



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE**

IVÂNGELA RAPHAELA GOUVEIA PRUDENTE

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE CITRICULTORES
EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE BOQUIM
NO ESTADO DE SERGIPE**

**LAGARTO-SE
2018**

**IVANGELA RAPHAELA
GOUVEIA PRUDENTE**

**AValiação DA FUNÇÃO RENAL DE CITRICULTORES EXPOSTOS
A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE BOQUIM NO ESTADO DE
SERGIPE**

2018

IVÂNGELA RAPHAELA GOUVEIA PRUDENTE

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE CITRICULTORES
EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE BOQUIM
NO ESTADO DE SERGIPE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Adriana Gibara Guimarães
Coorientadora: Prof. Dra. Cláudia Cristina Kaiser

**LAGARTO-SE
2018**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CAMPUS DE LAGARTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

P971a Prudente, Ivângela Raphaela Gouveia
Avaliação da função renal de citricultores expostos a agrotóxicos no município de Boquim no estado de Sergipe / Ivângela Raphaela Gouveia Prudente ; orientador Adriana Gibara Guimarães ; coorientador Cláudia Cristina Kaiser. - Lagarto, 2018.
97 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, 2018.

1. Trabalhadores Rurais. 2. Agrotóxicos. 3. Exposição Ocupacional. 4. Função Renal 5. Intoxicação I. Guimarães, Adriana Gibara, Orient. II. Kaiser, Cláudia Cristina, Coorient. III. Título.

CDU 616.61+331:63(813.7)

IVÂNGELA RAPHAELA GOUVEIA PRUDENTE

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE CITRICULTORES
EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NO MUNICÍPIO DE BOQUIM
NO ESTADO DE SERGIPE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Aprovada em: 27/03/2018.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Gibara Guimarães(Presidente)

Membro interno: Prof. Dr. André Sales Barreto

Membro externo: Profa. Dra. Débora dos Santos Tavares

PARECER

*“O conhecimento é orgulhoso por ter aprendido tanto;
sabedoria é humilde por não saber mais”.*
(William Cowper)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer imensamente àqueles que acreditaram em mim, quando tomei a desafiante decisão de encarar um mestrado.

Quero agradecer ao nosso pai celestial, pelo dom da vida, e pela felicidade que habita em mim a cada amanhecer.

Ao meu amado marido, Ygor Prudente, que segurou na minha mão e disse “vá em frente, que estou aqui”, sendo fundamental em todos os momentos, me apoiando e incentivando em todas as horas, sendo compreensivo nas minhas ausências, bem como noites perdidas, para que essa tão sonhada conquista fosse alcançada.

Aos meus queridos e amados filhos, Nanda e Matheus, os presentes de Deus, que me transformou na pessoa que sou hoje, obrigada por compreender muitas vezes de não poder estar presente em momentos importantes para vocês, sem dúvidas esse sacrifício vai valer a pena um dia, prometo!

À minha mãe, Rosângela, pelo incentivo e ajuda que tive durante toda minha formação, acreditando nas minhas escolhas e conquistas, sempre tão solícita, e por todo amor que tem por mim.

Ao meu querido pai, Ivaldo, “*in memoriam*” pelo exemplo de homem que foi, sempre dotado de muita garra e perseverança, deixando um legado brilhante, o qual me inspiro. E por tudo que contribuiu para meu crescimento profissional e pessoal, te amarei eternamente PAI!

À minha sogra, Hortêncina, por toda ajuda que sempre tive durante esse trajeto, sem ela, tudo seria muito mais difícil, agradeço de coração pela segunda mãe, que Deus me presenteou.

À minha orientadora e amiga, Profa. Dra. Adriana Gibara Guimarães, que não tenho palavras para agradecer tudo que fez por mim, que com certeza sem ela, não teria conseguido, por toda paciência, atenção, dedicação e confiança depositada, foi a grande merecedora dessa conquista.

À Nefroclínica, na qual me dediquei e me fez subir degraus para me tornar a profissional que sou hoje, sou muito grata aos sócios, sempre tão compreensivos quando precisei estar ausente em alguns momentos, como também a todos os colaboradores por todo apoio dispensado nesse crescimento.

À clínica Onco Hematos, na qual trabalho atualmente, pela compreensão, apoio, e incentivo profissional que me tem dado.

Aos colegas discentes, que estavam sempre ali na torcida para que tudo desse certo, em especial a minha amiga e companheira Lindaura Prado, pela amizade pura e leal que tem por mim.

Aos docentes do Programa de Pós graduação em Ciências Aplicadas a Saúde (PPGCAS), por toda dedicação dispensada, orientações, dicas e incentivo e cada um com seu potencial e competência, foram multiplicadores de conhecimento para minha formação.

A Prof. Dra. Cláudia Cristina Kaiser, minha coorientadora por toda contribuição, dedicação e atenção, que teve por mim no percurso dessa jornada.

A toda equipe do laboratório, em especial a Danielle Soares da Silva, Bruna Rodrigues Silva Souza e Laranda de Carvalho Nascimento que foram essenciais para o cumprimento desta pesquisa.

Agradeço imensamente a Profa. Dra. Thallita Kelly Rabelo, pelo apoio e toda diferença que fez nas etapas finais desta pesquisa. Ao Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos pelo colaboração nas análises estatísticas.

Aos citricultores do município de Boquim (SE) que aceitaram participar deste estudo, dispensando seu tempo para a execução do mesmo. Sem eles não conseguiríamos concretizar esse trabalho.

Enfim, a todos que de alguma forma ajudaram para a concepção e cumprimento desta dissertação.

Serei eternamente grata!

RESUMO

Avaliação da função renal de citricultores expostos a agrotóxicos no município de Boquim no estado de Sergipe. Ivângela Raphaela Gouveia Prudente, Lagarto-SE, 2018.

A agricultura corresponde a uma das principais fontes de alimentos ao redor do mundo e o aumento da produtividade levou a implementação de máquinas automatizadas e o uso de pesticidas para combater as pragas nas plantações. Em consequência do uso indiscriminado desses produtos químicos, bem como da exposição a eles de forma desprotegida, diversos danos à saúde dos trabalhadores rurais tem sido registrado. Após o contato com o organismo, grande parte dos agrotóxicos é eliminada através dos rins, tornando esse órgão susceptível a alterações fisiológicas. Frente ao exposto, este estudo teve como objetivo avaliar a função renal de citricultores do município de Boquim, no estado de Sergipe. Para tanto, foi realizado um estudo epidemiológico observacional do tipo transversal com 208 trabalhadores da citricultura no município de Boquim. Os participantes do estudo responderam questionários cujos dados contribuíram para a obtenção de informações sociodemográficas, para a avaliação dos riscos ocupacionais e comportamentais, além de informações acerca de sintomas de alterações renais. Foram coletadas amostras de sangue para a avaliação dos marcadores da função renal, como a ureia e creatinina, e posterior determinação da taxa de filtração glomerular. Além disso, foi possível mensurar a butirilcolinesterase (BChE), a fim de determinar a existência de intoxicações por organofosforados. Para complementar os achados, ainda foram coletadas amostras de urina para avaliação da proteinúria. Os dados foram tabulados em planilhas do excel e submetidos à análise estatística utilizando o programa Graphad Prism, sendo considerados significativos os resultados com $p < 0,05$. A amostra foi constituída principalmente por agricultores do sexo masculino (78,8%), pertencentes às classes sociais D e E, analfabetos e residentes predominantemente na área rural. Quanto aos aspectos ocupacionais, a maioria eram trabalhadores/assalariados, com mais de 5 anos em contato com agrotóxicos, com baixa adesão ao uso dos equipamentos de proteção individual. Os agrotóxicos da classe dos organofosforados foram os mais utilizados entre os participantes. As manifestações clínicas sugestivas de alterações da função renal mais relatadas foram nictúria, fadiga e disúria. Através da avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) observou-se que 35,1% dos trabalhadores apresentaram a TFG entre 60,0 – 89,9 ml/min/1,73m², classificados como estágio 2 (Insuficiência Renal Leve), 3,6% entre 45,0 – 59,9 ml/min/1,73m², classificado como estágio 3a (Insuficiência Renal Leve a moderada) e 1,2% com TFG entre 30,0– 44,9ml/min/1,73m², sendo classificados como estágio 3b (Insuficiência Renal Moderada a Severa). A atividade da BChE estava reduzida em 4,1% dos trabalhadores. Foi possível verificar ainda a associação entre a faixa etária e alteração nos níveis de creatinina, BChE e TFG. Além de classe social e BChE, o tempo do último contato com agrotóxicos e proteinúria também foi considerado. Neste estudo foi possível observar uma correlação positiva entre creatinina e ureia, proteinúria e ureia, TFG e butirilcolinesterase, e correlação negativa para TFG e ureia, e TFG e creatinina. Deste modo, os resultados obtidos demonstram a existência de associação entre a exposição aos agrotóxicos e a alteração da função renal, indicando o risco aos quais estes trabalhadores estão expostos. Logo, esse estudo poderá contribuir com o desenvolvimento de estratégias futuras de saúde pública, destinadas a prevenção de agravos em pessoas expostas aos agroquímicos.

Descritores: Trabalhadores Rurais; Agrotóxicos; Exposição Ocupacional; Função Renal; Intoxicação.

ABSTRACT

Evaluation of the renal function of citrus growers exposed to agrochemicals in the city of Boquim in the state of Sergipe. Ivângela Raphaela Gouveia Prudente, Lagarto-SE, 2018.

Agriculture corresponds to one of the main food sources in the world and increasing productivity has led to the implementation of automated machines and the use of pesticides to combat crop pests. As a result of the indiscriminate use of these chemicals and also the unprotected exposure to them, various health damages to rural workers have been recorded. After contact with the organism, most of the pesticides are eliminated through the kidneys, making this organ susceptible to physiological changes. In view of the above, this study aimed to evaluate the renal function of citrus growers in the city of Boquim, in the state of Sergipe. A cross-sectional observational epidemiological study was carried out with 208 citrus growers in the city of Boquim. The study participants answered questionnaires whose data contributed to the collection of sociodemographic information for the evaluation of occupational and behavioral risks, as well as information about symptoms of renal changes. Blood samples were collected for evaluation of renal function markers and subsequent determination of the glomerular filtration rate. In addition, it was possible to measure butyrylcholinesterase (BChE) in order to determine the existence of organophosphate poisoning. To complement the findings, urine samples were still collected for proteinuria. The data were tabulated in Excel spreadsheets and submitted to statistical analysis using the Graphad Prism program. The results were considered significant with $p < 0.05$. The sample consisted mainly of male farmers (78.8%), belonging to social classes D and E, illiterate and residing predominantly in rural areas. Regarding the occupational aspects, the majority were workers / employees, with more than 5 years in contact with pesticides, with low adherence to the use of personal protective equipment. The pesticides of the organophosphorus class were the most used among the participants. The most frequent suggestive clinical manifestations of renal function disorders were nocturia, fatigue, and dysuria. Through the evaluation of the glomerular filtration rate (GFR), it was observed that 35.1% of the workers presented GFR between 60.0-89.9 ml/min/1.73m², classified as Stage 2 (mild Renal Insufficiency), 3.6% between 45.0 - 59.9 ml/min/1.73m², classified as Stage 3a (mild to moderate Renal Failure) and 1.2% with GFR between 30.0 - 44.9ml/min/1.73m², being classified as stage 3b (Moderate to Severe Renal Insufficiency). BChE activity was reduced by 4.1% of workers. It was also possible to verify the association between the age group and alterations in creatinine, BChE and GFR levels. In addition to social class and BChE, the time of the last contact with pesticides and proteinuria was also considered. In this study, it was possible to observe a positive correlation between creatinine and urea, proteinuria and urea, GFR and butyrylcholinesterase, and negative correlation for GFR and urea, and GFR and creatinine. Thus, the results obtained demonstrate the existence of an association between exposure to pesticides and alteration of renal function, indicating the risk to which these workers are exposed. Therefore, this study may contribute to the development of future public health strategies, intended to prevent aggravations in people exposed to agrochemicals.

Descriptors: Rural Workers; Pesticides; Occupational Exposure; Renal Function; Intoxication.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Taxa de crescimento das vendas de agrotóxicos do mercado (mundo x Brasil), ano base 2000.....	27
Figura 2 Representação da população agrícola sem Sergipe, safra 2012.....	28
Figura 3 Estrutura química do organofosforado.....	33
Figura 4 Esquema do mecanismo de ação da enzima Acetilcolinesterase (AChE) nas fendas sináptica.....	34
Figura 5 Localização Geográfica dos Municípios de Sergipe e suas regiões classificadas por cores.....	48
Figura 6 Correlações entre os níveis de creatinina, ureia e taxa de filtração Glomerular (TFG) e proteinúria dos trabalhadores participantes do estudo.....	71
Figura 7 Correlações entre a níveis de creatinina, ureia e taxa de filtração Glomerular (TFG), proteinúria e butirilcolinesterase dos trabalhadores participantes do estudo.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Representação dos principais países produtores de frutas no mundo	21
Tabela 2 Níveis plasmáticos da ureia.....	53
Tabela 3 Níveis plasmáticos da Colinestersase Plasmática.....	55
Tabela 4 Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com as variáveis sociodemográficas e econômicas.....	57
Tabela 5 Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com as variáveis ocupacionais.....	58
Tabela 6 Distribuição absoluta e percentual dos equipamentos de proteção individuais (EPIs) utilizados pelos participantes.....	59
Tabela 7 Relação dos agrotóxicos utilizados pelos citricultores	59
Tabela 8 Distribuição absoluta e percentual das manifestações clínicas sugestivas de alterações renais.....	59
Tabela 9 Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com os marcadores bioquímicos da função renal.....	60
Tabela 10 Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com o estágio de Insuficiência Renal.....	61
Tabela 11 Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com indicadores bioquímicos de intoxicação por agrotóxicos.....	61
Tabela 12 Associação entre os valores de ureia plasmática em relação as variáveis sociodemográficas.....	62
Tabela 13 Associação entre os valores de creatinina plasmática em relação às variáveis sociodemográficas.....	62
Tabela 14 Associação entre os valores proteinúria plasmática em relação as variáveis sociodemográficas.....	63
Tabela 15 Associação entre a taxa de filtração glomerular plasmática em relação as variáveis sociodemográficas.....	64
Tabela 16 Associação entre a determinação da colinesterase plasmática em relação as variáveis sociodemográficas.....	65
Tabela 17 Associação entre os valores da ureia em relação às variáveis ocupacionais.....	66

Tabela 18 Associação entre os valores da creatinina em relação às variáveis ocupacionais.....	67
Tabela 19 Associação entre os valores da proteiunúria em relação às variáveis ocupacionais.....	68
Tabela 20 Associação entre a taxa de filtração glomerular (TFG) em relação as variáveis ocupacionais.....	69
Tabela 21 Associação entre a determinação de colinesterase plasmática em relação às variáveis ocupacionais.....	70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Produção de frutas por Estados Brasileiros (toneladas).....	23
Quadro 2 Classificação dos agrotóxicos quanto aos efeitos à saúde humana.....	30
Quadro 3 Equação Cockcroft & Gault de avaliação da Taxa de Filtração Glomerular (TFG)...	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AchE	Acetilcolinesterase
ACS	Agente Comunitário de Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BchE	Butirilcolinesterase
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CNEFE	Cadastro Nacional de Endereços para Fins Estatísticos
CR	Creatinina
DL₅₀	Dose letal 50%
DERAL	Departamento de Economia Rural
DR	Doença Renal
DRC	Doença Renal Crônica
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EUA	Estados Unidos da América
EDTA	Ácido Etilenodiamina Tetracético
FAO	Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação
IA	Ingredientes Ativos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBMP	Índice Biológico Máximo Permitido
IR	Insuficiência Renal
IRA	Insuficiência Renal Aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LR	Lesão Renal
NR	Norma Regulamentadora
NUPAST	Núcleo de Pesquisa e Atenção à Saúde do Trabalhador
PARA	Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos
PND	Plano Nacional de Desenvolvimento
PRONAF	Programa Nacional de Desenvolvimento da Agricultura Familiar
PSF	Programa de Saúde da Família
OP	Organofosforado

SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1	Desenvolvimento da Agricultura	20
2.2	Citricultura no Brasil	22
2.3	Citricultura em Sergipe	23
2.4	Agrotóxicos.....	24
2.5	Classificação dos Agrotóxicos.....	29
2.6	Compostos Organofosforados (OP).....	32
2.6.1	Butirilcolinesterase.....	35
2.7	Avaliação da Exposição aos Agrotóxicos.....	37
2.8	Impacto dos agrotóxicos sobre a função renal.....	40
2.9	Diagnóstico da Doença Renal (DR).....	42
3	OBJETIVOS.....	45
3.1	Objetivo Geral	45
3.2	Objetivos Específicos	45
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	46
4.1	População Alvo	46
4.2	Critérios de Inclusão	46
4.3	Critérios de Exclusão	47
4.4	Características do local de estudo – Boquim (SE).....	47
4.5	Tipo de estudo.....	48
4.6	Seleção da Amostra	49
4.7	Aspectos Éticos e Biossegurança.....	49
4.8	Organização da Coleta de dados	50
4.8.1	Sistemática de coleta	50
4.9	Exames Laboratoriais	52
4.9.1	Creatinina Plasmática.....	52
4.9.2	Ureia Plasmática.....	53
4.9.3	Taxa de Filtração Glomerular	53
4.9.4	Proteinúria	54
4.9.5	Determinação da atividade da Colinesterase Plasmática	55
4.10	Organização e tabulação dos dados	56
4.11	Análise estatística	56

5 RESULTADOS	57
6 DISCUSSÃO.....	73
7 CONCLUSÃO	80
8 PERSPECTIVAS	81
REFERÊNCIAS.....	82
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO GERAL CITRUS	91
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	94
ANEXO A– PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	95
ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	97

1 INTRODUÇÃO

A agricultura é uma importante atividade econômica em todo o mundo que atravessou diversas mudanças no transcorrer dos anos. Os interesses políticos e econômicos neste setor aumentaram após a Segunda Guerra, o que levou a introdução do processo de mecanização, bem como o uso intenso de fertilizantes e pesticidas sintéticos nas lavouras, a fim de aumentar a produtividade (ROEL, 2016). Deste modo, estes compostos passaram a ser amplamente utilizados para combater bactérias, fungos, ervas daninhas e outros hospedeiros nocivos (VEIGA; MELO, 2016).

No Brasil, a utilização dos agrotóxicos é regulamentada pela Lei Federal nº 7.802 de 1989, a qual estabelece normas que abrangem a fabricação, aplicação e o condicionamento seguro destes produtos. Contudo, Oliveira (2001) destaca que apesar da existência de regimentos para o controle destes venenos em território nacional, o modelo atual de produção agrícola favorece o uso de tais substâncias de forma extensiva e indiscriminada. Assim, o Brasil se destaca como um dos países que mais utiliza agrotóxicos no mundo (MARQUES et al., 2016).

Dentre as várias regiões brasileiras que utilizam os agrotóxicos, Sergipe contribui principalmente nos plantios do citrus, que representa uma atividade econômica importante enquanto fonte de renda, no Estado. Significativa parcela da população agrícola está diretamente envolvida nas plantações citrícolas. Observa-se no referido estado o predomínio da agricultura familiar, marcada pelo uso inadequado destes produtos, possivelmente devido à baixa condição socioeconômica dos agricultores e, conseqüentemente, ao acesso restrito à assistência técnica e tecnológica, bem como à baixa compreensão das informações acerca dos malefícios causados por esses produtos (JANDOTTI, 2016).

De fato, segundo o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA, 2015), as taxas referentes ao consumo de pesticidas no Brasil com o intuito de erradicar as pragas chegaram a aproximadamente 478 mil toneladas em 2012, indicando um crescimento exponencial da utilização destes produtos no agronegócio (MARTINI et al., 2016). Isso se dá em virtude da suscetibilidade que as frutas cítricas apresentam com relação a invasão por pragas (NEVES et al., 2010).

Dentre os praguicidas mais utilizados nestas plantações destacam-se os pertencentes à classe dos organofosforados (OF). Estes compostos apresentam elevada toxicidade e podem causar efeitos danosos também à saúde da população e ao meio ambiente, uma vez que apresentam alta lipossolubilidade, sendo facilmente absorvidos pelo organismo (FARIA, 2009).

Estas substâncias agem no organismo humano inibindo a enzima acetilcolinesterase (AChE), cuja função é hidrolisar a acetilcolina, um importante neurotransmissor do sistema nervoso e neuromuscular. Assim, o acúmulo da substância tóxica pode causar graves danos à saúde, podendo acarretar efeitos letais ao organismo (PARRA et al., 2017).

As intoxicações provocadas pelo uso de agrotóxicos podem apresentar-se de forma aguda ou crônica, a depender da quantidade e da frequência da exposição dos agricultores a estes produtos. Na intoxicação aguda, diversos efeitos aparecem instantaneamente após o contato, com destaque para fraqueza, náuseas, vômitos, convulsões, cefaleias, contrações musculares, dispneia, epistaxe e desmaios. Já na intoxicação crônica, a exposição prolongada a pequenas quantidades de agrotóxico podem acarretar em danos irreversíveis ao ser humano, tais como: paralisias, neoplasias, problemas dermatológicos, efeitos neuronais, alterações genéticas, doenças degenerativas, alterações hepáticas e lesões renais (VINHA et al., 2011).

Após absorvido pelo organismo, a eliminação dos pesticidas acontece com maior frequência através das vias hepática, respiratória, gástrica e renal (GENUIS et al., 2016). Em função da frequência da eliminação pelo sistema renal, é comum a detecção de resíduos dos pesticidas na urina dos agricultores, podendo causar alterações na função dos rins com o passar dos anos (PERON et al., 2003). Essas alterações manifestam-se de formas leves à mais severas, podendo progredir para a Insuficiência Renal (IR), a qual é caracterizada pela perda súbita das funções dos rins. Por esta razão, faz-se necessária a avaliação criteriosa das condições de saúde de agricultores que manejam agrotóxicos, afim de evitar complicações e evolução para a doença renal crônica (LEE et al., 2013).

Desta feita, perante os aspectos supracitados, agricultores em condições similares à descrita tendem a se expor rotineiramente aos agrotóxicos de forma indiscriminada, e muitas vezes desprotegida, colocando-se vulneráveis aos vários riscos que estes venenos podem acarretar a saúde humana (BRASIL, 2006).

