monitorou 25 alimentos, abrangendo as seguintes categorias: cereais/leguminosas, frutas, hortaliças folhosas, hortaliças não folhosas e tubérculos/raízes/bulbos. Das 12.051 amostras analisadas, 2.371 amostras (19,7%) foram consideradas insatisfatórias, sendo que dessas 2.371 amostras, 362 apresentaram resíduos em concentrações acima do Limite Máximo de Resíduos (LMR) e 2.211 amostras apresentaram resíduos de agrotóxicos não autorizados para a cultura.

Dos agrotóxicos de utilização proibida no Brasil que foram encontrados em alimentos pode-se citar os metamidofós (organofosforado amplamente trabalhado nos artigos selecionados desta revisão) cuja utilização está proibida desde 2011. Este agrotóxico foi detectado em concentrações iguais ou superiores a 0,01 mg/kg nas amostras monitoradas de

arroz, feijão, mamão, morango, uva, alface, couve, repolho, abobrinha, pepino, pimentão, tomate, beterraba e cenoura.

A ANVISA (2016, p.105) afirma que o risco à saúde foi considerado aceitável no PARA de 2013, uma vez que não houve a extrapolação da Ingestão Diária Aceitável (IDA) para os agrotóxicos investigados, que consiste na quantidade máxima que, se ingerida diariamente durante toda a vida, parece não oferecer risco à saúde. Uma das justificativas apontadas seria o fato de que na “na maior parte dos casos seria necessário o consumo de vários alimentos contendo uma quantidade de determinado agrotóxico sempre superior aos limites máximos estabelecidos todos os dias durante anos. Os diversos Limites Máximos de Resíduos (LMR) aprovados para um determinado agrotóxico levam em consideração a ingestão diária desses resíduos ao longo da vida. Dessa forma, deve-se considerar que é pouco provável a ocorrência concomitante de todos esses eventos.” (Anvisa,2016, p.105) Contudo, é necessário salientar que a população é exposta a múltiplos agrotóxicos diariamente, e que o raciocínio acima descrito não leva em consideração a possibilidade de efeitos sinérgicos de diferentes agrotóxicos, potencializando as chances intoxicação aguda e crônica pela população. Além disso, não foi levado em consideração outras fontes de fontes de exposição a um agrotóxico, tais como, exposição pela pele e ingestão de outros alimentos não monitorados pelo PARA, como água potável, carnes, leite e ovos.

A ANVISA (2016, p.107) avaliou o risco por a intoxicação aguda, e segundo o programa, foi verificado um potencial de risco agudo em 1,11% do total de amostras monitoradas no período de 2013 a 2015 devido à situações específicas, as quais estão sendo abordadas pela Anvisa para sua devida mitigação. Nesse aspecto, ressalta-se que está em curso a reavaliação do carbofurano, detectado em 73,5% do total de 134 amostras em que se identificou um potencial de risco agudo.

Apesar dos resultados serem aparentemente satisfatórios, é necessário ressaltar que apesar da grande quantidade de agrotóxicos pesquisados nem todos estão incluídos nas avaliações da ANVISA. Pode-se citar os agrotóxicos glifosato e 2,4-D (herbicidas de classe IV e classe I, respectivamente), que são utilizados em culturas como arroz, cana de açúcar, milho, pastagem, soja e trigo. Vale ressaltar que uso dos glifosatos é proibido em diversos países da Europa, mas liberado no Brasil.

O PARA 2013-2015 não avaliou o risco crônico, possivelmente devido à maior complexidade do estudo. Assim, são necessários mais estudos sobre o tema, avaliando

especialmente o risco crônico para a população, ressaltando também a necessidade de verificar se existe associação ou potencialização dos efeitos tóxicos com outras doenças de caráter crônico, como obesidade e câncer.

Essa indispensabilidade deve-se, dentre outros motivos, à transição epidemiológica em curso, que a superintendência de vigilância e Proteção a da Saúde do Estado da Bahia comenta: “Nas últimas décadas, o cenário epidemiológico brasileiro vem se tornando complexo em decorrência da transição demográfica, da forma polarizada da transição epidemiológica e da transição nutricional, levando ao aumento expressivo da doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).” A elevação dos casos de doenças crônicas, no caso câncer, também é comentado pelo INCA (2016, p.25), onde: “A estimativa mundial, realizada em 2012, pelo projeto Globocan/Iarc, apontou que, dos 14 milhões (exceto câncer de pele não melanoma) de casos novos estimados, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nesses mesmos países... A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer.”

Este vínculo entre câncer e agrotóxicos foi investigada por Lerro et al. (2015, p.741), onde eles afirmam a relação entre o uso de inseticidas organofosforados e risco de câncer entre mulheres expostas na agricultura, sendo relatados neoplasias em diferentes locais do corpo, como tireóide, ovário e mama. Os autores afirmam que os organofosforados podem ter propriedades de desregulação endócrina, influenciando na homeostase de hormônios sexuais, provocando alterações nos níveis circulantes dos mesmos no organismo. Assim, influenciaria afetando potencialmente a proliferação celular e aumentando o risco de cânceres relacionados à hormônios.

Outro problema relacionado à população consumidora é apontado por Londres (2011) que comenta a potencial contaminação da população da região da lavoura que não trabalha ou vive da agricultura, mas é contaminada devido a presença de produtos químicos na água e no solo. Londres (2011, p.) também afirma a existência de estudos na literatura mostrando que em aplicações aéreas de agrotóxicos apenas 30% atinge a lavoura, sendo o restante perdido, contaminando o solo e água. Tal afirmação pode ser ratificada pelo que consta no dossiê Abrasco (2012, p32) que cita o Atlas de Saneamento e Saúde do IBGE, lançado em 2011, o qual afirma: “Considerando os municípios que declararam poluição ou contaminação, juntos, o esgoto sanitário, os resíduos de agrotóxicos e a destinação inadequada

do lixo foram relatados como responsáveis por 72% das incidências de poluição na captação em mananciais superficiais, 54% em poços profundos e 60% em poços rasos.”

Ainda segundo o dossiê, outro problema também grave a ser considerado é a ampliação das substâncias químicas permitidas nas normas de potabilidade da água. Desde a primeira norma de potabilidade da água do Brasil, a portaria no 56/1977, para a mais recente, a de no 2.914/2011, houve uma mudança gradativa da permissão da presença de agrotóxicos, produtos químicos inorgânicos e orgânicos na água consumida pela população. A variação foi de 12 tipos de agrotóxicos, de 10 produtos químicos inorgânicos (metais pesados), de nenhum produto químico orgânico (solventes) e de nenhum produto químico secundário da desinfecção domiciliar permitidos na portaria no 56/1977 para 27 tipos de agrotóxicos, de 15 produtos químicos inorgânicos (metais pesados), de 15 produtos químicos orgânicos (solventes), de 07 produtos químicos secundários da desinfecção domiciliar e a permissão para o uso de algicidas nos mananciais e estações de tratamentos na portaria no 2.914/2011. Esta ampliação, segundo os autores, reflete ao longo do tempo a crescente poluição do processo produtivo industrial; do processo agrícola que usa dezenas de agrotóxicos e fertilizantes químicos; e da poluição residencial na desinfecção doméstica. Uma preocupação apontada é esta ampliação poder levar a uma cultura de naturalização e consequente banalização da contaminação.

Portanto, são necessário mais estudos de ensaios clínicos ou estudos de coorte ou casos controles na população em geral para avaliação dos efeitos crônicos à saúde decorrente da contaminação por agrotóxicos. Também pode-se citar ações concretas propostas pelo Dossiê Abrasco (2012, p.56) para o enfrentamento da questão do agrotóxico como um problema de saúde pública, sendo elas:

“Fomentar e apoiar a produção de conhecimentos e a formação técnica/científica sobre a questão dos agrotóxicos em suas diversas dimensões, enfrentando os desafios teórico-metodológicos, facilitando a interdisciplinaridade, a ecologia de saberes e a articulação entre os grupos de pesquisa e com a sociedade; e garantir a adequada abordagem do tema nos diferentes níveis e áreas disciplinares do sistema educacional.”

“Banir os agrotóxicos já proibidos em outros países e que apresentam graves riscos à saúde humana e ao ambiente, prosseguindo para uma reconversão tecnológica a uma agricultura livre de agrotóxicos, transgênicos e fertilizantes químicos. Proibir a introdução de novos tóxicos agrícolas em qualquer concentração, tal como a proposta do CONAMA de

utilização de resíduos industriais contaminados por substâncias perigosas na produção de micronutrientes para a agricultura.”