Tendo em vista o apresentado, torna-se imprescindível o monitoramento das condições de saúde dos citricultores expostos aos organofosforados, sobretudo no que se refere à função renal. Ademais, a escassez de estudos que correlacionem a exposição de trabalhadores rurais aos organofosforados e o comprometimento da função renal, bem como a recorrência da subnotificação dos casos, são fatores preponderantes para o desenvolvimento de estudos que busquem contribuir medidas corretivas e preventivas. A partir do exposto, este trabalho buscou testar a hipótese de que a exposição ocupacional a agrotóxicos pode levar a alterações renais em citricultores.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Desenvolvimento da Agricultura

Sabe-se que a agricultura, desde os primórdios do seu desenvolvimento, passou por diversas transformações e ainda exhibe mudanças em curso. A atividade agrícola era inicialmente voltada para a sobrevivência daqueles que trabalhavam diretamente nas plantações e que residiam no campo. Durante os processos evolutivos da sociedade, principalmente o vertiginoso crescimento populacional, foi necessário o desenvolvimento do sistema agrícola, de modo que se fez fundamental a implantação de novas formas de cultivo, bem como a drenagem de rios, ações que tinham o intuito de aumentar a produção tornando-a capaz de atender à demanda do novo mercado consumidor (NAVARRO, 2001).

A partir da Segunda Guerra Mundial, principalmente durante os anos 50 do século XX, teve início o interesse das políticas governamentais vigentes quanto ao desenvolvimento de iniciativas no âmbito da sociedade, abrangendo as mais diversas áreas de interesse social. Nesta perspectiva, a agricultura foi certamente um dos setores de produção mais contemplados por esse processo de evolução econômica, pois esta representava uma parcela significativa no aumento da economia mundial (NAVARRO, 2001). As décadas de 60 e 70 foram marcadas por várias inovações no setor rural, como uso de maquinários automatizados, levando a uma nova compreensão da agricultura, que progressivamente constituiu-se hegemônica no mundo todo, não somente no âmbito científico, mas também em todos os sistemas do agronegócio (NAVARRO, 2001).

Na perspectiva da realidade brasileira, todas as mudanças que ocorreram naquele período foram valiosas para as transformações no âmbito rural, pois, aqueles que anteriormente eram intitulados como “pobres do campo”, passaram a ser vistos como agricultores familiares, rotulados como representantes de importante potencial para a economia agrícola do país (WANDERLEY, 2000).

No entanto, na década de 80 a agricultura familiar enfrentou várias dificuldades para seu desenvolvimento, sendo que somente a partir da década de 90, com o apoio sindical, foi possível fortalecer as políticas dos mercados agropecuários, através da criação do Programa Nacional de Fortalecimento da Agricultura Familiar (PRONAF). Este projeto aumentou a capacidade agrícola, melhorando a empregabilidade, e proporcionando melhores salários para os agricultores que, conseqüentemente, atingiram melhor padrão e condições de vida (MATTEI, 2017).

No entanto, as mudanças mais contundentes terem tido início nos anos 50, as transformações agrícolas ficaram mais evidentes somente após os anos 90, devido ao desenvolvimento dos países. Tal fato tornou-se desafiante para os trabalhadores rurais, haja vista a necessidade de compreenderem que, para uma efetiva produtividade, era imprescindível respeitar toda a cadeia produtiva. Ademais, evidenciou-se que a redução da produção, atrelada à menor flexibilidade, favoreceu a especialização das mais diversas áreas de produção agrícola, tais como a avicultura, suinocultura, cafeicultura e fruticultura (ASSAD; ALMEIDA, 2004).

Reforçando a ideia que o Brasil destaca-se na produção frutífera, o Anuário Brasileiro da Fruticultura (2016) traz que o Brasil é considerado o terceiro maior produtor fruticultor do mundo, chegando a produzir cerca de 38.125.000 de toneladas de frutas, ficando atrás somente da China e da Índia, conforme demonstrado na Tabela 1.

Dentre os principais itens da produção agrícola do Brasil, destacam-se o abacaxi, a melancia e o melão, que são classificados como plantios temporários, e a laranja, banana, coco, limão, maçã, mamão, manga e uva, que são consideradas lavouras permanentes (ANUÁRIO BRASILEIRO DA FRUTICULTURA, 2016).

Tabela 1: Representação dos principais países produtores de frutas no mundo (FAO/DERAL, 2014).

PAÍS	ÁREA (ha)	PRODUÇÃO (t)	% PRODUÇÃO
CHINA	15.644.245	250.878.739	30,2
INDIA	7.224.098	89.920.609	10,8
BRASIL	2.367.904	40.171.283	4,8
ESTADOS UNIDOS	1.216.601	28.248.236	3,4
TURQUIA	1.456.354	19.870.281	2,4
ESPANHA	1.560.252	19.337.080	2,3
MÉXICO	1.355.679	19.324.424	2,3
INDONÉSIA	778.090	18.169.387	2,2
IRÃ	1.194.283	17.819.079	2,1
ITALIA	1.175.701	16.626.601	2,0
DEMAIS 196 PAÍSES	29.166.733	310.006.057	37,3
TOTAL	63.139.940	830.371.776	100,0

Fonte: Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação –FAO/Departamento de Economia Rural – DERAL(2014).

Frente aos dados supracitados, é notória a relevância que a fruticultura tem para o cenário socioeconômico do país, tendo em vista os números referentes às exportações, que favorecem o aumento da produção e também do mercado interno. Além disso, o crescimento da produção frutífera contribui ainda para a criação de aproximadamente 5,6 milhões de novos

empregos por ano, representando o percentual de 27% da mão de obra agrícola do Brasil (FACHINELLO et al., 2011).

Cabe salientar que dentre a produção agrícola, a fruticultura corresponde a uma importante parcela da produção nacional, sendo que o plantio de frutas cítricas em diferentes regiões do país se deve, principalmente, à vasta variedade climática do Brasil, além da diversidade dos tipos de solos, com predomínio dos que favorecem o crescimento destas lavouras (LOPES et al., 2011). Assim, acerca da produção citrícola brasileira, esta movimenta cerca de 30,0% de toda produção mundial, seguida pelos Estados Unidos com 17,6% do total mundialmente produzido (BRASIL, 2006).

2.2 Citricultura no Brasil

A palavra *citrus*, em sua raiz semântica, compreende o gênero de plantas da família Rutaceae, cuja origem advém do sudeste tropical e subtropical da Ásia. Dentre as espécies e os milhares de híbridos naturais e cultivados, incluem-se a laranja, o limão, a lima e a tangerina, entre outros (NEVES, 2010). Ainda de acordo com Neves (2010), essas espécies foram difundidas entre as nações em ocorrência das guerras mundiais, haja vista o interesse socioeconômico dos países em iniciar tais cultivos. Deste modo, no ano de 1500, com a descoberta do Brasil, Cristóvão Colombo já portava mudas dos citrinos na expedição, e estas encontraram no país condições favoráveis para vegetar e produzir, tornando o cultivo nas terras brasileiras ainda mais promissor do que nas regiões de origem, fortalecendo a expansão do *citrus* em todo território nacional (NEVES, 2010).

A adaptação às condições de clima e solo do Brasil foi tão favorável à citricultura, que todos os estados do território nacional são considerados produtores de frutas. Porém, salienta-se que em alguns este cultivo se dá mais intensamente, como no Estado de São Paulo (Tabela 2), considerado o maior produtor de laranja do Brasil, com a produção de 12,290 milhões de toneladas no ano de 2014, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (ANUÁRIO BRASILEIRO DA FRUTICULTURA, 2016).

No âmbito internacional, a citricultura brasileira atraiu amplo mercado desde 1960, incentivando também o comércio nacional. Em função da relação positiva entre produção e comercialização, o Brasil passou a ser considerado o maior exportador de suco de laranja concentrado congelado do mundo (LOPES et al., 2011). Além deste produto final, Turra e Ghisi (2011) destacam que também é possível extrair da laranja outros insumos de interesse

comercial, e que podem ser empregados em várias linhas de produção, aumentando os interesses do país no plantio desta fruta.

Vale notabilizar que a comercialização da laranja *in natura* também impulsiona o mercado interno, uma vez que os brasileiros consomem cerca de 30% de toda produção nacional (BRASIL, 2009). O Brasil possui dois representativos polos produtores de laranja, sendo que o de maior destaque contempla o Estado de São Paulo e a região sul do Triângulo Mineiro. Nestas regiões estão concentradas a maiores áreas industriais de sucos de laranja do país. Já o outro polo considerado como importante produtor do fruto, corresponde à região que abrange os Estados de Sergipe e da Bahia (BORGES; COSTA, 2015). Ainda de acordo com o referido autor, apesar de Sergipe ser um estado com menor relevância, quando comparado a São Paulo, ele corresponde ao segundo maior exportador de laranja do Brasil, mesmo possuindo estrutura de cultivo divergente da realizada no estado paulista (Quadro 1).

Quadro 1: Produção de frutas por Estados Brasileiros (toneladas/ano).

OS ESTADOS DAS FRUTAS – Fruit states			
Produção brasileira de frutas por Estado (toneladas)			
ESTADOS	2013	2014	PRINCIPAIS FRUTAS
São Paulo	15.977.390	15.183.288	(laranja 12.290.107)
Bahia	3.814.389	4.058.678	(banana 1.088.647, laranja 1.026.167, mamão 794.565, manga 430.594 e maracujá 381.192)
Rio Grande do Sul	2.356.173	2.399.633	(uva 812.517 e maçã 690.422)
Minas Gerais	2.304.393	2.299.823	(laranja 940.444 e banana 711.397)
Paraná	1.648.424	1.567.181	(laranja 979.682)
Santa Catarina	1.383.267	1.519.070	(banana 701.484 e maçã 633.079)
Pernambuco	933.629	975.010	(banana 396.470, uva 236.179 e manga 218.679)
Pará	861.038	869.703	(banana 588.655)
Espírito Santo	778.700	847.770	(mamão 399.790)
Ceará	796.115	791.593	(banana 452.541)
Sergipe	756.606	734.722	(laranja 614.227)
Subtotal	31.610.124	31.246.471	
Demais estados	2.143.048	2.043.334	
Total	33.753.172	33.289.805	

Fonte: PAM 2014/IBGE

Fonte: Anuário da Fruticultura, 2016/PAM 2014, IBGE.

2.3 Citricultura em Sergipe

O plantio das frutas cítricas no estado de Sergipe e seu início datado em meados da década de 20, sendo que o primeiro local a realizar o cultivo foi município de Boquim. Contudo, o cultivo das frutas passou a abranger áreas adjacentes, ampliando as produções e assumindo importante destaque na economia da região nordeste e do Brasil como um todo (CUENCA; SILVA, 2002). De acordo com dados do IBGE (2013), Sergipe é nacionalmente considerado o 4º produtor de *citrus*, produzindo aproximadamente 840 mil toneladas de frutos,

com destaque para a produção da laranja, cujos números atingem 822 mil toneladas, em território de 56,3 mil hectares.

Segundo Shibata (2012), a prática da citricultura em Sergipe é realizada majoritariamente por produtores familiares, existindo cerca de 100.606 estabelecimentos agropecuários, dos quais 90% correspondem à agricultura familiar, com aproximadamente 225.950 pessoas, cujos números representam 84% da população agrícola do estado. O referido autor pontua que o plantio citrícola em Sergipe estende-se da Região Centro-Sul para o Sul do Estado, num território que faz fronteira com o polo produtor citrícola da Bahia.

A relevância da citricultura sergipana confere ao estado ser responsável por 45,21% de toda produção da região Nordeste, com destaque para os municípios de Arauá, Boquim, Cristinápolis, Estância, Indiaroba, Itaporanga D´Ajuda, Itabaianinha, Lagarto, Pedrinhas, Riachão do Dantas, Salgado, Tomar do Geru, Umbaúba e Santa Luzia do Itanhy, considerados os maiores produtores do polo da citricultura sergipana (IBGE, 2013).

No que tange às espécies, os pomares sergipanos, com raras exceções, faz uso da combinação de laranjeira “Pêra” (*Citrus sinensis*) com o limoeiro “Cravo” (*Citrus limonia*) como porta-enxerto (IBGE, 2013). A laranja é normalmente enxertada em outras espécies *citrus*, para que ocorra a efetiva produção, além de deixar as plantações mais resistentes à pragas. No entanto, embora muitas estratégias tenham sido desenvolvidas para coibir a ocorrência de problemas nas vegetações, ainda se registra o aparecimento de enfermidades que comprometem o resultado final das plantações. Tal fato acaba motivando muitos produtores quanto à utilização de algumas estratégias para erradicar as pragas (SILVA, 2012).

Deste modo, visando minimizar as consequências negativas e os prejuízos nas produções, várias ações combativas passaram a ser desenvolvidas e aplicadas nas plantações, dentre as quais se frisa a aplicação de produtos agroquímicos, que muitas vezes conseguem garantir a redução dos efeitos nocivos que as pragas podem causar nos plantios. (CASER, 2004). Tais produtos recebem diferentes nomenclaturas, como, por exemplo, agrotóxicos, pesticidas ou praguicidas, e costumam ser eficientes no combate e no extermínio das pragas e dos danos por elas causados (SILVA 2012; BORGES, 2015).

2.4 Agrotóxicos

Estima-se que os agrotóxicos começaram a ser utilizados na agricultura por volta dos anos de 1920 do século XX, de modo concomitante com o início de um período temporal

marcado pelas transformações tecnológicas na sociedade, bem como em importantes setores organizacionais, mudando o cenário da agricultura vigente para uma tendência de produção comercial (SILVA, 2004). Contudo, foi durante a Segunda Guerra Mundial que esses produtos tornaram-se mais amplamente difundidos, e sua utilização expandiu-se em diversos países e em diferentes cultivos. Devido a vivência de constantes batalhas, neste período os agrotóxicos eram usados como armas químicas, dentre os quais, os principais compostos eram o Hexaclorociclohexano (HCH) e o Dicloro Difenil Tricloroetano (DDT) (CABRAL, 2012).

Com o fim da Segunda Guerra, mais especificamente a partir da década de 50, os Estados Unidos da América, com o intuito de aprimorar a agricultura e aumentar a produtividade, iniciou um processo de mudança profunda na produção agrícola, nomeada “Revolução Verde”, a qual correspondeu à inserção massiva de agroquímicos e outros produtos industrializados nas plantações, cujos propósitos eram aumentar as produções reduzindo os danos causados pelas pragas (PREZA; AUGUSTO, 2012).

No Brasil, a “Revolução Verde” ocorreu em meados de 1960, sendo mais intensificada a partir da década de 70, mediante o surgimento do Programa Nacional de Defensivos Agrícola (PNDA). Este programa passou a estimular o consumo de agrotóxicos nas plantações, uma vez que facilitava a aquisição de crédito rural aos trabalhadores, obrigando a utilização de um percentual da verba consignada na compra de agrotóxicos (PREZA; AUGUSTO, 2012).

Rangel et al. (2011) salientam que a princípio, os agrotóxicos no Brasil eram empregados nos programas de saúde pública para a eliminação de doenças transmitidas por insetos, acrescido à utilização com o objetivo de solucionar o problema dos trabalhadores rurais contra as pragas que afetavam as lavouras. Assim, ressalta-se que naquele período os agrotóxicos eram considerados benéficos pela população que os utilizavam, sem haver percepção quanto aos danos que os mesmos poderiam causar para o meio ambiente e para a saúde humana (CAMARA, 2017).

Entretanto, o supracitado autor chama atenção para o fato de que somente após vários anos de utilização indiscriminada dos agrotóxicos, foram explicitadas preocupações iniciais acerca dos malefícios que estas substâncias poderiam causar tanto para os agricultores que as utilizavam, quanto para a população que consumia os produtos destas plantações. No entanto, devido aos interesses políticos e econômicos vigentes, apesar de ainda não se ter mensurada a intensidade dos danos causados pelos agrotóxicos, foram desenvolvidas outras classes de substâncias químicas, cada vez mais potentes, cuja finalidade continuava ser a erradicação dos

insetos e ervas daninhas, consideradas os principais fatores de riscos para as plantações e o meio ambiente (CAMARA, 2017).

Ressalta-se que os programas que incentivaram o uso dos pesticidas foram instituídos numa conjuntura permeada por carências estruturais e instabilidades sociais, privilegiando situações nas quais as comunidades rurais ficavam vulneráveis aos riscos que poderiam ser inerentes à utilização dessas substâncias, devido a fatores como a baixa escolaridade dos agricultores e a ausência de treinamentos e orientações acerca do manuseio correto desses agentes químicos (PREZA; AUGUSTO, 2012).

Tornou-se tão intenso o consumo desses produtos e sua utilização nas plantações em terras brasileiras, que no ano de 1987, o país era considerado o quinto maior mercado consumidor de agrotóxicos do mundo, ficando atrás somente dos Estados Unidos, Japão, França e União Soviética (MALASPINA et al., 2011; CARNEIRO, 2012). Tal fato levou o Governo Federal, em 1989, a deferir a lei que regulamentou a utilização dos agrotóxicos no Brasil. Assim, criou-se a Lei nº 7.802, de 11 de Julho de 1989, que normatiza aspectos desde o processo de produção até o destino final desses produtos.

De acordo com Vommaro (2010), esta regulamentação foi consolidada com o objetivo de nortear as agências fiscalizadoras e os órgãos afins acerca da utilização correta dos agrotóxicos, haja vista tratar-se de um produto usado em larga escala na agricultura. Porém, o consumo de agrotóxicos no Brasil continuou aumentando significativamente e, a partir de 2008, o país passou a ser considerado o maior mercado mundial de agrotóxicos, atingindo 86% do consumo dos produtos em toda América Latina (MALASPINA et al., 2011; CARNEIRO, 2012).

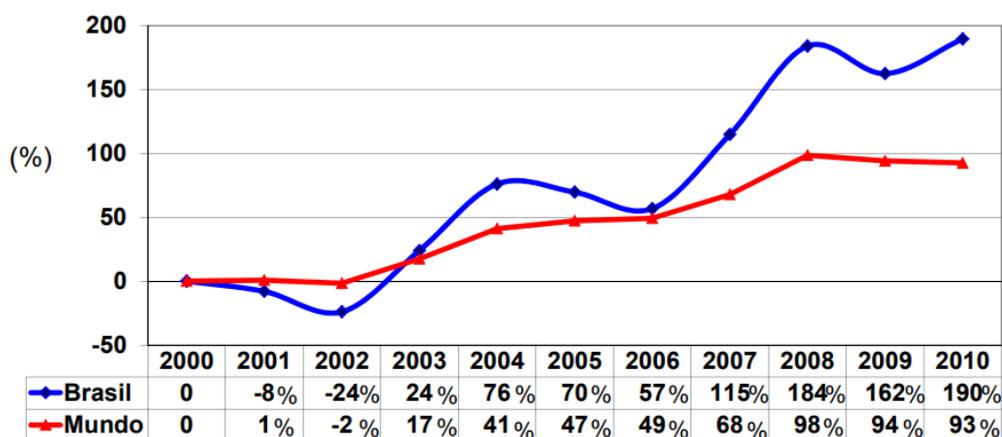
Em termos práticos, a partir da regulamentação de 1989, o termo agrotóxico passou a ser definido como vocábulo para caracterizar produtos provenientes de processos químicos, físicos e/ou biológicos, empregados nos setores de produção e armazenamento agrícola, na pecuária e no meio ambiente, com o objetivo de combater pragas (DUTRA; FERREIRA, 2017). Tomando como base a definição do termo, percebe-se que este faz referência a algo com composição tóxica tanto para o meio ambiente quanto para a saúde humana, sendo que os maiores problemas relativos a eles são decorrentes de sua utilização inadequada (SIQUEIRA, 2016).

Apesar da existência de parâmetros legais e órgãos destinados à fiscalização da compra e uso dos praguicidas no Brasil, o Ministério da Agricultura evidencia ainda haver o consumo clandestino e o manuseio incorreto destes produtos, inclusive com a ocorrência de relatos de

óbitos ocasionados por envenenamento com tais substâncias. Além do contato não intencional da pele com os defensores químicos, Chowdhary et al. (2014) salientam a ocorrência de números preocupantes acerca dos suicídios que ocorrem mundialmente por meio do consumo desses produtos, em função, possivelmente, do fácil acesso para a compra deles.

A este respeito, Friedrich (2013) reforça que como o Brasil começou a impulsionar o mercado internacional devido ao crescimento econômico do país nas atividades agrícolas, tornando-se difícil conter o uso extensivo desses produtos nas plantações. Assim, embora desde sempre existissem órgãos fiscalizadores, este cenário contribuiu para uma maior vulnerabilidade da população a riscos muitas vezes desconhecidos, durante muitos anos, por aqueles que manuseavam estes produtos.

Em estudo realizado no ano de 2012 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os dados mostraram crescimento abrupto no consumo de agrotóxicos no Brasil, demonstrando percentual de 190% contra 93% do mercado mundial (Figura 1). Mediante tais dados, foi possível comprovar a duplicação da quantidade de agrotóxicos utilizada por área plantada nos últimos anos. Neste contexto, destaca-se a citricultura, correspondendo a aproximadamente 4,0% do total de insumos aplicados nas diversas plantações (MALASPINA, 2011).



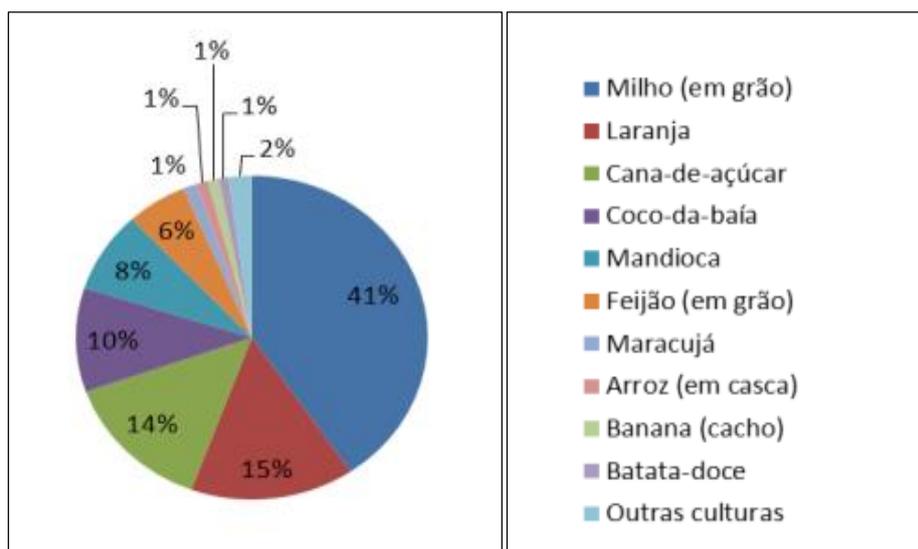
Fonte: Relatório Mercado de Agrotóxicos, ANVISA- UFPR (2012).

Figura1: Taxa de Crescimento das Vendas de agrotóxicos do Mercado (mundo x Brasil), ano base 2000.

No Brasil, há aproximadamente 434 ingredientes ativos e 2.400 formulações de agroquímicos legalmente registrados nos órgãos responsáveis e de fiscalização. Porém, entre

os 50 mais amplamente empregados nos cultivos agrícolas do país, 22 não são permitidos nas plantações da Europa (CARNEIRO, 2012).

No que se refere à utilização de agrotóxicos no estado de Sergipe, *locus* deste estudo, dados apontam crescimento progressivo no consumo dessas substâncias. Essa realidade é justificada por fatores como a elevada produtividade agrícola do estado, cujas principais lavouras estão entre as maiores do país, a citar: milho (41%), laranja (15%), cana-de-açúcar (14%), seguidas do coco da baía, da mandioca e do feijão (Figura 2) (BRASIL, 2012).



Fonte: SIDRA/IBGE, 2012.

Figura 2: Representação da produção agrícola em Sergipe.

A crescente produção de frutas, grãos e hortaliças em diferentes regiões do estado de Sergipe tem sido importante atrativo para o ingresso e a permanência de pessoas no meio agrícola, favorecendo, conseqüentemente, o aumento da população rural no estado. Contudo, tal realidade está diretamente relacionada com o uso intenso de agrotóxicos nas lavouras, visto que estes são designados como insumo necessário para maximizar o desenvolvimento da produção agrícola, justificando a relação entre o aumento significativo do seu uso em áreas produtoras e o crescimento das produções (PERES, 2005).

Perante a referida perspectiva, Araújo (2007) ressalta que a fim de aumentar a produção e evitar perdas das plantações, os trabalhadores agrícolas são condicionados a utilizar os mais variados produtos químicos, almejando obter com as plantações um retorno financeiro significativo. Arelado à falta de conhecimento específico sobre a temática, tais interesses

favorecem o uso indiscriminado dos agrotóxicos, colocando em risco a saúde dos agricultores e do meio ambiente, pois, a aplicação intensiva desses produtos pode acarretar na resistência das pragas aos pesticidas, gerando impactos negativos também para o ecossistema (SANTOS, 2007).

Ainda nesta conjuntura, cabe destacar que alguns produtos utilizados nas plantações possuem efeitos cumulativos e podem permanecer no solo por longos períodos de tempo, chegando a atingir plantações posteriores, e até causar comprometimento do solo e de futuras produções. Logo, é imprescindível o conhecimento e o acompanhamento de todo e qualquer manuseio de agrotóxicos, a fim de prevenir não somente os agravos que podem causar à saúde humana, mas também proteger o meio ambiente natural e a produtividade agrícola presente e futura (BRASIL, 2006).

Deste modo, o aumento vertiginoso do consumo de agrotóxicos torna-se um desafio também para a manutenção da qualidade ambiental, sobretudo quanto aos impactos que essas substâncias causam quando são geradas no meio ambiente natural. Assim, faz-se necessário compreender e difundir conhecimento acerca do fato de que mesmo sendo produzidos para alvos específicos, os agrotóxicos podem ser danosos a qualquer organismo vivo exposto de forma inadequada a eles (IBAMA, 2010).

Por conseguinte, torna-se imprescindível a adoção de medidas que buscam proporcionar maior controle na utilização dos agrotóxicos, de modo que os trabalhadores tenham maior e melhor acesso a orientações e treinamentos referentes ao manuseio desses produtos, bem como o fornecimento regular do Equipamentos de Proteção Individual (EPI). Ademais, perante a existência de inúmeras classes de pesticidas comercializadas no país, é importante ainda que seja feito o controle do uso das substâncias altamente tóxicas, realizando supervisões das populações expostas (CASTRO, 2005).

2.5 Classificação dos Agrotóxicos

Diante da intensa utilização dos agrotóxicos, o mercado rapidamente passou a disponibilizar uma variedade de produtos com as mais diversas características, dentre as quais destacam-se os diferentes teores de toxicidade dessas substâncias, bem como as consequências que podem causar ao organismo humano (ALONZO, 1995).

Assim, Ribas (2010) salienta que os riscos implícitos e explícitos que os agrotóxicos causam para a saúde humana são elementos cruciais para a classificação deles, sendo que os

produtos comercializados no Brasil receberam conceituação específica quanto ao risco de toxicidade, havendo relação da classe toxicológica com a Dose Letal 50% (DL_{50}), que é, conforme o referido autor, comparada com a dosagem suficiente para matar uma pessoa adulta (Quadro 1). De acordo com a classificação, cada produto deve apresentar uma cor específica que os estratifica em quatro classes: Vermelha (classe I – extremamente tóxico); Amarela (classe II – altamente tóxico); Azul (classe III – medianamente tóxico); e Verde (classe IV – pouco tóxico) (ANVISA, 2006), conforme também expresso abaixo no Quadro 2.

Quadro 2: Classificação dos agrotóxicos quanto aos efeitos à saúde humana.

Classe Toxicológica	Toxicidade	DL_{50}	Faixa Colorida	Dose capaz de matar uma pessoa
I	Extremamente tóxico	≤ 5 mg/kg	Vermelho	Uma pitada - Algumas gotas
II	Altamente tóxico	5 - 50 mg/kg	Amarelo	Algumas gotas - 1 colher chá
III	Medianamente tóxico	50 - 500 mg/kg	Azul	1 colher de chá - 2 colher sopa
IV	Pouco Tóxico	500 - 5.000 mg/kg	Verde	2 colher de sopa - 1 copo

Fonte: ANVISA, 2006/OPAS, 1997.

Cabe salientar a relevância da problemática envolvida no consumo destes produtos, a fim de assegurar a proteção e a prevenção da saúde humana, assim como do meio ambiente exposto a esses produtos, contribuindo como maior controle da manipulação dessas substâncias. Assim, a classificação pela indicação de cores, onde cada uma significa um grau de risco, é de fácil compreensão e se torna de entendimento universal (REBELO, 2010).

Além da classificação toxicológica, os agrotóxicos também são classificados quanto aos modos de ação, existindo os herbicidas, que atuam erradicando ervas daninhas; os inseticidas, que agem eliminando insetos, larvas e formigas; os fungicidas, que provocam a morte dos fungos e acaricidas; existindo também a classe dos nematicidas, que agem sobre os microrganismos do solo e os moluscidas, erradicando os moluscos (OLIVEIRA, 2001).

No que se refere ao consumo desses agrotóxicos pelo mercado agrícola no Brasil, dados da Anvisa (2012) destacam os herbicidas como representando 45% do total comercializado, seguidos pelos fungicidas, que correspondem a 14%, tendo na sequência os inseticidas com

12%, e as demais classes somando o total de 29%. Deste modo, têm-se no país o predomínio dos pesticidas que visam combater a presença de ervas daninhas nas diversas plantações.

Os produtos agroquímicos também recebem classificações conforme o potencial de periculosidade, sendo está baseada nas propriedades físico-químicas e na toxicidade que representam para os variados seres vivos presentes na natureza e que podem entrar em contato com eles, considerando a possibilidade de haver o acúmulo dessas substâncias nos tecidos, bem como o deslocamento para o solo, água e ar (SILVA, 2004). A classificação de periculosidade fica assim definida: Classe I – produto altamente perigoso; Classe II – produto muito perigoso; Classe III – produto perigoso; e Classe IV – produto pouco perigoso (ANVISA, 2012).

De acordo com esta classificação, são normalmente analisados os princípios referentes às mutações gênicas, as neoplasias, os problemas fetais, além de promover avaliações acerca da possibilidade desses venenos serem capazes de produzir efeitos deletérios na reprodução dos animais que são culturalmente utilizados para o consumo humano (SILVA, 2005).

No que concerne aos principais produtos químicos utilizados na cultura da laranja, elemento da citricultura mais amplamente cultivado em Boquim, município *lócus* deste estudo, destacam-se o glifosato e seus sais, óleo mineral e vegetal, acefato e carbendazim. Ressaltando-se que o acefato, é proibido na Europa, devido às suspeitas de problemas relacionados à neurotoxicidade, a carcinogenicidade e a comprometimentos reprodutivos (ANVISA, 2012). Após várias análises e avaliações pela Comissão de Reavaliação Toxicológica, ficou estabelecido no Brasil a dose de 0,0012mg/kg de peso corpóreo/dia quanto à ingestão diária aceitável (IDA) do acefato. Porém, foi excluído na monografia deste ingrediente ativo, a aplicação costal e manual, o uso em estufas, utilização doméstica e em alguns tipos de culturas (RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 45, 2013).

A partir desta RDC foi estabelecida a manutenção da utilização do acefato na cultura *citrus*. Porém, a aplicação desta substância deve ser realizada exclusivamente, com o auxílio de equipamentos mecanizados específicos para tal finalidade, capazes de garantir o uso seguro desse produto e o não contato do agricultor com o agrotóxico.

Contudo, apesar da existência de regulamentação para a utilização de tal produto, dados obtidos por meio das avaliações do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), confirmaram a presença de resíduos de agrotóxicos em níveis acima dos permitidos pela legislação, em diversos alimentos, incluindo a laranja (BATISTA et al., 2015). Realidade esta verificada em Sergipe, estado considerado importante produtor de laranja, onde o uso de agrotóxicos acontece em todo os diferentes cultivos (BRASIL, 2012).

Perante o cenário atual, apesar da existência de parâmetros legais para regularizar o comércio e a utilização dos agrotóxicos, ainda existe um impasse de um lado existem as indústrias e os comerciantes divulgando que esses defensivos agrícolas não são prejudiciais à saúde e, do outro lado, os profissionais da saúde, especialistas atentos quanto aos danos que essas substâncias podem causar nos seres humanos e no meio ambiente (BATISTA et al., 2015).

2.6 Compostos Organofosforados (OF)

A classe de agrotóxicos comumente usados na agricultura, são produtos dos compostos organofosforados (OF), sendo este o principal elemento causador de intoxicações na população exposta a estas substâncias. Dessa forma, Carey, Dunn e Gaspari (2013) corroboram ao pontuar que os inseticidas OF são responsáveis por mais de 2/3 das mortes relacionadas às intoxicações no contexto da produção agrícola no mundo, ou seja, estima-se que existam mais de três milhões de casos de intoxicações por inseticidas OF e mais de 250.000 mortes por ano a partir de autointoxicações intencionais, o que representa 30% dos suicídios no mundo.

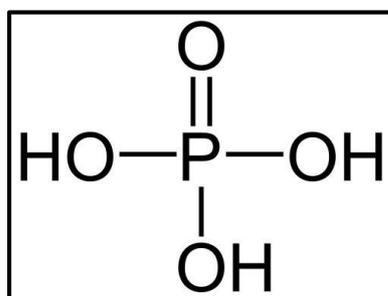
Ademais, os autores supracitados acrescentam que grande parte do acesso a esses produtos ocorre em sociedades agrárias, sendo que a exposição tóxica ocorre tanto por inalação, via transdérmica ou ainda por meio de ingestão. A este respeito, evidenciando a realidade no Brasil, uma das problemáticas enfrentadas no tocante a essa intoxicação refere-se ao baixo índice de notificação, em razão de dar-se na ordem de 1 para 50, ou seja, em 50 casos de intoxicação apenas 1 é notificado às autoridades de Saúde Pública. Este representa um quantitativo muito pequeno diante da gravidade dessa realidade, uma vez que a informação é fundamental para o desenvolvimento de ações pelos agentes públicos (BOMBARDI, 2012).

Conforme Korbes et al. (2010) evidencia, os casos crônicos derivados da exposição a longo prazo a estes compostos, dificilmente são divulgados. A negligência aos cuidados necessários, e o elevado consumo de OP como composto essencial nos defensivos agrícolas, favoreceram o aumento da degradação ambiental e o número crescente de casos de intoxicações, atribuídos ao contato direto (manuseio e aplicação) ou indireto (ingestão de alimentos contaminados) (EDDLESTON et al., 2002).

Os compostos organofosforados foram descobertos com a esterificação do ácido fosfórico, após diversos experimentos e testes realizados por Jean Louis Lassaigne na França, cujo início data o século XIX. Porém, o estudo químico dos seus compostos só veio a ser

explorado em profundidade pelo estudioso G.M. Kosolapoff, no ano de 1949 (SANTOS; DONNICI, 2007).

No tocante ao contexto estrutural, os OF possuem um átomo pentavalente, que o caracteriza pelas ligações bivalentes com o oxigênio ou enxofre, bem como ligações simples com as mais diversas moléculas (Figura 3) (PETRONILHO; FIGUEROA-VILLAR, 2014). Um dos ingredientes ativo no OP é o pirofosfato de tetraetilo (TEPP), que está presente em um dos agrotóxicos mais conhecidos no meio agrícola, o Paration. No entanto, apesar da notoriedade da toxicidade deste, existem mais de 100 diferentes tipos de agrotóxicos cujas composições colocam em risco a população e o ambiente, fazendo desta realidade um problema de saúde pública em vários países (SILVA, 2005).



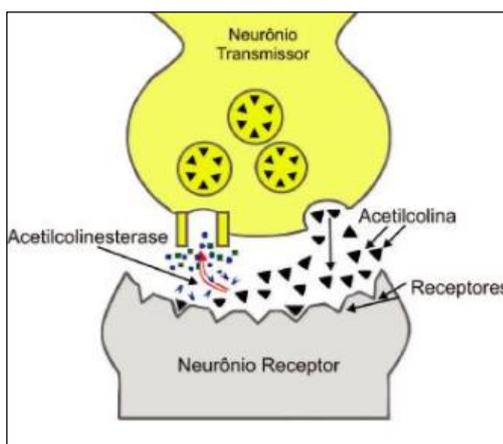
Fonte: Terry (2012).

Figura 3: Estrutura química do organofosforado.

Faz-se relevante salientar que quando esses compostos entram em contato com o organismo, seus produtos de biotransformação são ligeiramente distribuídos por todos os órgãos e tecidos. Assim, quanto mais lipofílicos, maior a capacidade de atingir concentrações significativas no sistema nervoso, bem como nos demais tecidos lipídicos (CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE NITERÓI – RJ, 2000). Eles costumam ter curta resistência no plasma, distribuindo-se de forma rápida e eficaz nos tecidos, sendo que os OP são metabolizados de acordo com o grupo de origem, porém, a maior parte do processo metabólico ocorre no fígado (MOYER et al., 2018).

De acordo com Rubí (1998), após o contato das substâncias dos organofosforados no fígado, as enzimas envolvidas no processo de metabolização, as esterases, as microssomais e as transferases, sofrem transformações químicas e, em função das mutações, aumentam a hidrossolubilidade do composto, para posteriormente facilitar sua excreção que ocorre em âmbito renal.

Os compostos organofosforados correspondem a um grupo de substâncias químicas derivadas dos ácidos fosfórico, fosfônico, fosfonotioico e forotioico, que agem inibindo a acetilcolinesterase (AChE) (SANTOS, 2004). Esta enzima é responsável pela hidrólise da acetilcolina, um importante neurotransmissor do sistema nervoso autônomo, neuromuscular e central, que quando acumulada no organismo pode provocar intoxicações e levar a morte (ROCHA JUNIOR, 2004). A seguir, a Figura 4 ilustra de forma simplificada, como ocorre tal relação entre as substâncias e seus efeitos no organismo.



Fonte: PETRONILHO; FIGUEROA-VILLAR (2014).

Figura 4: Esquema do mecanismo de ação da enzima AChE nas fendas sinápticas.

A enzima AChE, quando catalisa a acetilcolina, condiciona a atividade neuronal colinérgica, logo, quando o OF entra em contato com o organismo impedindo essa reação, a acetilcolina acumula-se no organismo, levando à hiperexcitação, e posterior paralisação das sinapses colinérgicas. Siqueira (2013) explica que isso ocorre porque o sistema colinérgico é composto por neurônios secretores da acetilcolina, além de regiões que expressam receptores muscarínicos e nicotínicos para esse neurotransmissor.

Sendo assim, segundo o supramencionado autor os efeitos do acúmulo da acetilcolina podem persistir por horas, dias ou até meses, a depender do tipo do organofosforado. Além de provocar diversas reações, como a estimulação dos neurônios e dos gânglios autônomos, ainda pode condicionar outros efeitos crônicos ao organismo (SIQUEIRA, 2013).

Deste modo, evidencia-se que os OF levantaram preocupações sobre possíveis conexões entre o seu e vários efeitos e doenças na saúde, como hipertensão, diabetes, acidentes vasculares cerebrais, autismo, doenças de Parkinson e Alzheimer, insuficiência renal e câncer. Além disso,

há evidências que a exposição pré-natal a OF pode estar correlacionada com a diminuição da duração da gestação e os problemas neurológicos que ocorrem em crianças (NICOLOPOULOU-STAMATI, 2016).

Esses efeitos à saúde podem ser identificados por meio da redução da atividade enzimática e ainda sintomas que não estão totalmente esclarecidos. No entanto já existem evidências que os sintomas relacionados a efeitos adversos após a exposição a OF, geralmente ocorre a inibição das enzimas colinesterases eritrocitária e plasmática. Ambas as enzimas apresentam diferenças cinéticas, estruturais e diferentes processos de gênese. A AChE é sintetizada durante a hematopoese, enquanto a BChE é uma enzima produzida no tecido hepático e exportada continuamente para a corrente sanguínea (GOETHEL et al., 2013).

2.6.1 Butirilcolinesterase

É de suma importância elencar o processo histórico acerca de evidências relativas à butirilcolinesterase (BChE). De acordo com Milano et al. (2013), na década de 1930 surgiram os primeiros ensaios sobre a existência da mesma. Por conseguinte, descobriu-se haver duas enzimas com atividade colinesterásica, sendo que uma delas direcionada para o neurotransmissor acetilcolina, a acetilcolinesterase, enquanto a outra catalisava a hidrólise de outros ésteres, denominada BChE.

Ademais, ressalta-se que por muito tempo a BChE foi considerada uma enzima não específica e não essencial para a neurotransmissão. Todavia, estudos recentes evidenciaram outras ações, onde a mesma apresenta funções mais específicas do que aquelas previamente descritas, gerando o interesse de pesquisadores acerca de estudos e investigações sobre a estrutura, distribuição e função dessa enzima (BEN ANES et al., 2017).

Para tanto, a butirilcolinesterase, também conhecida por colinesterase plasmática ou pseudocolinesterase, é uma enzima que está presente no soro, células hematopoiéticas, fígado, coração, endotélio vascular, sinapses colinérgicas e no sistema nervoso central (SNC). Contribuindo com o entendimento quanto a sua conceituação, La DU et al. (1990) afirmam que essa enzima apresenta meia vida plasmática de 12 a 14 dias e está distribuída de forma ampla no organismo humano, sendo encontrada na pele, pâncreas, substância branca do cérebro, coração, músculos lisos e adipócitos.

A BChE pode apresentar-se sob cinco formas moleculares no plasma: C1, um monômero; C2, um monômero ligado à albumina sérica através de uma cisteína; C3, um dímero; C4, um tetrâmero; C5, um tetrâmero ligado a uma proteína desconhecida, provavelmente peptídeos da proteína lamelipodina. O sítio ativo da enzima contém uma tríade catalítica com os aminoácidos histidina, ácido glutâmico e serina, sendo este último essencial para a atividade catalítica. Há também um sítio aniônico formado pelo aminoácido triptofano e um sítio de acilação no qual o grupo acil dos ésteres de colina encaixa-se durante a catálise (GOETHEL et al., 2013).

Apesar da hidrólise do substrato ocorrer na tríade catalítica em ambas as colinesterases, existem algumas diferenças no curso catalítico, como, por exemplo, o maior volume do sítio ativo da BChE, que podem ser importantes na determinação da preferência pelo substrato e da afinidade pelo inibidor. A butirilcolinesterase catalisa a hidrólise de ésteres de colina incluindo butirilcolina, succinilcolina e acetilcolina além de hidrolisar outros ésteres como a cocaína, ácido acetilsalicílico e heroína (KOZIEN; MIKAMI, 1984).

Evidências sugerem que a BChE pode atuar como um regulador de atividade da acetilcolina no sistema nervoso central, uma vez que a inibição dessa enzima aumenta de maneira dose dependente os níveis desse neurotransmissor no cérebro. Na ausência da acetilcolinesterase, a butirilcolinesterase parece substituí-la na manutenção da integridade estrutural e fisiológica do sistema colinérgico. Sabe-se também que a BChE participa da regulação da proliferação e diferenciação neuronal durante o desenvolvimento do SNC (REED et al., 2016).

Desta forma a BChE não é tão específica como a AChE, porém atua como marcador investigado em situações de intoxicação por OP, uma vez que também catalisa a hidrólise da acetilcolina além de outros ésteres. No entanto, é possível encontrar uma pequena proporção da população saudável em que a BChE é ausente no plasma, possivelmente relacionada por uma aberração do genótipo. Esses dados foram reforçados em estudos realizados na Europa, que indicam uma prevalência de 3-4% de deficiência congênita de BChE. Como trata-se de um enzima sintetizada no fígado, sua redução pode sugerir alterações hepatocelular, além de outras manifestações em outros órgãos e tecidos (SANTARPIA, 2013).