“Rever os parâmetros de potabilidade da água, regulamentados pela Portaria MS nº 2914/2011 do Ministério da Saúde, no sentido de limitar o número de substâncias químicas aceitáveis (agrotóxicos, solventes e metais) e diminuir os níveis dos seus Valores Máximos Permitidos, assim como realizar a sua vigilância em todo o território nacional.”

“Proibir a pulverização aérea de agrotóxicos, tendo em vista a grande e acelerada expansão desta forma de aplicação de venenos, especialmente em áreas de monocultivos, expondo territórios e populações a doses cada vez maiores de contaminantes com produtos tóxicos gerando agravos à saúde humana e à dos ecossistemas.”

“Fortalecer e ampliar as políticas de aquisição de alimentos produzidos sem agrotóxicos para a alimentação escolar e outros mercados institucionais.

“Fortalecer e ampliar o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA) da ANVISA incluindo alimentos processados, água, carnes, outros alimentos in natura com base em uma estrutura laboratorial de saúde pública regionalizada em todo o país.”

“Considerar para o registro e reavaliação de agrotóxicos evidências: epidemiológicas; de efeito crônicos, incluindo baixas concentrações e a multiexposição; sinais e sintomas clínicos em populações expostas, anatomopatológicas e indicadores preditivos. Estabelecer prazos curtos para a reavaliação de agrotóxicos registrados.”

## VII. CONCLUSÕES

O Brasil é o principal consumidor mundial de agrotóxicos, assim, é importante avaliar os potenciais efeitos nocivos à saúde da população decorrentes do uso fitossanitários aplicados agricultura transgênica, especialmente na soja. Os efeitos tóxicos encontrados nesta revisão foram amplos, sendo eles diversas alterações do aparelho digestivo, neurológico, respiratório, circulatório, dermatológico, renal e reprodutivo, risco de doença cardíaca aumentado, entre outros. Dentre os efeitos sinérgicos entre categorias de agrotóxicos abordados nesta revisão pode-se citar: sudorese, hipersalivação, lacrimejamento, coriza, espasmos e câibras abdominais, náuseas e vômitos, rubor facial, irritação e ardência dos olhos, prurido nasal e dermatite, sendo que estas foram relacionadas à aplicação de piretróides, ftalonitrilas e metamidofós.

Outro problema apontado nesse estudo foi a pouca utilização dos equipamentos de proteção individual nos trabalhadores rurais brasileiros. Este problema se deve principalmente ao desconhecimento dos agravos à saúde que podem surgir com a exposição a longo prazo.

Já quanto ao controle dos agrotóxicos permitidos no Brasil, este é realizado pela ANVISA, podendo-se citar o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA) que consiste em uma ação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), sendo um indicador da ocorrência de resíduos de agrotóxicos em alimentos. Os relatórios do programa têm se constituído em um dos principais indicadores da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos adquiridos no mercado varejista e consumidos pela população. Contudo, foi observado neste trabalho alguns problemas relacionados ao PARA, levantando questionamentos sobre a qualidade da fiscalização dos agrotóxicos no Brasil.

Portanto, é preciso mais estudos especialmente brasileiros voltados principalmente para os efeitos a longo prazo dos agrotóxicos, com enfoque na avaliação individual de cada agroquímico, para um consumo seguro dos alimentos pela população.

## VIII. SUMMARY

### **Title:**

Agrochemicals in transgenic agriculture and its effects on the health of the population: a systematic review of the literature.

**Background:** Agricultural production in Brazil is based on monocultures for export that are intensive in mechanized technologies and in the use of agrochemicals. The country has become the world's leading consumer of pesticides in recent years consuming million tons and is rated as a very promising market. The present study aims to analyze and identify harmful effects on the health of the population due to the use of agrochemicals applied in transgenic agriculture, especially in soybean. **Method:** This is a systematic review of the literature in which articles published in the period between 1998 and 2015 were selected in virtual journals of national and international databases, published in Portuguese, English and Spanish, in databases indexed in the Lilacs, Scielo, PubMed, and VHL. **Results:** A total of 721 studies were found, of which 14 were selected after application of the criteria. Among the main results, the study presents data on the consumption of pesticides and the toxicity of these products with their aggravations and damages to the population, as well as strategies for prevention and health promotion. The main aggravations resulting from chronic intoxication; Idiopathic Parkinson's disease, increased risk of arrhythmias and cancers related to hormones, including breast, thyroid and ovary. **Conclusion:** The pesticides are a problem to be considered in public health. This review indicated a shortage of studies conducted in Brazil, revealing the need for further studies on the subject. The severity of the risks demand and the implementation of direct actions of education and better use of PPE's, awareness of the population on the risks of the use of agrochemicals and stricter laws regarding the use and release and commercialization of agrochemicals.