2.7 Avaliação da Exposição aos Agrotóxicos

Quando se pensa nos efeitos dos agrotóxicos para a saúde humana, faz-se imprescindível destacar que estes não ficam restritos somente às pessoas que os utilizam nas lavouras, pois, para além disso, a exposição aos agrotóxicos configura-se como importante fator de risco para a saúde da sociedade em geral, sendo que as intoxicações causadas pelo contato com essas substâncias, são consideradas um problema de saúde pública. Rigotto (2014) ressalta que devido a sua estrutura química e a ação prolongada no meio ambiente, os danos que esses produtos acarretam podem ser irreparáveis, resultando em efeitos nocivos para os indivíduos e para o ecossistema.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ocorrem anualmente cerca de três milhões de intoxicações agudas por pesticidas, levando à aproximadamente 220 mil mortes e 750 mil intoxicações crônicas. Dados da Organização Internacional do Trabalho (OIT), apontam que os números de intoxicações agudas e crônicas são maiores nos países em desenvolvimento, onde os casos muitas vezes evoluem para o óbito das pessoas intoxicadas com agrotóxicos (ILO, 2005).

Consoante aos dados supracitados, Friedrich (2013) explicita que a grande ocorrência de intoxicações nos países em desenvolvimento ocorre, principalmente, devido à liberação ou contrabando de alguns tipos de produtos com alto poder de toxicidade, cuja utilização é proibida em países desenvolvidos. Além disso, o autor menciona ainda a maior vulnerabilidade da população desses países, por contadas condições sociais e ambientais nas quais estão inseridas, deixando-as mais expostas aos efeitos maléficos que essas substâncias podem causar.

A contaminação com as substâncias que compõem os agrotóxicos ocorre via ocupacional, ambiental e alimentar, sendo a ocupacional responsável por 80% dos casos de intoxicações (MOREIRA, 2002). O contato laboral com os agrotóxicos pode ocorrer em vários momentos: desde a aquisição até o momento do descarte das embalagens vazias. Contudo, as intoxicações são mais evidentes nos agricultores que manipulam os pesticidas, isto é, nos trabalhadores que ficam constantemente em contato direto com os produtos (MOREIRA, 2002; SOARES et al., 2005).

Para além da exposição ocupacional, os agrotóxicos também podem se propagar nos solos e nas águas de locais adjacentes às plantações, afetando a população que habita no entorno (SANTANA et al., 2013). Mesmo não havendo o contato direto com o produto, esses

venenos, segundo Flores et al. (2004), penetram no organismo principalmente pelas vias dérmica, gástrica e respiratória, sendo que independente da via o produto químico age a nível do sistema nervoso central e imunológico, além de agredirem outros órgãos, tais como o fígado e os rins

Deste modo, o uso ocupacional dessas substâncias representa risco elevado de intoxicação, devido ao alto potencial de exposição a elas através da pele, respiração, ou até mesmo pela ingestão acidental. Quanto às consequências para a saúde humana, Domingues et al. (2004) relatam uma reação com o nível de toxicidade do produto, com as condições ambientais e ao tipo de exposição ocupacional. Dentre os fatores ambientais, a temperatura e a umidade estão bastante relacionadas a algumas propriedades físico-químicas desses produtos, tais como solubilidade, estabilidade, vapor de pressão e reatividade química, que podem inferir na sua absorção, distribuição e modo de ação no organismo (GARCIA, 2005).

Entretanto, mesmo com menor representatividade, há outros fatores que também estão relacionados, inerentes ao aspecto biológico, tais como: idade, sexo, peso, genética, estado de saúde, condições metabólicas e nutricionais. Assim, Garcia (2005) ressalta que a deficiência nutricional de proteína pode potencializar os efeitos tóxicos de várias classes de agrotóxicos, bem como a desidratação pode aumentar a susceptibilidade à intoxicação por inibidores de colinesterases.

A pele é o órgão por onde ocorre o maior número de casos de intoxicações ocupacionais, seguida pela via respiratória. De acordo com Streliz et al. (2014), quando as misturas desses compostos penetram no organismo, seja através da exposição eventual a altas doses, ou através do contato prolongado a doses mais baixas, elas podem resultar em níveis potencialmente perigosos para a saúde. Logo, faz-se obrigatório o uso correto dos equipamentos de proteção individual (EPIs) pelos trabalhadores, visando minimizar os riscos à saúde deles (GONÇALVES et al., 2012).

Desta forma, diante de um quadro de intoxicação por organofosforado poderá ocorrer a inibição irreversível da enzima AChE, levando a uma série de alterações na homeostase. Quando esta inibição ocorre no sítio esterástico (ativo) da enzima, facilitará a ligação covalente do átomo de oxigênio do aminoácido ao átomo de fósforo do OP, este processo acarreta o acúmulo da acetilcolina das junções sinápticas do sistema nervoso periférico e central, manifestando a síndrome colinérgica, caracterizada por superestimulação das estruturas inervadas por fibras colinérgicas tais como o coração, glândulas e músculos lisos (CAVALCANTI et al., 2016).

Cavalcanti et al. (2016) relacionaram alguns sintomas que caracterizam a síndrome colinérgica como miose, salivação, broncorreia, broncoconstrição, fasciculação, fraqueza muscular e convulsões, os quais podem evoluir para um quadro de depressão respiratória. As complicações orgânicas mais graves ocorrem devido a inibição da colinesterase por uma reação de desalquilação do OF ao ligar-se a enzima, resultando em uma ligação de hidrogênio entre o resíduo da enzima e o átomo de oxigênio do OF culminando em uma inibição irreversível.

As intoxicações causadas pela exposição aos agrotóxicos podem ser classificadas como agudas ou crônicas. Considera-se a intoxicação aguda quando os efeitos aparecem logo após o contato, sendo observados sinais evidentes de contaminação, tais como: espasmos musculares, convulsões, náuseas, vômitos, síncope e dispneias. Já os efeitos crônicos são considerados de mais difícil identificação, sendo muitas vezes confundidos com outras patologias não relacionadas ao agente causador, cujos efeitos vão surgir após períodos longos de exposição. Dentre os principais problemas causados pela intoxicação crônica estão as lesões hepáticas, arritmias cardíacas, neuropatias periféricas e lesões renais (PERES et al., 2005).

Muitas destas manifestações clínicas justificam-se pelo fato dos inseticidas da classe dos organofosforados, bem como os carbamatos por atuarem no organismo humano inibindo as enzimas colinesterases. Uma vez que essas enzimas atuam na degradação da acetilcolina, um neurotransmissor responsável pela transmissão dos impulsos no sistema nervoso (central e periférico), sua inibição impede a degradação do excesso de acetilcolina na fenda sináptica, ocasionando um distúrbio chamado de crise colinérgica, caracterizada pelos sintomas observados nos eventos de intoxicação por estes produtos (DAVIES et al., 1980).

Magalhães (2017) acrescenta que além da avaliação dos sinais e sintomas que podem ser mais evidentes nos casos de intoxicações, existem também os marcadores bioquímicos, que possibilitam informações da biotransformação do produto no organismo. O autor explica que esses marcadores podem ser analisados através do material biológico dos seres vivos intoxicados, os quais já foram mencionados anteriormente, e no Brasil são preconizados pela Norma Regulamentadora número 7 (NR 7), a qual dispõe sobre o Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP), como também inclui os valores de referência para a população não exposta.

Magalhães (2017) reforça que esses marcadores podem fornecer subsídios sobre os casos de intoxicações por agrotóxicos, norteando o tipo de intoxicação, se aguda ou crônica. Contudo, a relação entre a exposição crônica, a reduzida atividade enzimática e os sintomas que podem ser resultantes desta interação ainda não estão bem esclarecidos, visto que já foram

relatados alguns efeitos adversos após a exposição a estes compostos. Logo, tais efeitos adversos podem não estar necessariamente ligados a inibição da atividade enzimática (SILVA, 2004).

Apesar da existência de lacunas quanto às consequências nocivas dos agrotóxicos, Silva (2004) enfatiza que estas podem ocorrer em longo prazo e se relacionarem à taxa de regeneração da AChE e a velocidade com que os metabólitos dos agrotóxicos são hidrolisados e eliminados do corpo. Logo, existem situações em que uma exposição crônica aos OP parece não ter relações com sinais de toxicidade, devido ao fato de não causar inibição enzimática significativa. Neste contexto, os sinais de toxicidades são mediados por outros mecanismos como, por exemplo, o stress oxidativo, gerando radicais livres por indução dos OF e, conseqüentemente, a peroxidação lipídica ao invés da inibição das colinesterases (SILVA, 2004).

É nesta perspectiva que Figueiredo (2009) afirma ser necessário compreender que muitos sinais de falta de saúde manifestados por alguns indivíduos podem estar associados a algumas patologias pré-existentes, como cefaleias, náuseas, vômitos e fadiga, entre outros. No entanto, torna-se fundamental a atenção quanto às situações em que se suspeite de intoxicações, principalmente quando se trata de indivíduos expostos aos agrotóxicos, a fim de reduzir os riscos que esses compostos podem causar aos trabalhadores (FIGUEIREDO, 2009).

2.8 Impacto dos agrotóxicos sobre a função renal

A principal forma de eliminação dos agrotóxicos presentes no organismo é através da metabolização hepática, sendo que sua excreção acontece pelo processo de hidrólise na urina. Deste modo, quando ocorre uma exposição significativa a essas substâncias o organismo pode sofrer o comprometimento desses órgãos, como a lesão renal, que ocorre em cerca de 13% dos casos de intoxicações graves por organofosforados (GENUIS, 2016).

As alterações nos rins normalmente provocam necrose tubular, com predomínio nos túbulos proximais, levando a um quadro de Insuficiência Renal Aguda (IRA). No entanto, Castro et al. (2005) explica que a lesão renal tende a ser mais tardia devido à excreção renal ser bifásica, ou seja, caracterizada por uma fase precoce mais rápida e uma fase inoportuna que ocorre lentamente, em função da redistribuição dos agroquímicos no organismo.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), IRA é definida como uma redução abrupta da função dos rins, podendo acontecer no curto intervalo temporal de algumas horas, ou de alguns dias. Tende a ser verificada, inicialmente, uma diminuição da filtração

glomerular, que pode vir acompanhada da redução do volume de urina, conduzindo ao desequilíbrio hidro-eletrolítico e ácido básico (YU, et al., 2007).

Dessa maneira, a depender do grau de comprometimento renal a doença pode evoluir para uma insuficiência renal crônica, definida como uma lesão progressiva no parênquima renal, acompanhada de alterações na Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Essa disfunção, segundo Nogueira (2015), pode acarretar na deficiência dos rins quanto ao desempenho de sua função para a manutenção da composição físico-química, do volume extracelular, do controle hidroeletrólítico, da pressão osmótica e adequação do pH do organismo.

É mediante a citada perspectiva que Kirsztajn et al. (2014) os quais consideram que o indivíduo encontra em estágio crônico da doença renal quando as alterações da TFG perduram por mais de 90 dias, associada às demais implicações características na saúde. Neste sentido, de acordo com as Diretrizes para Avaliação e Manuseio da Doença Renal Crônica na Prática Clínica (KDIGO, 2012), a doença renal deve ser classificada baseando-se na análise da causa, mediante a quantificação da TFG e/ou da albuminúria, além das manifestações clínicas.

Cavari et al. (2013), Ramirez-Rubio et al. (2012) e Sweni et al. (2012) são alguns dos autores responsáveis por estudos de casos que têm reportado a ocorrência de doença renal aguda anúrica em indivíduos expostos, acidentalmente, a organofosforados, sendo a mazela associada à deterioração aguda da função renal, com possível comprometimento e lesões nos túbulos renais. Ainda a este respeito, Hernández e colaboradores (2006) demonstraram, através de uma amostra composta por 106 agricultores, que a exposição aos organofosforados induz às alterações dos níveis de creatinina e fósforo, sugerindo nefrotoxicidade, assim como alterações em enzimas hepáticas, ocasionando algum tipo de citotoxicidade.

Outro estudo amostral realizado por Lee e colaboradores (2015), realizado em Taiwan, demonstrou maior incidência cumulativa da IRA no grupo de pessoas exposto a organofosforados (n=8.924), que no grupo controle (n = 35.691). Os autores deste estudo reportaram a existência de uma possível associação entre a intoxicação por OP e o desenvolvimento subsequente de IRA. De fato, um estudo pré-clínico realizado com ratos, demonstrou que a exposição a organofosforados durante período aproximado de 120 horas é capaz de causar alterações histopatológicas nos glomérulos e túbulos renais, com a diminuição do clearance renal e de enzimas esterases não específicas (DESAI; DESAI, 2008).

Mais recentemente, Lebov et al. (2016) avaliaram a relação entre o uso acumulativo de pesticidas e o risco de desenvolver a doença renal em estado terminal, junto a pessoas nas cidades da Carolina do Norte e Iowa (Estados Unidos). Neste estudo foram avaliadas uma

amostra de 55.580 pessoas, sendo observada a associação entre a doença renal crônica em estado terminal e a exposição crônica, demonstrados mediante o aumento das visitas médicas dos indivíduos expostos, bem como o aumento do risco de desenvolver doença renal.

Deste modo torna-se importante uma avaliação cautelosa para o diagnóstico de intoxicação por OF principalmente o comprometimento da função renal. Além da avaliação da sintomatologia juntamente com uma eficiente anamnese, contudo, cabe uma análise minuciosa dos marcadores específicos da função renal, que se faz importante sua correlação com as enzimas BChE e AChE, as quais deverão se apresentar em valores reduzidos em indivíduos intoxicados (LEBOV et al., 2016).

Ainda de acordo com os autores a redução do teor da colinesterases plasmática (BChE) pode permanecer reduzida por um período de até trinta dias, já o nível reduzido da colinesterase eritrocitária (AChE) se prolonga por um tempo maior, podendo chegar até noventa dias em níveis baixos após o último contato com os fosforados orgânicos.

2.9 Diagnóstico da Doença Renal (DR)

A Doença Renal é caracterizada como uma perda ou deficiência dos rins quanto à realização de suas funções excretora, reguladora e secretora, podendo se desenvolver de forma lenta e progressiva, acarretando várias complicações para todo o organismo. Para que seja feito o diagnóstico, é imprescindível realizar uma avaliação criteriosa dos sinais clínicos, acrescido de exames laboratoriais para a obtenção da sua confirmação (CANHESTRO et al., 2010).

Atualmente a doença renal é considerada um grande problema em termos saúde pública, principalmente devido aos custos direcionados para o tratamento desta enfermidade. Sendo assim, torna-se importante sua detecção e tratamento precoce afim de evitar as consequências que esta doença traz aos indivíduos. Alguns métodos foram desenvolvidos e validados para auxiliar na detecção e determinação do diagnóstico de alterações renais. Estes métodos passaram a ser disseminados mundialmente pela sua especificidade, e sem dúvida propiciaram direcionamento e maior precisão no diagnóstico da doença renal (BUKABAU et al., 2018).

Bukabau e colaboradores (2018) apontam que os melhores indicadores para avaliar a função renal, são as taxas de proteinúria e filtração glomerular. O método ideal para avaliar a TFG é medindo a depuração de um marcador exógeno, como inulina ou iohexol, mas como sua obtenção é cara e demorada, foram propostas variáveis biológica mais simples baseadas na

creatinina sérica e fatores demográficos como idade, altura e sexo. Desta forma as diretrizes disponíveis na nefrologia recomendam o uso de equações baseadas no resultado de tais, como a Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD), a Colaboração Epidemiológica de Doenças Renais Crônica (CKD-EPI) ou Cockcroft-Gault (CG), para estimar a TFG.

As equações supracitadas são utilizadas na prática clínica para medir a TFG e eliminam os possíveis erros causados pela coleta da urina durante 24 horas, pois são ajustadas para as variáveis que interferem na produção de creatinina, como o sexo, idade, peso e etnia. Entretanto ressalta-se que a mensuração da TFG baseada nestas equações utilizam um método de medida da creatinina sérica calibrado e equiparado a uma referência internacional, a qual seja reconhecida pelo *National Institute of Standards and Technology* (NIST), além da conferência pelos laboratórios de análises clínicas na aquisição do reagente (SOARES et al., 2009).

Levey et al., (2011), pontuam que a definição e a classificação da doença renal crônica (DRC) evoluíram ao longo do tempo, mas as diretrizes internacionais atuais definem esta condição como a diminuição da função renal mostrada pelo resultado da TFG inferior a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, complementadas por outros marcadores de danos nos rins, com pelo menos 3 meses de duração, independentemente da causa subjacente.

Sendo essa TFG a somatória das taxas de filtração de cada néfron, logo, ela estima a quantidade de néfrons funcionantes, sendo o resultado desta avaliação de significativa importância, pois, determina os impactos que uma doença pode causar na função renal. Deste modo, essa taxa é expressa em ml/min/1,73m^2 , e classifica a doença renal em estágios, os quais são determinados pela variância da TFG (KIRSZTAJN, 2014).

Como mencionando anteriormente, além da TFG, a avaliação da proteinúria pode complementar a verificação e confirmar o diagnóstico de doença renal. De acordo com Riella (2003), durante o dia são normalmente filtrados 180 litros de plasma pelos glomérulos, contendo 70 gramas de proteína. Todavia, devido ao mecanismo de reabsorção tubular, menos de 150 mg de proteína aparecem por dia na urina, pois, de modo geral, as proteínas que aparecem na urina são de baixo peso molecular e não conferem alterações.

Nesta perspectiva, Riella (2003) destaca que alguns exames laboratoriais, como a ureia e a proteinúria, podem apresentar resultados que são sugestivos acerca do comprometimento renal. Assim, para avaliar a presença de comprometimento renal, se faz necessário exames complementares devem ser realizados para agregação de resultados comprobatórios da existência de doença.

Os resultados aceitáveis de proteinúria, conferem valor de albumina inferior a 30 mg/dia, podendo também considerar como estando no padrão de normalidade, valores inferiores a 15 mg/dL. Cabe salientar que diversas situações podem causar o aumento da proteinúria, como por exemplo doenças cardiovasculares de maneira geral, gestantes em eclampsia, entre outros, sendo assim, é fundamental uma cuidadosa avaliação para diferenciar algumas situações as quais podem contribuir para sua elevação sem que, no entanto, represente uma lesão renal. Logo, esse exame ajuda na confirmação do diagnóstico de DR, mas, com a ressalva de que se for realizado de forma isolada, seu resultado não é fidedigno para confirmar um diagnóstico de lesão (RIELLA, 2003).

Publicada no ano de 2012, a última atualização das Diretrizes sobre a Doença Renal (DR), trouxe a descrição de uma nova estratégia com a finalidade de classificar o risco para o prognóstico da DR, tomando como base os resultados da TFG e da albuminúria. Conforme a descrição proposta nesta avaliação de risco torna-se possível avaliar quais as chances de um paciente perder a função renal, e até mesmo necessitar de tratamento renal substitutivo (KIRSZTAJN, 2014).

Diante do exposto acerca das evidências científicas a respeito da relação entre substâncias presentes em alguns agrotóxicos e possíveis problemas no sistema renal, e tendo como base a temática em foco deste estudo, é possível inferir que a realidade rural, marcada pela falta de estrutura, tende a desfavorecer a detecção precoce de intoxicação por pesticidas nos agricultores. Deste modo, tem-se também como consequência o favorecimento do aumento nos riscos de agravos à saúde, sobretudo no que se refere à função renal, por ser o rim o principal órgão de excreção destes compostos.

Nestes contextos, este estudo teve como foco avaliar a função renal de citricultores da cidade de Boquim, município do Estado de Sergipe, expostos a agrotóxicos, tencionando identificar os riscos aos quais esta população está exposta, além de fornecer evidências que apontem a necessidade de intervenções efetivas para minimizar os danos associados à exposição a esses produtos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a função renal dos trabalhadores rurais expostos ao uso de agrotóxicos nas plantações da laranja no município de Boquim no Estado de Sergipe.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever a frequência de variáveis sociodemográficas e econômicas e de exposição ocupacional e comportamental a agrotóxicos;
- Analisar a butirilcolinesterase, como um indicador biológico de intoxicação por organofosforado nos trabalhadores rurais;
- Analisar a ureia, creatinina, proteinúria e a taxa de filtração glomerular como marcadores renais;
- Associar a atividade da colinesterase plasmática com as variáveis sociodemográficas e as variáveis ocupacionais;
Associar os marcadores renais com as variáveis sociodemográficas e as variáveis ocupacionais;
- Associar a taxa de filtração glomerular com as variáveis sociodemográficas e as variáveis de exposição.
- Correlacionar os parâmetros bioquímicos da função renal e de intoxicação com a taxa de filtração glomerular.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Esta pesquisa compreende um seguimento do projeto “Análise de indicadores de saúde e marcadores de riscos à exposição a agrotóxicos nos trabalhadores das lavouras da laranja nas regiões de maior produção do Estado de Sergipe”, iniciado no ano de 2013 pelo Núcleo de Pesquisa e Atenção à Saúde do Trabalhador (NUPAST). Participaram do projeto membros do corpo docente e discentes de cursos de graduação e de pós-graduação da Universidade Federal de Sergipe (UFS), tanto do campus de Lagarto como de São Cristóvão. Além destes, ressalta-se também a importância da participação de voluntários e de alguns órgãos da iniciativa pública e privada, que contribuíram com a efetiva execução.

O referido projeto, também intitulado de “guarda-chuva”, trata-se de uma iniciativa que visa o cumprimento da indissociabilidade no ensino superior, entre os pilares do conhecimento: Ensino-Pesquisa-Extensão, desenvolvendo ações que contemplam os três eixos de aprendizagem.

Para a execução das proposituras deste estudo, foram estabelecidos critérios de avaliação de marcadores da função renal e da possível intoxicação por agrotóxicos dos citricultores que compuseram a amostragem. Também foi traçado o perfil socioeconômico e epidemiológico destes trabalhadores que, em maior ou menor grau, afirmaram a ocorrência da exposição aos agrotóxicos.

4.1 População Alvo

A população que compôs este estudo foi formada por trabalhadores rurais que atuam na citricultura do município de Boquim, localizado na Região Sul do Estado de Sergipe.

4.2 Critérios de inclusão

No que se refere aos critérios para a participação neste estudo, foram estabelecidos os seguintes:

- Serem agricultores com idade superior a 18 anos e atuarem no cultivo da laranja no município de Boquim, em Sergipe;
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE referente à pesquisa (Apêndice B).

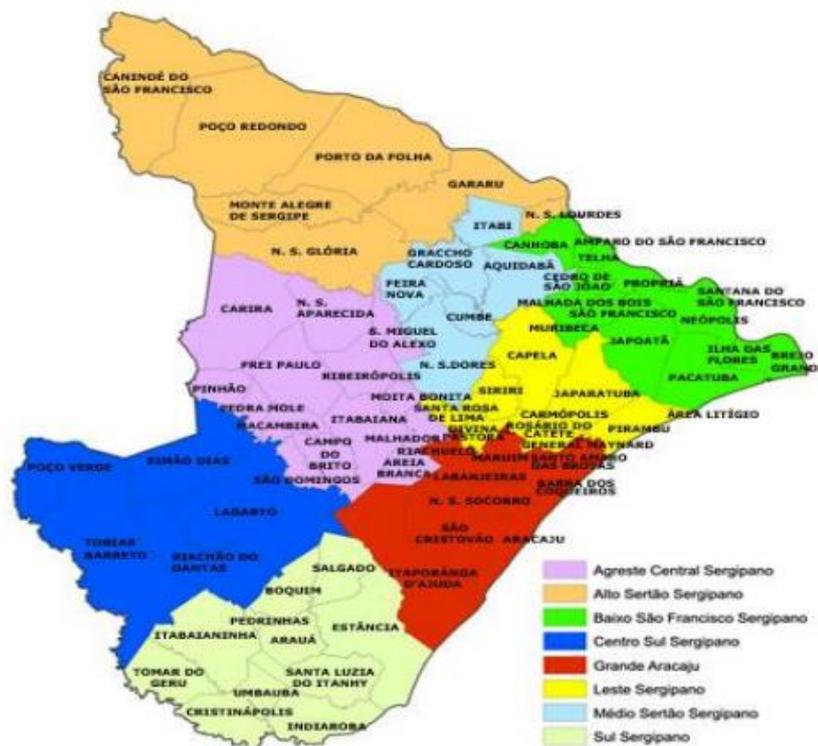
4.3 Critérios de Exclusão

Também foram estabelecidos critérios para a exclusão de possíveis participantes do estudo, sendo desconsiderados os citricultores que apresentaram as seguintes condições: portador de doença renal crônica; portador de diabetes mellitus; e portadores de problemas renais pré-existent.

4.4 Características do local de estudo – Boquim (SE)

Sergipe é um estado do Nordeste Brasileiro que contém aproximadamente 100.606 estabelecimentos agropecuários, sendo que destes, 90% compreendem a agricultura familiar, correspondendo a percentual representativo de pessoas dedicadas a agricultura nesta região (Censo Agropecuário do IBGE,2006). Dentre as várias plantações existentes em Sergipe, o estado se destaca pelo plantio da laranja, importante para a economia não somente dos municípios onde ele acontece, mas para o estado como um todo.

Tendo em vista o foco da análise deste estudo na citricultura, o presente estudo foi realizado na cidade de Boquim, localizada na Região Sul Sergipana, com uma área terrestre de 205,9 km², ficando a 82 Km da Capital do Estado, Aracaju, tendo as seguintes coordenadas geográficas: latitude: S: 11°24'40" e longitude: W:37°45'09". Abaixo, a Figura 5 ilustra o mapa do Estado de Sergipe, com a delimitação das áreas dos municípios, demonstrando a região em que se encontra a cidade de Boquim.



Fonte: (IBGE, 2010).

Figura 5: Localização Geográfica dos Municípios de Sergipe e suas regiões classificadas por cores.

De acordo com informações do IBGE (2010), a cidade de Boquim possuía a época, 25.533 habitantes, sendo que destes, 9.539 correspondem à população rural, o que representa 37,3% do total da população do município, que possui 1.839 propriedades rurais registradas no Cadastro Nacional de Endereços para Fins Estatísticos (CNEFE), com área total de 15.834 hectares, sendo que 91,4% destes são classificados como voltados para a agricultura familiar. (IBGE, 2010). A Secretaria de Agricultura de Boquim estima que cada propriedade rural do município tenha, em média, 3,5 pessoas na condição de trabalhadores rurais.

4.5 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional analítico do tipo transversal, que avaliou a função renal de citricultores da cidade de Boquim, no Estado de Sergipe, expostos ocupacionalmente a agrotóxicos.

4.6 Seleção da amostra

A amostra deste estudo foi composta por 208 trabalhadores envolvidos na cultura da laranja no município de Boquim, localizado na Região Sul no Estado de Sergipe, e que atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos previamente neste estudo. Foi considerando o erro tolerável de 5% (95% de confiança), como critério para a composição de uma amostra representativa.

Os participantes foram selecionados de forma randomizada através do Cadastro Nacional de Endereços para Fins Estatísticos (CNEFE) e da Declaração de aptidão do Programa Nacional de Fortalecimento da Agricultura Familiar (PRONAF).

Após a confirmação do grupo amostral, a coleta dos dados teve início após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (ANEXO 1).

4.7 Aspectos Éticos e Biossegurança

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, identificado sob o número CAAE: 12988313.6.0000.5546. Para a realização da entrevista, cada trabalhador assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, para somente após este procedimento dar seguimento à coleta de dados com eles. Ressalta-se que foi respeitado o sigilo de todos participantes da pesquisa, em relação à identidade.

De acordo com a RESOLUÇÃO 466/2012, toda pesquisa realizada com foco em seres humanos envolve risco com tipos e gradações variadas, havendo a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano. Contudo, na execução deste estudo, os riscos não superaram os benefícios do desenvolvimento da pesquisa, o que o tornou eticamente exequível.

Os materiais biológicos coletados dos trabalhadores foram acondicionados em local apropriado e seguro, garantido a estabilidade das amostras. Foram seguidos os protocolos de identificação, com a utilização dos códigos de controle correspondentes a cada indivíduo. À posteriori, o arquivamento de todos os dados coletados ficou em local restrito, de acesso apenas para os envolvidos no estudo.

4.8 Organização da Coleta de dados

Para a operacionalização do procedimento de coleta dos dados necessários, houve apoio municipal da prefeitura e das secretarias envolvidas (Saúde e Agricultura), as quais mobilizaram os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) dos Programas de Saúde da Família (PSF), e também disponibilizaram os locais para a execução das coletas.

A organização para o procedimento da coleta dos materiais biológicos era conduzida com antecedência, respeitando um cronograma previamente elaborado e validado pelos envolvidos na pesquisa. Para os agricultores selecionados, foi estabelecido um fluxo realizado pelos ACS, consistindo na apresentação da relevância da pesquisa, e também no questionamento sobre o interesse em participar da mesma. Havendo sinalização positiva quanto ao desejo de participar, eram fornecidos ao trabalhador as datas e horários em que seriam realizados os procedimentos.

As coletas ocorreram majoritariamente aos sábados, visando a presença de maior número de voluntário se de trabalhadores, bem como o favorecimento da disponibilidade das unidades básicas de saúde, locais cedidos para a realização de tal procedimento.

4.8.1 Sistemática de coleta

Visando a organização da coleta de dados necessários para o estudo, os integrantes envolvidos compareciam nos locais disponibilizados em datas e horários previamente programados, conforme escala em quatro setores que receberam o nome de estações, sendo estabelecidas as seguintes estações:

Estação I: Destinada a aplicação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

Estação II: Destinada a entrevista para determinação do perfil de risco;

Estação III: Destinada a coleta de material biológico (sangue e urina);

Estação IV: Destinada a avaliação clínica.

Nos locais destinados à coleta das informações eram fornecidas senhas aos participantes, que seguiam para a primeira estação, onde recebiam as orientações sobre todas as etapas a serem cumpridas. Também eram esclarecidos os riscos e os benefícios da pesquisa,

assim como o livre arbítrio de todos quanto à participação ou não. Com a aceitação do trabalhador, o mesmo assinava o TCLE e era direcionado para a estação seguinte.

Na segunda estação, que compreendia a realização das entrevistas, os participantes respondiam o questionário geral do Projeto Citrus, com perguntas que envolviam aspectos demográficos e socioeconômicos, relacionadas com as atividades de trabalho e o envolvimento deles com a utilização de agrotóxico, bem como o levantamento das manifestações clínicas sugestivas de alterações da função renal e condições ocupacionais.

Na terceira estação era realizada a coleta dos materiais biológicos (sangue e urina), em um procedimento no qual participavam colaboradores da pesquisa devidamente habilitados para sua realização. Todas as amostras de sangue foram coletadas com o sujeito em jejum de aproximadamente 8 horas. A técnica utilizada foi a coleta a vácuo, por meio de acesso venoso periférico, utilizando materiais estéreis e devidamente identificados. Foi coletada uma (01) amostra de sangue de cada participante, contendo aproximadamente 4 ml, a qual era colocada em um tubo tipo *vacunteiner* para a obtenção dos marcadores bioquímicos da função renal, ureia e creatinina, assim como para dosagem da butirilcolinesterase.

Para realizar a coleta, os voluntários acomodavam os participantes em poltronas e avaliavam a rede venosa. O sangue foi preferencialmente coletado na região ante cubital do membro superior, por possuir rede venosa mais calibrosa e palpável. Nos casos limitantes, ou nos quais era inviável a realização nessa área, foram feitas punções em outros locais do membro.

Para coleta de urina, foram fornecidos aos participantes coletores e orientados a dirigir-se ao banheiro a fim do mesmo coletar a amostra da urina, e após entregar ao responsável pelo seu condicionamento.

Todas as amostras coletadas foram acondicionadas e transportadas para o laboratório da Universidade Federal de Sergipe, campus Lagarto, afim de serem processadas e analisadas. Ao fim da coleta, os participantes eram orientados a dirigir-se à copa da unidade, onde era ofertado um lanche.

Numa data posterior a coleta do material biológico (sangue e urina), os agricultores eram novamente recrutados para comparecer aos locais, a fim de receberem os resultados dos exames laboratoriais. Daí então, os mesmos eram direcionados para a quarta estação, a qual para àqueles que apresentaram alterações nos exames laboratoriais, eram avaliados pelo médico responsável. Neste atendimento recebiam as devidas orientações adequadas como eram direcionados para

um acompanhamento através do Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST) e da Secretária Municipal de Saúde de Boquim (SMS).

4.9 Exames Laboratoriais

Para a triagem inicial da função renal, cuja finalidade foi avaliar possíveis indícios de lesão renal nos trabalhadores rurais expostos aos pesticidas, utilizou-se a análise bioquímica de material biológico (sangue e urina).

4.9.1 Creatinina Plasmática

A creatinina é resultado do metabolismo da creatina com a fosfocreatina muscular. (RIELLA, 2003). O método para a realização dos valores séricos da creatinina é o colorimétrico. A técnica consiste na reação da creatinina com o ácido pícrico, formando um complexo amarelo-avermelhado, cujo processo favorece a formação do complexo corado creatinina-picrato.

Quando ocorre a adição do agente ácido, o pH é diminuído e a cor da creatinina é desfeita. Por diferença no pH ácido, é possível que o aparelho faça a leitura do valor real da creatinina. Os níveis séricos de referência para a creatinina variam em relação ao sexo, logo, no homem apresenta valores de 0,8 a 1,3 mg/100ml e na mulher de 0,6 a 1,0 mg/100ml, sendo considerados resultados comparativos baseados na população sadia (RIELLA,2003).

Os exames resultantes das coletas biológicas com os participantes foram processados em fotômetros com cubetas termostatizadoras e analisador automático. Os reagentes utilizados foram os de hidróxido de sódio 200 mmol/L, ácido Pícrico, o padrão - 4,0 mg/dL e o ferricianeto, o kit utilizado foi da Labtest para Creatinina K. Tal ferramenta, tem o objetivo de determinar quantitativamente a creatinina em amostra de soro, plasma, urina e líquido amniótico por reação cinética de dois pontos, onde ocorre a triplicação semiautomática e automática (BULA DO KIT LABTEST).

4.9.2 Ureia Plasmática

A ureia é produto do metabolismo do nitrogênio, cuja concentração plasmática tida como resultante depende de alguns fatores, tais como a ingesta calórica e proteica do indivíduo, o catabolismo proteico aumentado, infecção, uso de alguns medicamentos, dentre outros. (RIELLA, 2003).

O método utilizado para determinar a ureia é o teste enzimático colorimétrico, no qual a mesma é hidrolisada a íons de amônio e CO₂, através da urease. Então em pH alcalino e na presença do salicilato e do hipoclorito de sódio, ocorre a formação de um composto esverdeado, derivado da amônia, cuja intensidade de cor é diretamente proporcional à concentração da ureia que será obtida como resultado. A tabela 3 apresentada a seguir, mostra a correlação estabelecida entre a idade e os níveis plasmáticos de ureia, conforme os valores de referência do Kit de Labtest.

Para processar as amostras, elas eram utilizadas em banho-maria, tencionando deixa-las na temperatura de 37° C, e em fotômetros. Os reagentes utilizados foram os urease tampão, oxidante e padrão. O kit Labtest teste se baseia na formação de um complexo pela reação entre o vermelho de pirogalol e o molibdato de sódio que, quando combinado com a proteína presente na amostra, em meio ácido, desenvolve um cromóforo de cor azul.

Tabela 2: Níveis plasmáticos da ureia.

Idade	Níveis plasmáticos de ureia*
1 dia – 12 meses	2 – 34 mg/dL
1 – 13 anos	8 – 36 mg/ dL
Adultos	15 – 45 mg/dL

*Valores de referência Kit da Labtest.

4.9.3 Taxa de Filtração Glomerular

É necessária a compreensão de que as principais substâncias excretadas pelos rins por meio da filtração glomerular são a ureia e creatinina, logo, a concentração destes elementos na urina depende da filtração glomerular. A determinação da TFG é possível mediante a avaliação

da concentração plasmática e da capacidade de *clearence* (depuração) dessas substâncias (RIELLA, 2003).

Por esta razão, após o resultado da creatinina sérica, que é o marcador do soro considerado padrão para detectar a Lesão Renal (LR), e de informações complementares como idade, sexo, peso e raça, foi possível calcular a taxa de filtração glomerular, utilizando equações empregadas na prática clínica para diagnosticar a doença renal (RIELLA, 2003).

Uma equação empregada neste estudo para determinar a TFG foi a de Cockcroft & Gault, conforme mostrada no Quadro 3, e que emprega como parâmetro bioquímico os níveis séricos de creatinina. Salienta-se que esta fórmula considera a idade, o sexo e o peso corporal dos indivíduos.

<p>Fórmula <i>Cockcroft & Gault</i> *</p> <p>Clearance de Creatinina (Cr) (ml/min) = (140-idade) x Peso / (72 x Cr)</p> <p>Sexo feminino = clearance x 0,85</p> <p>Idade: anos; peso: kg; Cr plasmática: mg/dL</p> <p>*Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), 2011.</p>

Fonte:Elaborado pela autora (2018).

Quadro 3: Equação Cockcroft & Gault de avaliação da Taxa de Filtração Glomerular (TFG).

4.9.4 Proteinúria

A proteinúria é a perda exacerbada de proteína pela urina, especialmente a albumina. Esta é uma proteína presente no plasma sanguíneo, fabricada pelo fígado, resultante do metabolismo de alimentos proteicos, como carnes, ovos, leites e seus derivados. Ela é de extrema importância na manutenção da circulação normal dos líquidos dentro dos vasos, e também, na conservação do estado nutricional (Riella, 2003).

Sendo assim a pesquisa da albuminúria é considerada um dos principais componentes das proteínas urinárias, presente em grande parte das doenças renais. A proteinúria normalmente

não causa sintomas, porém sua presença pode ser um sinal de lesão renal precoce e indica maiores chances de desenvolver insuficiência renal crônica (Riella, 2003).

A avaliação quantitativa da proteinúria se dá através da amostra de urina e para medi-la, o método utilizado foi o vermelho de pirogalol, a partir da amostra urinária, considerando-se normais os valores entre 1 a 15 mg/dL. Este método reage com o molibdato de sódio formando um complexo que, quando combinado com a proteína em meio ácido desenvolve um cromóforo de cor azul, com o máximo de absorção em 600nm, sendo a absorbância resultante diretamente proporcional à concentração de proteína na amostra.

Para processar as amostras foram utilizado o kit da Labtest Sensiprot sendo necessário os seguintes materiais: banho-maria, tencionando deixa-las na temperatura de 37° C, e fotômetros capaz de medir a absorbância. Assim como pipetas para quantificar as amostras e os reagentes, se fez necessário um cronômetro para avaliar o tempo de execução do exame.

4.9.5 Determinação da atividade da Colinesterase Plasmática

A BChE é um biomarcador agudo da inibição da AChE, portanto é útil em indicar exposição por organofosforados. E para a obtenção da atividade deste marcador, utilizou-se o método cinético colorimétrico da Bioclin®. Os valores de referência das colinesterases variam com o sexo, sendo que resultados inferiores aos valores de referência podem indicar exposição excessiva, e até mesmo intoxicação por agrotóxicos que inibem as colinesterases, como os organofosforados.

Os valores de referência do kit utilizado considera, para homens 5600 – 11200 U/L, e para mulheres o intervalo entre 4200 – 10800 U/L, conforme demonstra a tabela 3.

Tabela 3 - Níveis plasmáticos da Colinesterase Plasmática.

Colinesterase Plasmática	HOMEM	MULHER
Butirilcolinesterase (BChE)*	5600 - 11200 U/L	4200 - 10800 U/L

*Valores de referência Kit da Bioclin®.

4.10 Organização e tabulação dos dados

Os dados obtidos através das entrevistas com os participantes compuseram formulários eletrônicos e, posteriormente, foram transferidos para planilhas no programa Microsoft Excel 2013.

Em relação aos resultados dos exames de sangue, eles foram tabulados em planilhas do Microsoft Excel 2013, sendo utilizada a dupla digitação, seguida de posterior conferência, preconizando a checagem de inconsistência nas informações.

Nesta pesquisa houve análises analíticas das variáveis contínuas e categóricas, compreendendo a verificação das características sociodemográficas e econômicas da população estudada. Os dados relacionados a faixa etária, ao grau de instrução, local de residência e a classe social foram baseados no Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (**APÊNDICE A**).

4.11 Análise estatística

Os dados coletados nos procedimentos foram tabulados utilizando o programa Microsoft Office Excel[®] 2013 para Windows. Já as análises estatísticas foram realizadas no programa GraphPad Prism 6. Para a análise dos dados foi empregado o recurso da estatística descritiva, onde se incluem as distribuições de frequência e percentagens, além das medidas de dispersão (desvios-padrão).

Para as variáveis quantitativas foi realizada a verificação da normalidade dos dados, segundo o teste D'Agostino-Pearson e Shapiro-Wilk. Para o procedimento de associações das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-Quadrado. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão. As correlações foram realizadas utilizando o teste de Spearman, uma vez que todos os dados foram classificados como não paramétricos. Em todos os testes, o nível de significância adotado foi de 5%, com intervalo de confiança de 95%.

5 RESULTADOS

Este estudo buscou avaliar a função renal de citrucultores do município de Boquim-SE expostos a agrotóxicos. A amostra foi composta por 208 trabalhadores, dos quais a maior parte era do gênero masculino (n=164; 78,8%), de faixa etária predominante entre 41 a 60 anos (n=73; 47,1%), e com maioria de negros ou pardos (n=149; 81,9%). Quanto ao estado civil, 70,3% (n=128) relataram ser casados ou ter união estável. Entre os participantes deste estudo, 50,5% (n= 92) eram analfabetos, 71,9% residiam na zona rural (n=131) e, de acordo com o questionário da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), 50,8% pertenciam as classes sociais D e E (n=92) (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com as variáveis sociodemográficas e econômicas.

Variáveis sociodemográficas e econômicas	Total	
	n	%
Faixa Etária (anos)		
Até 20 anos	0	0
Entre 21 e 40 anos	56	36,1
Entre 41 e 60 anos	73	47,1
Acima de 60 anos	26	16,8
Gênero		
Feminino	44	21,2
Masculino	164	78,8
Cor da Pele		
Negros ou pardos	149	81,9
Branco	33	18,1
Estado Civil		
Casado/união estável	128	70,3
Solteiros/outros	54	29,7
Nível de Escolaridade		
Alfabetizado	90	49,5
Analfabeto	92	50,5
Local Residência		
Comunidade rural	131	71,9
Urbano	51	28,1
Classe econômica (ABEP)		
Classes A, B, C	89	49,2
Classes D, E	92	50,8

No que se refere às variáveis ocupacionais descritas na Tabela 5, identificou-se que 67,0% (n=122) eram assalariados, ao passo que 33,0% eram proprietários das plantações

(n=60). Quanto ao tempo de contato com os agrotóxicos, 66,1% dos trabalhadores relatou fazer uso de defensivos agrícolas há mais de 5 anos, e 33,9% declaram que tiveram esse contato em período inferior a 5 anos. A maioria dos participantes (n=98 ou 66,2%) tiveram o último contato com os agrotóxicos há mais de 3 meses, na maioria das vezes de forma direta (92,2%) sem fazer uso de equipamento de proteção individual (EPI) (n=94;68,6%) e realizar treinamento adequado (69,5%). Ainda assim, 77,7% relataram não ter apresentado intoxicação por agrotóxico previamente (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com as variáveis ocupacionais.

Variáveis ocupacionais	Total	
	n	%
Relação de Trabalho		
Trabalhador/Assalariado	122	67,0
Proprietário/Familiar	60	33,0
Tempo total de contato		
Até 5 anos	39	33,9
Maior que 5 anos	76	66,1
Frequência de uso		
Até 30 dias	53	47,7
Maior que 30 dias	58	52,3
Tempo último contato		
Até 3 meses	98	66,2
Maior que 3 meses	50	33,8
Tipo de contato		
Direto	167	92,2%
Indireto	14	7,8%
Uso de EPIs		
Não	94	68,6
Sim	43	31,4
Treinamento		
Sim	43	30,5%
Não	98	69,5%
Relato de intoxicação por agrotóxicos		
Sim	29	22,3%
Não	121	77,7%

Quanto ao tipo de EPIs mais utilizados, verificou-se que os participantes do estudo costumavam utilizar botas (43,7%), luvas (39,5%) e máscaras (36,8%) como barreiras de proteção. Por outro lado, observou-se baixo uso de viseira facial, avental, respiradores, boné árabe e óculos (Tabela 6). Além disso, durante as atividades laborais, grande parte dos participantes utilizam calça cumprida (50,7%), camisa (49,3%) e poucos costumam utilizar sapato fechado (20,1%) (Dados não mostrados).