**Key words:** 1. Agrochemicals. 2. Transgenic. 3. Health.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nodari R, Guerra M. Plantas transgênicas e seus produtos: impactos, riscos e segurança alimentar (Biossegurança de plantas transgênicas). *Revista de Nutrição* 2003; 16:105-116.
2. James C. Global status of commercialized biotech/GM crops: 2010. Ithaca, NY, USA: International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA), 2010.
3. Finucci M. Metodologias utilizadas na avaliação do impacto ambiental para liberação comercial do plantio de transgênicos: uma contribuição ao estado da arte no Brasil. Tese [Doutorado em saúde pública]. Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Saúde Ambiental da USP.2010.
4. Peres F. Saúde, trabalho e ambiente no meio rural brasileiro. *Revista Ciência & Saúde Coletiva* 2009; 14(6):1995-2004.
5. Carvalho D, Moreira J, Peres F. Uso de agrotóxicos na produção de soja do estado do Mato Grosso: um estudo preliminar de riscos ocupacionais e ambientais. *Revista Brasileira Saúde Ocupacional* 2012; 37(125):78-88.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Relatório de Atividades de 2011 e 2012. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Brasil lidera o ranking de consumo de agrotóxicos. Rio de Janeiro,2015.
8. Santana V, Moura M. Nogueira F. Mortalidade por intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos. *Revista de Saúde Pública* 2013; 47(3):598-06.
9. Pelaez V. Albergoni L. Guerra M. Soja transgênica versus soja convencional: uma análise comparativa de custos e benefícios. *Cadernos de Ciência & Tecnologia* 2008; 21:1935-40.
10. Andrade M. Efeitos da exposição ao agrotóxico no sistema auditivo eferente através das emissões otoacústicas transientes com supressão. 2012. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em saúde coletiva]. Instituto de Estudos em Saúde da UFRJ.2012.
11. Pignati W, Oliveira N, Silva A. Vigilância aos agrotóxicos: quantificação do uso e previsão de impactos na saúde-trabalho-ambiente para os municípios brasileiros. *Revista Ciência & Saúde Coletiva* 2014; 19(12): 4669-78
12. Riederer A, Pearson M.C. Comparison of food consumption frequencies among

- NHANES and CPES children: implications for dietary pesticide exposure and risk assessment. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 2010; 20: 602–14.
13. Lebov J, Engel, L.S, Richardson D, Hogan .SL, Sandler D.P, Hoppin, J.A . Pesticide exposure and end-stage renal disease risk among wives of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Research*,143 th ed ,[SI], Elsevier , 2015.
  14. Porto M.F, Soares W.L. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. *Revista Brasileira Saúde Ocupacional* 2012; 37(125):17-31.
  15. Araújo P, Moreira J. Utilização do modelo FPEEEA (OMS) para a análise dos riscos relacionados ao uso de agrotóxicos em atividades agrícolas do Estado do Rio de Janeiro. *Revista Ciência & Saúde Coletiva* 2012; 17:1543-55.
  16. Bortoli G. M, Azevedo M. B, Silva L. B. Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: micronucleus analysis in buccal epithelial cells of soy bean growers. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*,675 th ed . Brasil Elsevier, 2009.
  17. Adad L, Andrade H, Kvitko K. Lehmann M. Cavalcante. Occupational exposure of workers to pesticides: Toxicogenetics and susceptibility gene polymorphisms. *Revista Brasileira de Genética* 2015;38(3): 308-15.
  18. Fritschi L, McLaughlin, J, Sergi C.M, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology* 2015; 16:490-91.
  19. Yi S., Hong J., Ohrr H. Agent Orange exposure and disease prevalence in Korean Vietnam veterans: the Korean veterans health study. *Environmental Research*. 2014; 133:56-65.
  20. Philip J, Landrigan M.D, Benbrook C. GMOs, Herbicides, and Public Health. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(8):693-95.
  21. Lafiura, K, Bielawski D, Posecion N. Ostrea. Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukemia- associated T (8; 21). *Pediatric Blood & Cancer* 2007; 49(5):624-28.
  22. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde: Brasília 2012; 1:13-36.
  23. Ribeiro I, Marin V. A falta de informação sobre os Organismos Geneticamente

Modificados no Brasil. *Revista de Ciência & Saúde Coletiva* 2012;17(2) 359-68.