Dentre os agrotóxicos utilizados, destacam-se o composto pertencentes à classe dos organofosforado (60,9%), seguido de inseticidas da classe dos neonicotinoides (20,0%), hidrocarbonetos (13,6%), carbamatos (2,7%) e piretroides (2,7%). Entre os organofosforados, o glifosato e o acefato apresentaram maiores relatos de utilização, seguido do paration e do paratione (Tabela 7).

Tabela 6: Distribuição absoluta e percentual dos equipamentos de proteção individuais (EPIs) utilizados pelos participantes.

Equipamentos de proteção individuais	Utiliza N (%)	Não utiliza N (%)
Viseira facial	17 (4,8%)	127 (95,2%)
Jaleco	8 (5,5%)	136 (94,5%)
Avental	9 (6,2%)	135 (93,8%)
Respiradores	9 (6,2%)	135 (93,8%)
Boné árabe	25 (17,3%)	119 (82,7%)
Óculos	32 (22,2%)	112 (77,8%)
Máscara	53 (36,8%)	86 (63,2%)
Luvas	57 (39,5%)	87 (60,5%)
Botas	63 (43,7%)	81 (56,3%)

Tabela 7: Relação de agrotóxicos utilizados pelos citricultores.

Agrotóxico	Classe do composto	Atividade	Relato de uso (n)
Glifosato (Roudoup [®])	Organofosforado	Herbicida	44
Acefato (Orthene [®])	Organofosforado	Inseticida	14
Paration (Folidol [®])	Organofosforado	Inseticida	8
Paratione (Folisuper [®])	Organofosforado	Inseticida	1
Imidacloprida (Provado [®])	Neonicotinoide	Inseticida	22
Óleo mineral (Triona [®])	Hidrocarbonetos	Inseticida	15
Metonil (Lannate [®])	Carbamatos	Inseticida	3
Deltametrina (Decis [®])	Piretroide	Inseticida	3

Como descrito na tabela 8, alguns sinais clínicos sugestivos de alterações da função renal foram reportados pelos participantes, como nictúria (60,1%), fadiga (27,3%), disúria (9,1%), urina escura (2,0%) e espuma na urina (1,5%).

Tabela 8: Distribuição absoluta e percentual das manifestações clínicas sugestivas de alterações da função renal.

Manifestações clínicas	N (%)
Nictúria	119 (60,1%)
Fadiga	54 (27,3%)
Disúria	18 (9,1%)
Urina escura	4 (2,0%)
Espuma na urina	3 (1,5%)

Em relação aos marcadores bioquímicos da função renal, 2,6% dos trabalhadores do apresentaram os valores de ureia maiores que 50 mg/dL, com média de $56,8 \pm 7,3$. A análise dos resultados da creatinina demonstrou que 1,1% (n=2) estavam com níveis séricos da creatinina maiores que 1,3 mg/dL e no que refere-se a proteinúria 41,2% dos agricultores apresentaram níveis acima da normalidade (n= 68). Quanto ao sexo feminino, uma voluntária apresentou níveis séricos de ureia de 51,0 mg/dL (Tabela 9).

Tabela 9: Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com os marcadores bioquímicos da função renal.

Indicadores bioquímicos de função renal*	Total		
	Média \pm DP	n	%
Ureia	$31,7 \pm 9,1$	189	100
< 50 mg/dL	$34,0 \pm 8,1$	184	97,4
> 50 mg/dL	$56,8 \pm 7,3$	5	2,6
Creatinina	$1,0 \pm 0,2$	-	-
< 1,3mg/dL	$0,9 \pm 0,2$	187	98,9
> 1,3mg/dL	$1,5 \pm 0,2$	2	1,1
Proteinúria	$21,1 \pm 17,0$	165	100
< 15 mg/dL	$7,3 \pm 3,4$	97	58,7
> 15 mg/dL	$40,7 \pm 20,9$	68	41,2

*Kdigo (2013). DP = Desvio Padrão.

A partir dos níveis séricos de creatinina, foram classificados os estágios da Insuficiência Renal (IR) através da equação de *Cockcroft & Gault*, conforme ilustrado na Tabela 10. Através do referido cálculo, verificou-se que 35,1% (n=59) dos trabalhadores pesquisados poderiam ser classificados como possíveis portadores de IR leve, 3,6% (n=6) com IR entre leve e moderada, e 1,2% (n=2) apresentaram estágio considerado entre leve e severo. Vale a pena destacar que não foram encontrados trabalhadores com IR em fase terminal.

Tabela 10: Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com o estágio de Insuficiência Renal (IR).

Classificação dos estágios da Insuficiência Renal		Taxa de filtração Glomerular (ml/min/1,73m ²)	Média ± DP	N	(%)
1	Normal	≥ 90,0	120,0 ± 28,9	101	60,1
2	IR leve	60,0 – 89,9	78,0 ± 8,9	59	35,1
3 a	IR leve a moderada	45,0 – 59,9	55,3 ± 5,1	6	3,6
3 b	IR leve a severa	30,0– 44,9	33,3 ± 2,5	2	1,2
4	IR severa	15,0 – 29,9	-	0	0
5	Falha Renal	< 15,0	-	0	0

DP = Desvio Padrão.

A partir da análise da concentração da Colinesterase Plasmática (BChE), apresentada na Tabela 11, verificou-se que 93,3% dos homens (n=138) encontram-se com a atividade da BChE entre 5300 – 1200 U/L, já para as mulheres, tem-se 100% (n=42) entre 4200 – 10800 U/L.

Tabela 11: Distribuição absoluta e percentual dos trabalhadores rurais de acordo com indicadores bioquímicos de intoxicação por agrotóxicos.

Atividade da Colinesterase plasmática (BChE)	Total		
	Média ± DP	n	%
Homens	8077,3 ± 1526,2	-	-
< 5600	4407,7 ± 854,2	6	4,1
5600 - 11200 U/L*	8131,5 ± 1221,0	138	93,3
> 11200 U/L	11709,8 ± 425,1	4	2,7
Mulheres	7911,5 ± 1130,0	-	-
< 4200 U/L	-	-	-
4200 - 10800 U/L*	7911,5 ± 1130,0	42	100
> 10800 U/L	-	-	-

A tabela 12 apresenta a relação entre os níveis de ureia quando associados com as variáveis sociodemográficas. Através destas análise, não foi possível verificar resultados significativos com os aspectos: sexo (p= 0,56), faixa etária (p=0,17), classe social (p =0,67), e nível de escolaridade (p = 0,49). Por outro lado, vale a pena destacar que, embora não tenham apresentado resultados estatisticamente significativos, verificou-se que trabalhadores do sexo masculino, com idade superior a 60 anos, apresentam risco relativo maior de manifestar alterações nos níveis de ureia se comparado às mulheres na mesma condição etária.

Tabela 12: Associação entre os valores de ureia plasmática em relação as variáveis sociodemográficas.

Variáveis Sociodemográficas	Ureia (mg/dL)		RR	IC (95%)	p
	>50	<50			
Sexo					
Masculino	7 (4,6%)	143 (95,3%)	1,82	0,23 - 14,37	0,56
Feminino	1 (2,5%)	38 (97,5%)			
Faixa etária					
> 60 anos	3 (8,8%)	31 (91,2%)	2,58	0,65–10,26	0,17
< 60 anos	5 (3,4%)	141 (96,6%)			
Classe Social					
Classes A, B e C	0 (0,0%)	4 (100,0%)	-	-	0,67
Classes D e E	7 (4,2%)	158 (95,8%)			
Escolaridade					
Analfabetos	3 (3,2%)	90 (96,8%)	0,62	0,15-0 2,52	0,49
Alfabetizados	5 (5,2%)	91(94,8%)			

Teste de Qui-quadrado; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança.

Para os níveis séricos de creatinina (Tabela 13) verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = **0,002$) quanto à variável faixa etária acima de 60 anos (94%). Contudo, não foram encontradas associações significativas entre os níveis sérico de creatinina com o sexo ($p = 0,47$), classe social ($p = 0,82$) e nível de escolaridade ($p = 0,82$).

Tabela 13: Associação entre a valores de creatinina sérica em relação as variáveis sociodemográficas.

Variáveis Sociodemográficas	Creatinina (mg/dL)		RR	IC (95%)	p
	>1,3	<1,3			
Sexo					
Masculino	2 (1,3%)	148 (98,7%)	-	-	0,47
Feminino	0 (0,0 %)	39 (100,0%)			
Faixa etária					
> 60 anos	2 (6,0%)	31 (94,0%)	-	-	**0,002
<60 anos	0 (0,0%)	146 (100,0%)			
Classe Social					
Classes A, B e C	0 (0,0%)	4 (100,0%)	-	-	0,82
Classes D e E	2 (1,2%)	161 (98,8%)			
Escolaridade					
Analfabetos	2 (1,1%)	161 (98,9%)	-	-	0,82
Alfabetizados	0 (0,0%)	4 (100,0%)			

Teste de Qui-quadrado de igualdade; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança;

Além disso, não foram verificadas associações entre os níveis de proteinúria e sexo ($p=0,93$), faixa etária ($p=0,14$), classe social ($p=0,80$) e nível de escolaridade ($p=0,37$) (Tabela 14).

Tabela 14: Associação entre os valores de proteinúria em relação às variáveis sociodemográficas.

Variáveis Sociodemográficas	Proteinúria (mg/dL)		RR	IC (95%)	p
	>15	<15			
Sexo					
Masculino	55 (41,0%)	79 (59,0%)	0,98	0,62-1,55	0,93
Feminino	13 (41,9%)	18 (58,1%)			
Faixa etária					
> 60 anos	15 (55,5%)	12 (44,5%)	1,38	0,93-2,06	0,14
< 60 anos	51 (40,1%)	76 (59,9%)			
Classe Social					
Classes A, B e C	2 (66,6%)	1(33,4%)	0,89	0,39-2,00	0,80
Classes D e E	116 (59,4%)	79 (40,6%)			
Escolaridade					
Analfabetos	34 (46,5%)	39 (53,5%)	1,19	0,82-1,73	0,37
Alfabetizados	29 (39,1%)	45 (60,9%)			

Teste de Qui-quadrado de igualdade; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança

Foi verificada associação significativa (**** $p < 0,001$) entre a taxa de filtração glomerular e o aspecto faixa etária. Verificou-se ainda que os agricultores com idade superior a 60 anos apresentam risco 2,29% maior de possuir taxa de filtração glomerular alterada. Apesar dos citados resultados, não foram encontradas associações significativas entre a taxa de filtração glomerular e o sexo ($p=0,49$), a classe social ($p=0,93$) e o nível de escolaridade ($p=0,22$). (TABELA 15).

15: Associação entre a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) em relação as variáveis sociodemográficas.

Variáveis Sociodemográficas	TFG (ml/min/1,73 m ²)		RR	IC (95%)	p
	>90	<90			
Sexo					
Masculino	80 (57,5%)	59 (42,5%)	0,87	0,59 - 1,28	0,49
Feminino	19 (51,3%)	18 (48,7%)			
Faixa etária					
> 60 anos	6 (18,7%)	26 (81,3%)	2,29	1,74 - 3,02	**** < 0,001
< 60 anos	93 (64,5%)	51 (35,5%)			
Classe Social					
Classes A, B e C	2 (50,0%)	2 (50,0%)	1,05	0,39 - 2,82	0,93
Classes D e E	93 (57,4%)	69 (42,6%)			
Escolaridade					
Analfabetos	53 (61,6%)	33 (38,4%)	1,24	0,89 - 1,76	0,22
Alfabetizados	44 (52,3%)	40 (47,7%)			

Teste de Qui-quadrado de igualdade; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança;

A tabela 16 apresenta as associações entre a determinação da BChE e as variáveis sociodemográficas. Através dos dados descritos foi possível observar a associação (**p = 0,004) entre faixa etária e níveis séricos de butirilcolinesterase, na qual os trabalhadores com faixa etária acima de 60 anos apresentam risco 17,06 maior de manifestar intoxicação aguda provocada por agrotóxicos. Também houve associação significativa (****p < 0,0001) entre a classe social e este biomarcador, não tendo sido observadas associações significativas entre a BChE e o sexo (p = 0,18), e com o nível de escolaridade (p = 0,65).

Tabela 16: Associação entre a determinação da atividade da colinesterase plasmática (BChE) em relação as variáveis sociodemográficas.

Variáveis Sociodemográficas	BChE (U/L)		RR	IC (95%)	p
	< 4200	>4200			
Sexo					
Masculino	6 (4,0%)	142 (96,0%)	-	-	0,18
Feminino	0 (0,0%)	42 (100%)			
Faixa etária					
> 60 anos	4 (11,7%)	30 (88,3%)	17,06	1,97 - 147,9	***0,0004
<60 anos	1 (0,7%)	144 (99,3%)			
Classe Social					
Classes A, B e C	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0,02	0,0018-0,326	****<0,0001
Classes D e E	1 (0,6%)	162 (99,4%)			
Escolaridade					
Analfabetos	3 (3,2%)	84 (96,8%)	0,67	0,11 – 3,94	0,65
Alfabetizados	2 (2,3%)	84 (97,7%)			

Teste de Qui-quadrado de igualdade; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança;

Em relação às variáveis ocupacionais, cujos resultados são explicitados da Tabela 17, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando associadas à ureia plasmática em relação a: o tempo de exposição ($p = 0,53$), a frequência de uso ($p = 0,63$), o tempo do último contato ($p = 0,64$) e o uso do equipamento de proteção individual ($p = 0,73$), Tipo de contato com o agrotóxico ($p = 0,42$), realização de Treinamento sobre agrotóxicos e uso de equipamentos de proteção individuais ($p = 0,04$) e relato de intoxicação por agrotóxicos ($p = 0,18$).

Em contrapartida, verificou-se que o tempo de exposição superior a 5 anos e a frequência de uso no intervalo de um mês apresentam um maior risco (1,97 e 1,53, respectivamente) de promover alterações dos níveis séricos de ureia, como pode ser observado na tabela 17. Estes dados, embora não tenham apresentados resultados estatisticamente significativos ($p = 0,53$ e $p = 0,63$, respectivamente), apresentam uma importante relevância do ponto de vista clínico.

Tabela 17: Associação entre os valores da ureia plasmática em relação as variáveis ocupacionais.

Variáveis Ocupacionais	Ureia (mg/dL)		RR	IC (95%)	p
	>50	<50			
Tempo de exposição					
>5 anos	4 (9,7%)	37 (90,3%)	1,97	0,23 – 17,07	0,53
< 5 anos	1 (1,35%)	73 (98,6%)			
Frequência de uso					
> 1 mês	3 (5,4%)	52 (94,6%)	1,53	0,27 – 8,79	0,63
< 1 mês	2 (3,5%)	54 (96,5%)			
Tempo do último contato					
> 3 meses	2 (3,7%)	51 (96,3%)	0,69	0,14 – 3,42	0,64
< 3 meses	5 (5,4%)	86 (94,6%)			
Uso do EPI					
Adequado	0 (0,0%)	3 (100,0%)	-	-	0,73
Inadequado	5 (3,7%)	130 (96,3)			
Tipo de contato					
Direto	7 (4,6%)	148 (95,4%)	-	-	0,42
Indireto	0 (0,0%)	14 (100,0%)			
Treinamento					
Não	3 (3,7%)	80 (96,3%)	0,52	0,11 – 2,46	0,40
Sim	3 (4,3%)	40 (95,7%)			
Relato de intoxicação por agrotóxicos					
Sim	0 (0,0%)	27 (100,0%)	-	-	0,18
Não	7 (6,2%)	105 (93,8%)			

Teste de Qui-quadrado; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança;

Analisando os níveis da creatinina associados as variáveis ocupacionais, demonstrados na tabela 18, não foram verificados resultados estatisticamente significativos com o tempo de exposição (p=0,61), frequência de uso (p=1,00), tempo de último contato (p=0,70) e uso de proteção individual (p=0,83), tipo de contato (p = 0,66), treinamento (p = 0,40e relato de intoxicação agrotóxicos (p = 0,49).

Tabela 18: Associação entre os valores da creatinina sérica em relação as variáveis ocupacionais.

Variáveis Ocupacionais	Creatinina (mg/dL)		RR	IC (95%)	p
	>1.3	<1.3			
Tempo de exposição					
>5 anos	1 (1,2%)	76 (98,8%)	0,49	0,03 – 7,68	0,61
< 5 anos	1 (2,6%)	37 (97,4%)			
Frequência de uso					
> 1 mês	1 (1,8%)	54 (98,2%)	1,00	0,06 - 15,60	1,00
< 1 mês	1(1,8%)	54 (98,2%)			
Tempo de último contato					
> 3 meses	1 (1,8%)	52 (98,2%)	1,70	0,11 – 26,61	0,70
< 3 meses	1(1,1%)	89 (98,9%)			
Uso do EPI					
Adequado	0 (0,0%)	3 (100,0%)	-	-	0,83
Inadequado	2 (1,4%)	133 (98,6%)			
Tipo de contato					
Direto	2	152	-	-	0,66
Indireto	0 (0,0%)	14 (100,0%)			
Treinamento					
Não	0 (0,0%)	88 (100,0%)	-	-	0,04
Sim	2 (4,6%)	41 (95,46%)			
Relato de intoxicação agrotóxicos					
Sim	0 (0,0%)	26 (100,0%)	-	-	0,49
Não	2 (1,8%)	108 (98,3%)			

Teste de Qui-quadrado; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança;

Com relação à proteinúria, foi possível observar associação significativa ($p = 0,02$) com o aspecto tempo do último contato, no qual, trabalhadores com contato superior a três meses, demonstram risco 1,55% maior de apresentar aumento de proteinúria. Em relação aos outros aspectos ocupacionais elencados neste estudo, não foram encontradas diferenças significativas quanto ao tempo de exposição ($p = 0,13$), a frequência de uso ($p = 0,75$), o uso de equipamento de proteção individual ($p = 0,34$), tipo de contato ($p = 0,85$), treinamento ($p = 0,82$) e relato de intoxicação agrotóxicos ($p = 0,94$) (Tabela 19).

Tabela 19: Associação entre os valores da proteinúria em relação às variáveis ocupacionais.

Variáveis Ocupacionais	Proteinúria (mg/dL)		RR	IC (95%)	p
	>15	<15			
Tempo de exposição					
>5 anos	30 (43,4%)	39 (56,6%)	0,72	0,49 – 1,08	0,13
< 5 anos	18 (60,0%)	12 (40,0%)			
Frequência de uso					
> 1 mês	27 (50,9%)	26 (49,1%)	1,07	0,71 – 1,60	0,75
< 1 mês	21 (47,7%)	23 (52,3%)			
Tempo de último contato					
> 3 meses	27 (58,6%)	19 (41,4%)	1,55	1,07 – 2,24	*0,02
< 3 meses	30 (37,9%)	49 (62,1%)			
Uso do EPI					
Adequado	0 (0,0%)	1 (100,0%)	-	-	0,34
Inadequado	54 (47,3%)	60 (52,7%)			
Tipo de contato					
Direto	56 (43,0%)	74 (57,0%)	1,08	0,49 – 2,36	0,85
Indireto	4 (40,0%)	6 (60,0%)			
Treinamento					
Não	35 (46,1%)	41 (53,9%)	1,05	0,66 – 1,67	0,82
Sim	14 (43,7%)	18 (56,3%)			
Relato de intoxicação por agrotóxicos					
Sim	9 (42,8%)	12 (57,2%)	1,02	0,59 – 1,77	0,94
Não	39 (41,8%)	54 (58,1%)			

Teste de Qui-quadrado; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança

No que se refere aos resultados da TFG associados às variáveis ocupacionais, não foram verificados resultados significativos quanto ao tempo de exposição ($p = 0,07$), frequência de uso ($p = 0,56$), tempo de último contato ($p = 0,26$), uso de equipamento de proteção individual ($p=0,78$) e tipo de contato ($p = 0,54$), treinamento ($p = 0,12$) e relato de intoxicação agrotóxicos ($p = 0,08$). Embora não tenha sido identificada associação significativa entre TFG e o tempo de exposição, observou-se que trabalhadores que possuíam este indicador superior a 5 anos demonstraram risco 1,59% maior de apresentar redução na taxa de filtração glomerular, aspectos que pode indicar comprometimento da função renal (Tabela 20).

Tabela 20: Associação entre a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) em relação as variáveis ocupacionais.

Variáveis Ocupacionais	TFG (ml/min/1,73m ²)		RR	IC (95%)	p
	>90	<90			
Tempo de exposição					
>5 anos	40 (52,6%)	36 (47,4%)	1,59	0,92 – 2,76	0,07
< 5 anos	26 (70,2%)	11 (29,8%)			
Frequência de uso					
> 1 mês	23 (46,9%)	26 (53,1%)	1,12	0,77 – 1,63	0,56
< 1 mês	31 (52,5%)	28 (47,5%)			
Tempo de último contato					
> 3 meses	26 (50,9%)	25 (49,1%)	1,24	0,85 – 1,82	0,26
< 3 meses	54 (60,6%)	35 (39,4%)			
Uso do EPI					
Adequado	2 (66,6%)	1 (33,4%)	1,24	0,25 – 6,23	0,78
Inadequado	78 (58,6%)	55 (41,4%)			
Tipo de contato					
Direto	63 (41,4%)	89 (58,6%)	0,83	0,47 – 1,45	0,54
Indireto	7 (50,0%)	7 (50,0%)			
Treinamento					
Não	33 (42,3%)	45 (57,7%)	0,74	0,51 – 1,07	0,12
Sim	23 (57,5%)	17 (42,5%)			
Relato de intoxicação por agrotóxicos					
Sim	6 (26,0%)	17 (74,0%)	0,57	0,28 – 1,17	0,08
Não	48 (45,7%)	57 (54,3%)			

Teste de Qui-quadrado; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança.

Por outro lado, foi possível verificar associação entre a atividade da colinesterase plasmática (BChE) e o relato de intoxicação por agrotóxicos, para o qual os indivíduos possuem risco 11,36 maior de apresentar redução da atividade da BuChE (**p = 0,0069). Nenhuma associação foi observada para a BChE e variáveis ocupacionais como o tempo de exposição (p = 0,98), a frequência de uso (p = 0,57), a tempo de último contato (p = 0,57) e o uso de equipamento de proteção individual (p = 0,76), treinamento (p = 0,12), tipo de contato (p = 0,54) conforme apresentada exposto na Tabela 21. Faz-se necessário destacar que os trabalhadores com a frequência de utilização superior ao intervalo de um mês e o tempo de último contato maior que 3 meses apresentam risco mais elevado de intoxicação aguda.

Tabela 21: Associação entre a determinação da atividade da colinesterase plasmática (BChE) em relação as variáveis ocupacionais.

Variáveis Ocupacionais	BChE(U/L)		RR	IC (95%)	p
	< 4200	>4200			
Tempo de exposição					
>5 anos	2 (2,7%)	72 (97,3%)	1,03	0,09 – 10,98	0,98
< 5 anos	1 (2,6%)	37 (97,4%)			
Frequência de uso					
> 1 mês	2 (3,6%)	53 (96,4%)	1,96	0,19 - 21,04	0,57
< 1 mês	1 (1,8%)	53 (98,2%)			
Tempo de último contato					
>3 meses	2 (3,7%)	51 (96,3%)	1,74	0,25 – 11,97	0,57
< 3 meses	2 (2,1%)	90 (97,9%)			
Uso do EPI					
Adequado	0 (0,0%)	3 (100,0%)	-	-	0,76
Inadequado	4 (3,0%)	127 (97,0%)			
Tipo de contato					
Direto	4 (2,6%)	150 (97,4%)	-	-	0,56
Indireto	0 (0,0%)	13 (100,0%)			
Treinamento					
Não	4 (4,3%)	89 (95,7%)			
Sim	1 (2,3%)	41 (97,7%)	1,80	0,21 – 15,7	0,58
Relato de intoxicação por agrotóxicos					
Sim	3 (10,7%)	25 (89,3%)	11,36	1,23 – 105,1	**0,0069
Não	1 (0,9%)	105 (99,1%)			

Teste de Qui-quadrado; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança;

As Figuras 6 e 7 apresentam as correlações entre os marcadores bioquímicos da função renal, a taxa de filtração glomerular e o indicador de intoxicação aguda, respectivamente. Diante dos resultados obtidos foi possível observar correlação positiva entre os níveis séricos de ureia e creatinina, com valores estatisticamente significativos ($p < 0,0001$) (Fig. 7, A). Outrossim, também os níveis séricos de ureia apresentaram correlação positiva com os níveis de proteinúria ($p = 0,006$) observada na Figura 6, D. Em contrapartida, verificou-se correlação negativa entre a TFG e os níveis séricos de ureia ($p = 0,007$) (Fig.6, B), bem como entre a TFG e os níveis séricos de creatinina ($p < 0,0001$) (Fig.6, C). Salienta-se ainda que não foram observadas correlações significativas entre a proteinúria e os níveis de creatinina (Fig.6, E), nem para a TFG e a proteinúria (Figura 6, F).

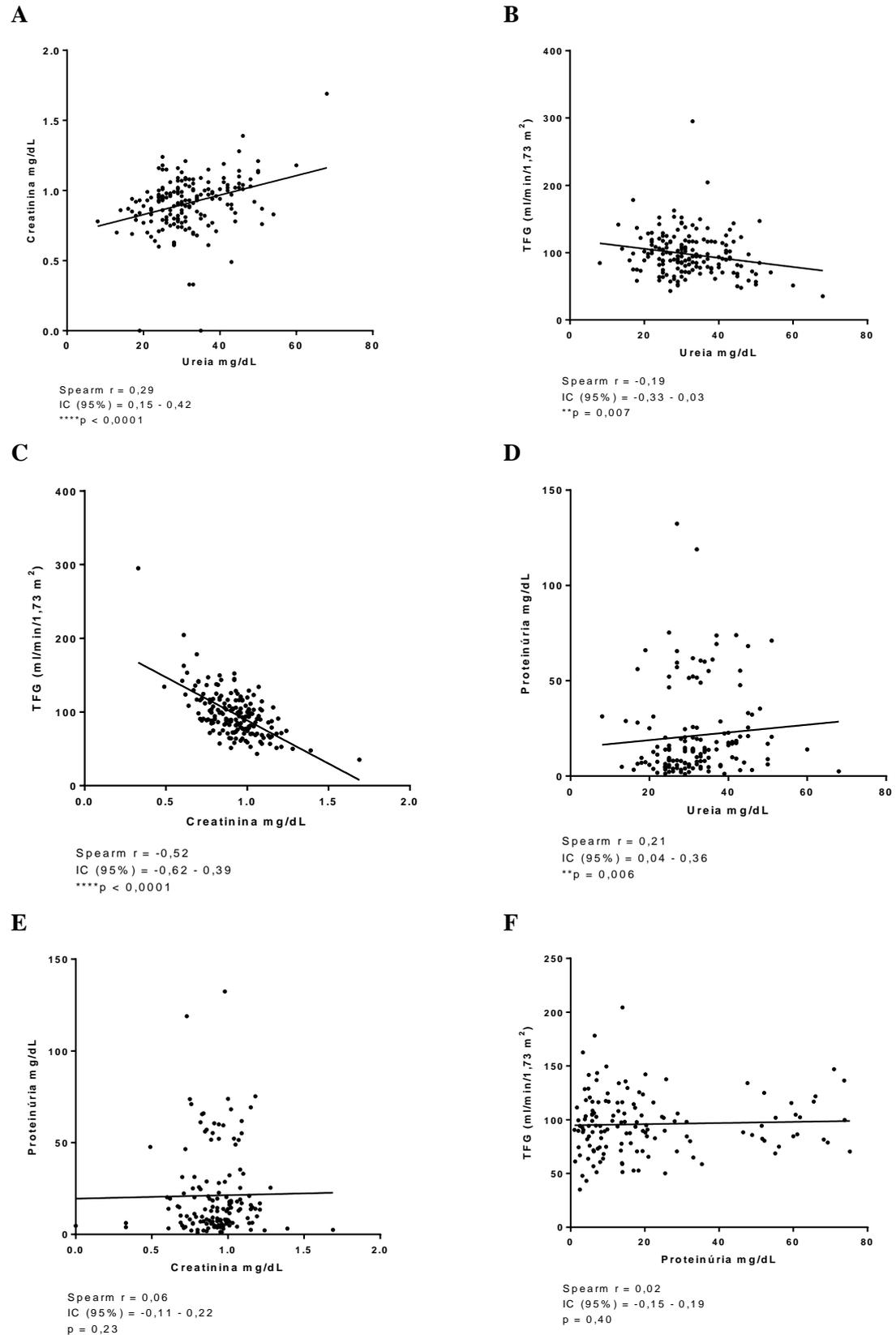
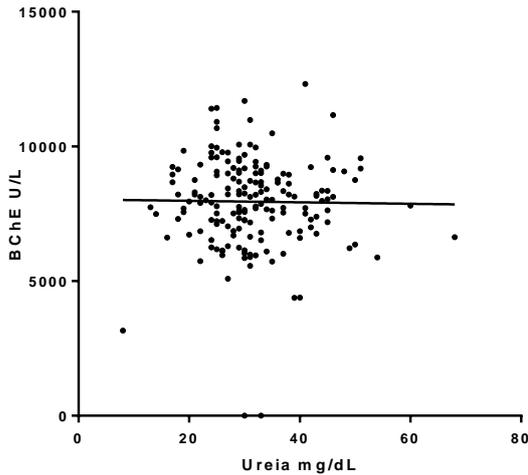


Figura 6 - Correlação entre os níveis de creatinina e ureia (A), taxa de filtração glomerular (TFG) e ureia (B), TFG e creatinina (C), proteinúria e ureia (D), proteinúria e creatinina (E) e TFG e proteinúria (F) dos trabalhadores participantes do estudo. IC: Intervalo de confiança.

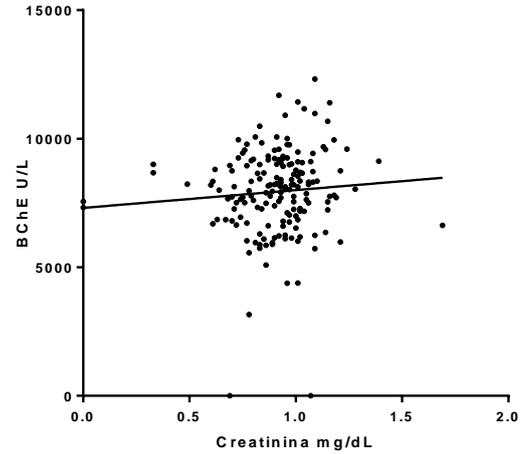
Ademais, verificaram-se também correlação positiva estatisticamente significativos ($p = 0,02$) entre os níveis de butirilcolinesterase e a taxa de filtração glomerular (Fig. 7, D). No entanto, não foi possível observar correlações significativas entre os níveis de BChE e ureia (Fig. 7, A), BChE e creatinina (Fig. 7, B) e BChE e proteinúria (Fig. 7, C).

A



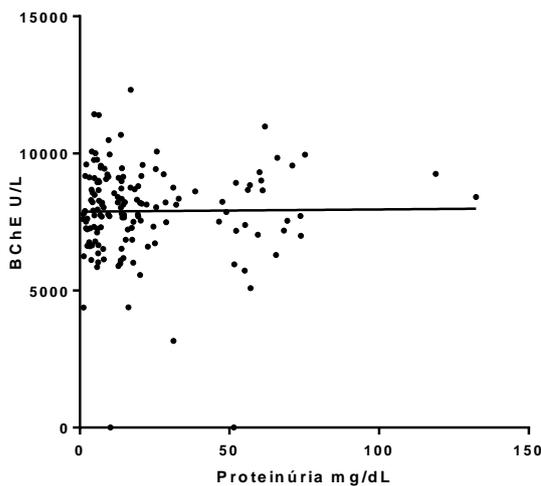
Spearman $r = -0,05$
 IC (95%) = $-0,19$ to $0,11$
 $p = 0,26$

B



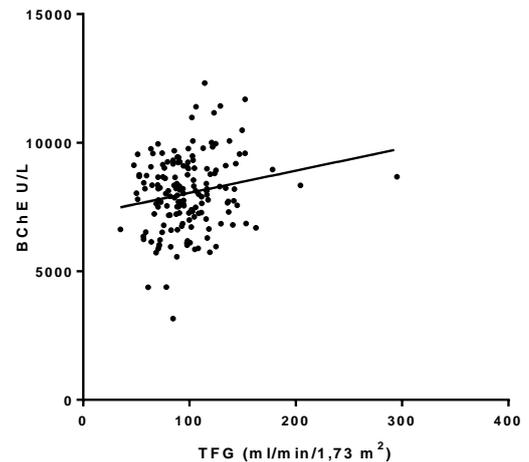
Spearman $r = 0,09$
 IC (95%) = $-0,05$ to $0,24$
 $p = 0,09$

C



Spearman $r = 0,05$
 IC (95%) = $-0,11$ to $0,21$
 $p = 0,26$

D



Spearman $r = 0,16$
 IC (95%) = $-0,0001$ to $0,31$
 $*p = 0,02$

Figura 7 - Correlação entre os níveis séricos de butirilcolinesterase e ureia (A); butirilcolinesterase e creatinina (B), butirilcolinesterase e proteinúria (C), butirilcolinesterase e taxa de filtração glomerular (TFG) (D) participantes do estudo.

6 DISCUSSÃO

A partir do presente estudo salienta-se que o perfil dos trabalhadores participantes deste mostrou-se semelhante ao delineamento característico identificado em outros estudos da mesma natureza investigativa, inferindo-se a predominância de indivíduos do sexo masculino em relação ao feminino, e com faixa etária entre 30 a 60 anos (LEE et al., 2015). Conforme Rigotto (2014), estas similitudes são justificáveis devido às características predominantes do trabalho agrícola, ao requerer maior desempenho físico/laboral em sua execução, bem como em função do intervalo temporal associado à produtividade econômica do homem.

Com relação à escolaridade do grupo amostral, identificou-se quantitativo maior de indivíduos que se declaram analfabetos (50,5%), tendo o índice de 49,5% de trabalhadores que possuíam algum nível de escolaridade. Este predomínio de analfabetos diverge dos achados obtidos em estudo realizado com uma sociedade agrícola de Nova Friburgo, no Rio de Janeiro, no qual 85% dos trabalhadores não eram analfabetos (ARAÚJO, 2007). Na região de Bento Gonçalves, no Estado do Rio Grande do Sul, Faria et al. (2009) realizaram um estudo no qual identificaram que todos os agricultores participantes da pesquisa já haviam cursado o ensino fundamental, visto que esta era uma condição protetora imposta pelo Governo com o intuito de combater a ocorrência de intoxicações por pesticidas.

Deste modo, ainda a respeito do grau de instrução de trabalhadores agrícolas do país, faz-se imprescindível recorrer aos dados do IBGE (2016), segundo os quais as regiões Sudeste e Sul do Brasil apresentam menores taxas de analfabetos, se comparados às demais regiões do país. Sendo assim, a divergência no grau de instrução dos trabalhadores rurais pode estar associada às regiões onde as pesquisas foram realizadas.

Corroborando com o dado supramencionado, cita-se a pesquisa desenvolvida por Santana et al. (2016) em que se verificou que a maior parte dos agricultores da região Nordeste do Brasil não concluiu o ensino fundamental (55,3%), sendo que entre os assentados da Reforma Agrária do município de Russas, no Estado do Ceará, os analfabetos representavam 24,5% dos agricultores. O baixo índice de escolaridade, ainda segundo os citados autores, está diretamente relacionado à problemática referente a barreira quanto ao entendimento sobre a importância do uso de EPIs durante aplicação dos produtos químicos, bem como sobre o nível de nocividade de alguns agrotóxicos, caracterizando-os como uma classe de trabalhadores despreparada para atuar frente a essa situação.

Apesar da utilização dos Equipamentos de Proteção Individual ser regulamentada pelas leis trabalhistas nacionais, visto a importância deles para evitar o contato direto com os venenos,

aspectos como a falta de compreensão das informações e a baixa adesão leva o trabalhador à exposição a vários riscos para a saúde (FARIA et al., 2009). A este respeito, foi identificado que os trabalhadores participantes deste estudo apresentaram baixa adesão ao uso dos EPIs, corroborando com os achados do estudo de Cerqueira et al. (2015). Este estudo avaliou a exposição de agricultores da cidade de Cajazeiras-PB a defensivos agrícolas, dos quais 55,2% não utilizavam EPI, aumentando os riscos à saúde devido a exposição aos venenos sem as devidas proteções. Porém, Faria et al. (2009) obtiveram resultados divergentes aos supramencionados, demonstrando que a maioria dos trabalhadores de Bento Gonçalves-RS (70%), utilizavam os EPIs.

Corroborando com o entender, pontua-se a pesquisa desenvolvida por Drebes et al. (2014), que analisou os acidentes típicos dos trabalhadores rurais, principalmente por falta de material adequado, identificou-se uma prevalência majoritária de acidentes do trabalho rural típicos com trabalhadores do sexo masculino (94,7%). Isso pode ser explicado em função de uma característica cultural tradicional no trabalho do meio rural, que consiste na sua divisão por sexo, a qual atribui ao homem a esfera da produção e à mulher a esfera da reprodução (DREBES et al., 2014).

No que tange ao estrato social, o percentual de 0,6% e 99,4% dos trabalhadores rurais que compuseram este estudo faz parte das classes D e E, ratificando o estudo de Bedor et al. (2009) no qual demonstrou-se que as condições socioeconômicas desta classe de trabalhadores caracterizado por baixo rendimento monetário. Este fato torna os trabalhadores rurais mais vulneráveis às situações de risco, tais como de intoxicações por agrotóxicos, como demonstrado por Oliveira et al. (2001), corroborando com os achados deste estudo junto aos trabalhadores rurais de Boquim (SE).

Com relação ao local de residência, os dados dos respondentes nos conduziram à afirmação de que o maior quantitativo de agricultores residia na área rural (71,9%), circunstância que pode favorecer ao risco de maior exposição aos agrotóxicos, uma vez que as moradias dos trabalhadores tendem a ser próximas das áreas das plantações. Tal ocorrência é explicada por Jacobson et al. (2009) ao pontuar a capacidade dos aerossóis de se dispersarem pelo ar, atingindo regiões além das áreas onde tenha ocorrido a aplicação dos pesticidas, mesmo após este procedimento. Ainda de acordo com o referido autor, também a forma de condicionar os agrotóxicos pode representar ação perigosa, e assim aumentar as possibilidades de contaminação dos agricultores que moram nas áreas rurais.

No que se refere a relação trabalhista dos agricultores, identificou-se que a maioria (67%) dos citricultores participantes deste estudo eram trabalhadores/assalariados. Este aspecto é ressaltado por Figueiredo et al. (2009) como de expressiva recorrência na produção rural do país, visto que o vínculo empregatício é bastante efetivo na relação entre os agricultores e os donos das terras. Porém, Lima (2002) aponta resultados discordantes dos supracitados, ao identificar em seu estudo que a maioria dos trabalhadores rurais de uma comunidade agrícola do Rio de Janeiro eram proprietários das terras onde trabalhavam. Nota-se novamente que os aspectos culturais pertinentes às diferentes regiões do Brasil podem contribuir de forma concreta com discordâncias como estas entre os achados da supramencionada pesquisa e o constatado no Estado de Sergipe.

Os resultados dos marcadores da função renal mostram que, embora em percentual baixo, alguns parâmetros bioquímicos apresentaram-se fora do valor de referência, além da presença de algumas manifestações clínicas, sugerindo possíveis alterações renais nos agricultores. Estes resultados corroboram com Hernández et al. (2006), ao terem apontado alterações nos níveis de creatinina em agricultores expostos a organofosforados. Nossos resultados ainda salientam a existência de alterações na taxa de filtração glomerular nos agricultores (35,1%), com indicativo de Insuficiência Renal de grau leve. Desai e Desai (2008) encontraram resultados semelhantes em estudo pré-clínico desenvolvido, havendo diminuição de clearance renal em ratos expostos a agrotóxicos.

Foi observado no presente estudo um número pequeno de agricultores com redução da atividade da BChE plasmática, possivelmente esse achado pode estar relacionado com a sazonalidade da atividade agrícola, o qual esse marcador só exibirá valores significativamente reduzidos, em episódios de casos de intoxicação aguda (ROLDAN-TAPIA et al., 2006). Estes dados são contrários aos observados por Remor et al. (2009), os quais demonstraram que houve uma redução considerável da atividade da enzima colinesterase nos agricultores expostos. Além desse estudo, foram encontrados dados contrários ao nosso estudo na pesquisa de Soares et al. (2005), demonstrando que 50,3% encontravam-se moderadamente com quadro de intoxicação aguda.

Quando se analisou a associação dos níveis de ureia, uma vez que este pode sinalizar indícios de lesão renal, com algumas variáveis sociodemográficas como sexo, faixa etária, classe social e nível de escolaridade, não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos associados. Do mesmo modo, Mori et al. (2015) realizaram um estudo tipificado como de caso controle com 106 trabalhadores expostos a agrotóxicos, na região Sul do país, onde

também não foram encontradas alterações nos níveis de ureia no grupo exposto. Este resultado não necessariamente implica em ausência de lesão renal, uma vez que a análise isolada deste biomarcador não permite inferir no diagnóstico da doença renal.

A creatinina sérica foi outro marcador renal associado com as variáveis sociodemográficas, para a qual se evidenciou a associação entre o aumento dos níveis séricos deste marcador em citricultores com faixa etária de acima de 60 anos. Tal achado torna-se um indicativo relevante, pois, a tendência normal para tal faixa etária é a diminuição dos valores, de modo que o aumento pode significar problemas na função renal desses indivíduos (DUTRA et al., 2014). Tal resultado corrobora com os resultados obtidos por Chaves (2011), que realizou um estudo de caso controle com 97 trabalhadores de municípios do Estado do Piauí, com faixa etária $40,37 \pm 14,77$, no qual também foram encontrados resultados estatisticamente significativos nas análises da creatinina, quando comparadas com os valores do grupo não exposto aos agrotóxicos.

Além dos marcadores clássicos referentes às funções renais, foram associados os resultados da proteinúria com as mesmas variáveis sociodemográficas, não tendo sido evidenciados resultados significativos. Porém, quando associadas com a Taxa de Filtração Glomerular notou-se a ocorrência de diferença estatística significativa com as análises referentes aos participantes com faixa etária acima de 60 anos. Deste modo, são reforçados os estudos em que os dados obtidos demonstram que o comprometimento renal tem sido recorrentemente observado em trabalhadores com elevada faixa etária que atuam expostos a agrotóxicos. Acerca desta observação, em um estudo de coorte retrospectiva de base populacional, Lee et al. (2015) identificaram que trabalhadores rurais com idades acima de 60 anos apresentaram maior incidência de lesão renal quando comparados ao grupo de pessoas não expostas. Ademais, apesar desta ser uma faixa etária com maior predisposição para o aparecimento de algumas comorbidades, esta incidência de lesão renal pode ser diretamente potencializada em pessoas que trabalham expostas aos defensivos agrícolas por um tempo prolongado.

Cabe salientar que a supracitada correlação pode estar associada aos mecanismos de excreção dos agrotóxicos que, assim como para a maioria dos agentes químicos absorvidos pelo organismo, demandam do mecanismo funcional de excreção renal para serem eliminados do corpo. A este respeito, foi realizado por Serra et al. (2003) um estudo de revisão no qual foi identificado que o Paraquat, agrotóxico bastante utilizado na agricultura brasileira, é eliminado do organismo humano exclusivamente através da filtração glomerular, aumentando a

possibilidade de causar lesões renais e, conseqüentemente, alterar os parâmetros de normalidade das atividades renais.

De fato, os agrotóxicos utilizados pelos participantes da pesquisa, como os organofosforados, são eliminados do organismos através de mecanismos renais. Dentre eles, destaca-se o glifosato, para o qual tem sido demonstrado em estudos pré-clínicos sua relação com o aumento dos níveis de ureia e creatinina após a exposição de camundongos. Além disso, o glifosato induz dano oxidativo, com diminuição significativa nos níveis de glutathione, uma importante enzima antioxidante endógena, e um aumento nos níveis de malondialdeído, biomarcador da peroxidação lipídica, no tecido renal (CAVUŞOĞLU et al., 2011). De fato, um estudo recente demonstrou que o glifosato pode afetar a função renal em indivíduos com exposição ocupacional, existindo uma associação entre a gravidade do efeito e a dose (ZHANG et al., 2017).