24. Riederer A, Pearson M. L. C. Comparison of food consumption frequencies among NHANES and CPES children: implications for dietary pesticide exposure and risk assessment. *Jornal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 2010; 20: 602–14.
25. Rigott R, Rocha, M. Uso de agrotóxicos no Brasil e problemas para a saúde pública. *Caderno de Saúde Pública* 2014; 30(7): 1360-1362.
26. Araújo A, Lima J, Moreira J, Jacob S, Soares M, Monteiro M et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo. *Ciência & Saúde Coletiva* 2007;(12): 115-130.
27. Rentería P. R, Chávez C.G, Ascencio R.R, C et al. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Archives of environmental & occupational health* 2012;67(1):22-30.
28. Hung D, Yang H.J, Li Y.F et al. The long-term effects of organophosphates poisoning as a risk factor of CVDs: a nationwide population-based cohort study. *PloS ONE*, 2015; 10(9):1- 15.
29. Yucra S, Gasco M, Rubio J et al. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environmental Health* 2008;7(1):59-69.
30. Hundekari I, Suryakar A, Rathi D. Acute organo-phosphorus pesticide poisoning in North Karnataka, India: oxidative damage, haemoglobin level and total leukocyte. *African Health Sciences* 2013; 13,(1):129-136.
31. Roos A., Zahm S., Cantor K et al. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occupational and Environmental Medicine* 2003;60(9):11-20.
32. Bulgaroni V, Lombardo P., Osimani R.V et al. Environmental pesticide exposure modulates cytokines, arginase and ornithine decarboxylase expression in human placenta. *Reproductive Toxicology* 2013;39:23-32.
33. Safi J, Mourad T, Yassin M. Hematological biomarkers in farm workers exposed to organophosphorus pesticides in the Gaza Strip. *Archives of Environmental & Occupational Health* 2005; 60(5):235-241.
34. Lerro C, Koutross S, Andreotti G et al. Organophosphate insecticide use and cancer

- incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occupational and Environmental Medicine* 2015 October ; 72(10): 736–744.
35. Londres F. Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida. Rio de Janeiro: Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa, 2011.
  36. Soares W, Freitas E, Coutinho J. Trabalho rural e saúde: intoxicações por agrotóxicos no município de Teresópolis. *Revista de Economia e Sociologia Rural* 2005, 43(4):685-701.
  37. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2015.
  38. Trapé A. Z. Efeitos toxicológicos e registro de intoxicações por agrotóxicos. 2011. Disponível em: <http://www.feagri.unicamp.br/tomates/pdfs/eftoxic.pdf>. Acessado em: 15/01/2017
  39. Cosmann N, Drunkler D. Agrotóxicos utilizados nas culturas de milho e soja em Cascavel-PR. *Revista Eletrônica Científica Inovação e Tecnologia*, 2012; 2(6):15-32.
  40. Organização Mundial da Saúde. Public health impact of pesticides used in agriculture. Geneva:1990.
  41. Secretária de Vigilância e Proteção da Saúde epidemiológica. apresentação do plano de enfrentamento de DCNT. Salvador: Secretaria de Saúde do Estado da Bahia;2016.
  42. Narayan S et al. Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *International Journal of Epidemiology*, 2013; 42(5):1476-1485.
  43. Andrei, E. Compêndio de defensivos agrícolas. 7.ed. São Paulo: Andrei, 2005.p1141-1142.
  44. Larini L. Toxicologia dos praguicidas. São Paulo: Editora Manole, 1999. P 230-231.
  45. Asmus C, Ferreira H. Epidemiologia e saúde do trabalhador. In: Medronho R, organizador. *Epidemiologia*. São Paulo: Editora Atheneu; 2002. p. 385-402.
  46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Programa De Análise De Resíduos De Agrotóxicos Em Alimentos Para -Relatório Das Análises De Amostras Monitoradas No Período De 2013 A 2015. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 25 de novembro de 2016.
  47. Carneiro F et al. Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio/Fiocruz; São Paulo: Expressão Popular, 2015.P 56
  48. Junior J.F, Alves M.E, Guerreiro A, S. Intoxicação por organofosforados. A proposito

de 14 casos de Unidade de Cuidados Médicos Especiais.1 ed, Lisboa.ed medicina interna  
.1999.