Além disso, observou-se associação TFG e a BChE em relação a faixa etária dos participantes com mais de 60 anos. Resultados que divergiram dos achados de Chaves (2011), em estudo no qual não houve resultado significativo para os níveis de BChE entre o grupo exposto aos agrotóxicos, independentemente da faixa etária, em comparado com os agricultores do grupo controle. Entretanto, embora já esteja estabelecido que o avançar da idade induz uma redução fisiológica da função renal, este estudo sugere que a associação do envelhecimento e a exposição à defensivos agrícolas aumenta o risco de desenvolver disfunções renais. No entanto, evidências mais precisas desta associação deve ser melhor investigadas através de estudos do tipo caso-controle.

No que tange às variáveis ocupacionais explicitadas, não foram observadas associações entre elas e alterações evidentes da função renal, ureia e creatinina, exceto para o indicativo acerca do tempo de ocorrência do último contato e proteinúria. Apesar das análises deste estudo não terem observado tais associações, Hernandez et al., (2006) demonstraram que as condições ocupacionais associadas aos agroquímicos tendem a favorecer o desenvolvimento de alterações renais, conforme demonstrado em seu estudo, no qual se verificou a associação entre períodos de alta exposição e a ocorrência de alterações dos níveis de creatinina.

Ademais, Verplanke et al. (2000) demonstraram em estudo caso controle realizado na região norte da Holanda com 13 aplicadores comerciais de cis-1,3-dicloropropeno, que não houve diferença significativa com a relação albumina/creatinina na urina, antes e após a exposição ao agrotóxico. Apesar de a creatinina sérica corresponder a um marcador bastante utilizado na prática clínica para avaliar a função renal, a presença de albumina na urina pode

sugerir alterações na função dos rins, sendo necessários exames complementares para fechar um diagnóstico preciso (RIELLA, 2003).

Em função da taxa de filtração glomerular ser considerada um importante indicador para a detecção, avaliação, e até mesmo o tratamento da doença renal, ela também foi associada aos riscos ocupacionais, tendo em vista avaliar a existência ou não de alguma relação entre eles. Salienta-se que, a este respeito, não se observou nesta pesquisa resultados significativos de tal associação entre os grupos. Em contrapartida, Desai e Desai (2008), ao realizar um estudo pré-clínico com ratos expostos a organofosforado, encontraram resultados divergentes dos observados neste estudo, uma vez que os resultados por eles obtidos evidenciaram a diminuição do clearance renal dos participantes após períodos de 120 horas de exposição.

Para o determinante acerca da atividade da colinesterase plasmática quando associada às variáveis relacionadas ao trabalho, não foram verificados resultados com diferença significativa entre os grupos. Estes resultados assemelham-se aos resultados identificados por Linares et al. (2005), que avaliaram os níveis de AChE e BChE, demonstrando através dos resultados que a atividade da colinesterase plasmática apresentou-se reduzida em percentuais não significativos, corroborando com os mesmos encontrados na presente pesquisa.

Faz-se imprescindível considerar que após a ocorrência de exposição eventual e não letal aos agrotóxicos, a atividade da BChE plasmática tende a se recuperar mais rapidamente que a atividade da AChE quando no mesmo contexto, justificando a baixa prevalência de indicadores em casos de exposição recente aos agrotóxicos. Por tanto, em casos onde o tempo de contato com os agrotóxicos sejam de período superior a 30 dias, é possível encontrar achados laboratoriais da BChE em níveis normais, já que esse resultado reflete a ocorrência de uma exposição recente (LIONETTO, 2013). Frente ao exposto, assevera-se que situações de exposição prolongada aos agrotóxicos aumentam os efeitos tóxicos que esses produtos podem causar na saúde humana.

Em referência ao tempo de exposição aos agrotóxicos, estudo realizado por Lee et al. (2015) demonstrou que a incidência cumulativa de insuficiência renal aguda apresentou-se maior no grupo exposto a organofosforados. Nesta conjuntura, foi possível observar uma correlação positiva entre os níveis séricos de creatinina e ureia, compreendendo resultado estatisticamente significativo, sendo que, de forma similar, os níveis de ureia também correlacionaram positivamente com a proteinúria.

Acrescido a tal indício, verificou-se também a correlação negativa entre a TFG e os níveis séricos de ureia, e entre a TFG e os níveis séricos de creatinina. Assim, compreende-se

que estes resultados justificam-se pela importância da relação ureia e creatinina para a avaliação da taxa de filtração glomerular, de modo que elevações nesses parâmetros bioquímicos podem resultar em diminuição desta taxa (DUSSE, 2015).

Observou-se ainda correlação positiva entre a TFG e atividade da colinesterase plasmática (BChE). Este biomarcador indica a exposição aguda a organofosforados, uma vez que estes compostos são capazes de reduzir a atividade das colinesterases, aumentando os níveis de acetilcolina na fenda sináptica e, conseqüentemente, aumentando os efeitos biológicos deste neurotransmissor (DAVIES et al., 1980). Neste sentido, a exposição contínua a estes agentes químicos sobrecarregam os sistemas de depuração renal, causando lesões glomerulares e tubulares como demonstrado por Desai e Desai (2008), em um estudo pré-clínico.

Porém, Chielle et al. (2015), ao realizarem um estudo com trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos na região Oeste do Estado de Santa Catarina, não encontraram diferença estatística significativa entre os marcadores da função renal e a BChE, possivelmente devido ao intervalo de tempo entre a exposição e a dosagem deste biomarcador. Contudo, os achados do presente estudo acerca desta correlação tornam-se de fundamental importância, pois, um indivíduo com doença renal tem de 5 a 10 vezes mais chances de morte prematura por complicações da doença, do que ter um quadro de reversão da doença, devido a vulnerabilidade que esta patologia causa aos indivíduos (WEBSTER et al., 2017).

Em suma, as discussões acerca da obtenção de dados referentes à relação, direta ou indireta, entre os agrotóxicos e suas conseqüências para a função renal de agricultores, devem considerar sempre as mais diversas especificidades que compreendem tal relação, visto que a composição química das substâncias, a forma de utilização, bem como o tempo de exposição e a idade, entre outros, são fatores determinantes para os resultados. Deste modo, faz-se necessária a realização de novas pesquisas envolvendo a avaliação da função renal e a exposição a agrotóxicos, com a perspectiva de desenvolver estratégias para investigar mais criteriosamente os parâmetros de exposição, não só dos trabalhadores, como também de toda a população, uma vez que todos do entorno imediato aos locais de aplicação estão expostos a estes venenos, mesmo que de forma indireta.

Ademais, os resultados aqui discutidos com base na literatura pertinente à temática nuclear deste estudo, demonstram ainda a necessidade de acompanhamento de saúde dos profissionais cujas atividades ocupacionais ocorrem com a utilização dos agrotóxicos, visto a incidência de dados preliminares que, a média e longo prazos, podem direcioná-los para danos de saúde em função das substâncias tóxicas desses produtos.

7 CONCLUSÃO

Os agricultores estão expostos a um conjunto de fatores de riscos ambientais e comportamentais que os tornam mais vulneráveis a intoxicação por agrotóxicos. Esses fatores podem estar associados ao desenvolvimento de subseqüentes alterações no organismo, dentre elas o comprometimento renal. Desta forma, este estudo avaliou a função renal de trabalhadores rurais expostos à agrotóxicos utilizados nas plantações da laranja no município de Boquim, no Estado de Sergipe, obtendo as seguintes evidências:

- Através do perfil sociodemográfico dos participantes foi identificado que aspectos específicos podem estar associados ao aparecimento de alterações renais, tais como a faixa etária acima de sessenta anos, o baixo nível de escolaridade comum entre os agricultores, e o pertencimento às classes sociais D e E;
- Além disso, foi possível avaliar que condições ocupacionais, como elevado tempo de exposição e a não utilização de equipamento de proteção individual também favoreceram a suscetibilidade para possíveis alterações renais;
- Houve aumento nos níveis da creatinina sérica em citricultores com faixa etária de acima de 60 anos;
- Quando associadas as variáveis sociodemográficas com a Taxa de Filtração Glomerular, notou-se a ocorrência de diferença estatística significativa com as análises referentes aos participantes com faixa etária acima de 60 anos;
- Também houve diferença significativa para a TFG no indicador de atividade da colinesterase plasmática (BChE), em relação aos participantes com mais de 60 anos;
- Verificou-se a correlação negativa entre a TFG e os níveis séricos de ureia, e entre a TFG e os níveis séricos de creatinina;
- Foi registrada a correlação positiva, em percentuais significativos, entre os níveis de butirilcolinesterase e a taxa de filtração glomerular;
- Sendo assim, as alterações encontradas nos marcadores renais e na taxa de filtração glomerular sugerem a existência de associações e correlações entre a exposição laboral aos agrotóxicos por agricultores e alterações da função renal.

8 PERSPECTIVAS

A realização deste estudo permitiu a obtenção de dados relevantes acerca da correlação entre a exposição aos agrotóxicos por citricultores no município de Boquim (SE) e alterações renais em indivíduos expostos a agrotóxicos, instigando a necessidade de desenvolver outras pesquisas que tencionem a compreensão de análises biológicas, sociais e ocupacionais referente à citada temática, de modo que possa aprimorar o entendimento sobre a deterioração da função renal a partir das diferentes vertentes deste contato.

Salienta-se que além dos marcadores convencionais analisados neste estudo, considera-se pertinente mensurar também a cistatina C, uma vez que se trata de um marcador que, conforme publicações atuais, tem se mostrado importante no diagnóstico da doença renal. Contudo, seu uso ainda é limitado devido à escassez de laboratórios especializados e capacitados para realizá-los. Assim, a inclusão da cistatina C em estudos com a temática aqui trabalhada pode possibilitar a ocorrência tanto de resultados diferentes, quanto de resultados complementares aos que foram apresentados.

Diante do saber acerca do quão oneroso o tratamento renal é para o sistema de saúde pública, e que os agrotóxicos são potenciais agressores para os rins, em especial dos agricultores em contato direto e dos moradores do entorno dos locais onde são utilizados, os achados deste trabalho apresentam contribuições significativas para o desenvolvimento de políticas públicas e diretrizes de saúde mais eficazes quanto à prevenção de agravos à saúde dos trabalhadores expostos continuamente aos defensivos agrícolas.

REFERÊNCIAS

- ABREU, P. H. B; ALONZO, H. G. A. Trabalho rural e riscos à saúde: uma revisão sobre o “uso seguro” de agrotóxicos no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, São Paulo, v.19, n.10, p.4197-4208. 2014.
- ALONZO, H.G.A. **Intoxicações agudas por Agrotóxicos nos centros de toxicologia de seis hospitais universitários do Brasil em 1994**. 195. 200f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Capinas. 1995.
- ANUÁRIO BRASILEIRO DA FRUTICULTURA. Michelle Treichel ... [et al.]. – Santa Cruz do Sul: Editora Gazeta Santa Cruz. 2016.
- ARAÚJO, A. J. et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais. **Ciências de Saúde Coletiva**, v.12, p.115-130. 2007.
- ASSAD, M.L.L., ALMEIDA, J. Agricultura e sustentabilidade contexto, desafios e cenários*. **Ciênc. Ambiente**. p. 15–30. 2004.
- BARTH, V.G.; BIAZON, A.C. Complicações decorrentes da intoxicação por organofosforados. **Revista Saúde de Biologia**, v.5, n. 2, p. 27-33. 2010.
- BATISTA, R.S., FERRARI, J.L., GUIMARÃES, M.A.P., MENDONÇA, G.P. Percepção dos citricultores e técnicos agrícolas quanto ao uso dos agrotóxicos. **Rev. Verde Agroecol. E Desenvol. Sustentável** 10, 188–198. 2015.
- BEDOR, C. N. G. et al. Vulnerabilidades e situações de riscos relacionados ao uso de agrotóxicos na fruticultura irrigada. *Rev. Bras. Epidemiol.*, v.12, n. 1, p.39-49. 2009.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2004
- BEN ANES, A. et al. Alterations in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in chronic obstructive pulmonary disease: relationships with oxidative and inflammatory markers. **Mol. Cell. Biochem**. 2017.
- BOMBARDI, L.M. Intoxicação e morte por agrotóxicos no Brasil: a nova versão do capitalismo oligopolizado. In: Boletim Dataluta. **NERA – Núcleo de Estudos, Pesquisas e Projetos de Reforma Agrária. Presidente Prudente**. p. 1 – 21. 2011
- BORGES, A.C.G., COSTA, V.M.H. DE M. A Evolução do Agronegócio Citrícola Paulista e o Perfil da Intervenção do Estado. **Rev. Bras. Multidiscip**. Vol. 9, p. 101–124. 2015.
- BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Sistema de Informação sobre agrotóxicos**. 2006. Disponível em: <<http://WWW.portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 16 set. de 2017.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica/Ministério da saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. 7.ed. Brasília: Ministério da Saúde, p. 63-77. 2009.

BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Seminário de mercado de agrotóxico e regulação.** Brasília, DF: ANVISA, 2012. Disponível em <http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissao>. Acesso em: 14 de Out. de 2017.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos – **Vigipeq. Relatório: Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos no Estado de Sergipe.** Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental- CGVAM. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – SVS/MS. ERVILHA, Iara Campos. 2012.

BUKABAU, J.B. et al. Performance of glomerular filtration rate estimation equations in Congolese healthy adults: The inopportunity of the ethnic correction. **Journals plos one.** 2018.

CABRAL, E. R. M. **Exposição aos agrotóxicos: implicações na saúde de trabalhadores agrícolas de uma região de campinas-SP.** São Paulo. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências médicas da Universidade Estadual de Campinas, Capinas. 2012.

CAMARA, J. H. C; OSAKO, L. K. **Uma visão crítica do uso dos agrodefensivos no Brasil e na região do pontal do Paranapanema.**ed. 1ª. Rio de Janeiro: Editora. 2017.

CANHESTRO, M.R. et al. Conhecimento de pacientes e familiares sobre a doença renal crônica e seu tratamento conservador. **Rev. Min. Enferm.** Vol. 14, p. 335–344. 2010.

CAREY, J.L., DUNN, C., GASPARI, R.J. Central respiratory failure during acute organophosphate poisoning. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, **Clinical Challenges to Ventilatory Control.** vol.189. p. 403–410. 2013.

CASER, D. V.; AMARO, A. A. Evolução da produtividade na citricultura paulista. **Rev. Informações na citricultura.** v. 34, p. 10. 2004.

CARNEIRO, F F. et al. Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. **ABRASCO**, Rio de Janeiro. 2012.

CASTRO, R. et al. Paraquat intoxication and hemocarbo-perfusion. **Acta Médica Port.** vol. 18, p. 423-31. 2005.

CAVALCANTI, L. P. A. N. et al. Intoxicação por Organofosforados: Tratamento e Metodologias Analíticas Empregadas na Avaliação da Reativação e Inibição da Acetilcolinesterase. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 08, n. 03, p. 739 - 766. 2016.

CAVARI, Y. et al. 2013. Organophosphate Poisoning-Induced Acute Renal Failure. **Pediatr. Emerg. Care** .vol. 29. p. 646. 2013.

CAVUŞOĞLU, K., YAPAR, K., ORUÇ, E., YALÇIN, E. Protective effect of Ginkgo biloba L. leaf extract against glyphosate toxicity in Swiss albino mice. **J. Med. Food**, vol. 14, p. 1263–1272. 2011.

CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES - Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Coord. Dr. Luiz Querino de Araújo Caldas. Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bupiridílicos e piretróides.

Centro de Controle de Intoxicações de Niterói – RJ, 2000. <http://www.uff.br/ccin/>. Acesso em: 09 mar. 2017.

CERQUEIRA, G.S. et al. Dados de Exposição Ocupacional aos Agrotóxicos em um Grupo Assistido por uma Unidade Básica de Saúde na Cidade de Cajazeiras, PB. **Rev. Intertox Toxicol. Risco Ambient. E Soc.**, vol. 3. 2015.

CESAR, M. et al. Investigação da banda c5 da butirilcolinesterase humana em pacientes com glaucoma. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba. vol 8. p. 114-129. 1984.

CHAVES, T. V. S. **Estudo das alterações hematológicas, bioquímicas e genotóxicas induzida por agrotóxicos em agricultores do estado do Piauí**. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Piauí, Teresina. 2011.

CHIELLE, E. O.; BERGMANN, W. C. K.; PEREIRA, D. L. Avaliação da expressão séricas da enzima colinesterase e de marcadores bioquímicos hepáticos e renais em plantadores de tabaco. **Rev. Unesc & Ciência**. n.1, v. 6, p. 153-162. 2015.

CHOWDHARY S.; BHATTACHARYYA, R.; BANERJEE. D. Acute organophosphorus poisoning. **Clínica Chimica Acta**, v. 431, p. 66–76. 2014.

CUENCA, M. A. G.; SILVA, L. M. S. **A citricultura nos Tabuleiros Costeiros de Sergipe – Sua evolução entre 1999 a 2000**. Aracaju-SE: [s.e.], Emprapa Tabuleiros Costeiros, Pesquisa Técnica, p. 41. 2002.

DAVIES, P., KATZMAN, R., TERRY, R.D. Reduced somatostatin-like immunoreactivity in cerebral cortex from cases of Alzheimer disease and Alzheimer senile dementia. **Nature**. Vol. 288, p. 279–280. 1980.

DESAI, S. N.; DESAI, P. V. Changes in renal clearance and renal tubular function in albino mice under the influence of Dichlorvos. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 91, n. 3, p.160-169. 2008.

DOMINGUES, M. R. et al. Agrotóxicos: Risco à Saúde do Trabalhador Rural. **Revista Seminário: Ciências Biológicas e da Saúde. Londrina**, v. 25, p. 45-54. 2004.

DREBES, L. M. et al. Acidentes típicos do trabalho rural: um estudo a partir dos registros do hospital universitário de Santa Maria, RS, Brasil. **REMOA** - v.13, n.4, set-dez. p. 3467-3476, 2014.

DUSSE, F. et al. Early prediction of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers. **Crit. Care**. vol. 19, p. 290. 2015.

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. **Saúde Em Debate**, v. 41, p. 241–253. 2017.

DUTRA, M. C. et al. Avaliação da função renal em idosos: um estudo de base populacional. **J Bras Nefrol**, v. 36, n. 3, p. 297-303. 2014.

FACHINELLO, J.C. Situação e Perspectivas da Fruticultura de clima temperado no Brasil. **Rev. Brasileira de Fruticultura**. Volume Especial, p. 109 - 120. 2011.

FARIA, N.M.X., ROSA, J.A.R. DA, FACCHINI, L.A. Intoxicações por agrotóxicos entre trabalhadores rurais de fruticultura, Bento Gonçalves, RS. **Rev. Saúde Pública**. vol. 43, p. 335–344. 2009

FIGUEIREDO, G. M. de. **Efeitos na saúde de trabalhadores expostos a longo prazo a agrotóxicos atendidos no ambulatório de toxicologia do Hospital de Clínicas da Unicamp nos anos de 2006 e 2007**. - Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo. 2009.

FLORES, A.V. et al. Organoclorados: um problema de saúde pública. **Ambiente Amp Soc**. vol. 7. p. 111–124. 2004.

FRIEDRICH, K. Desafios para a avaliação toxicológica dos agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 1, n. 2, p. 2-15. 2013.

GARCIA, E. G.; FILHO, J. P. A. Aspectos de prevenção e controle de acidentes no trabalho com agrotóxicos. São Paulo: **Fundacentro**, 2005.

GONÇALVES, G. M. S et al. Uso de agrotóxicos e a relação com a saúde na etnia Xukuru do Ororubá, Pernambuco, **Brasil. Saúde Soc**. v. 21, n. 4, p. 1001-1012. 2012.

GOETHEL, G. et al. Avaliação de parâmetros bioquímicos e toxicológicos de fumicultores do município de Venâncio Aires/RS. **Rev. Bras. Pesq. Saúde, Vitória**, v.15, n. 1, p.105-112. 2013.

GENUIS, S.J., LANE, K., BIRKHOLZ, D. Human Elimination of Organochlorine Pesticides: Blood, Urine, and Sweat Study. **BioMed Res. Int**. 2016.

HERNÁNDEZ, A.F. et al. Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers. **Environ. Res**. 102, 70–76. 2006

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS. **Produtos agrotóxicos e afins comercializados em 2009 no Brasil: uma abordagem ambiental**/ Rafaela Maciel Rebelo... [et al]. - Brasília: Ibama, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Estatística da Produção Agrícola**. Setembro de 2013. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/lspa/estProdAgr_201309.pdf. Acesso em: 16 set 2016.

INTERNATIONAL LABOR ORGANIZATION (ILO). **World day for safety and health at work: a background paper**. In: **Foccus Programme on Safework**. International Labour Office, The World Health Organization, Geneva: 2005. Disponível em: <http://www.ilo.org/public/english/bureau/inf/pr/2005/21.htm>. Acesso em: 16 set 2016.

JACOBSON, L. S. V. et al. Comunidade pomerana e uso de agrotóxicos: uma realidade pouco conhecida. **Revista Ciencia Saude Coletiva**. v.1, n.1. 2009.

JANDOTTI, A.C. **Fatores de risco para intoxicação com agrotóxicos em trabalhadores rurais**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Sergipe - Largato. 2016.

- KIRSZTAJN, G.M. et al. Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manejo da doença renal crônica na prática clínica. **J Bras Nefrol.** p. 63–73. 2014.
- KÖRBES, D. et al. Ototoxicidade por organofosforados: descrição dos aspectos ultraestruturais do sistema vestibulococlear de cobaias. **Braz. J. Otorhinolaryngol.** vol.76, p. 238–244. 2010.
- KOZIEN, T. M.; MIKAMI, L. R. Genetic variability of che2 site of the enzyme human butyrylcholinesterase in the elderly. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, v. 6, p. 53-69. 1984.
- LA DU, B.N. et al.. Phenotypic and molecular biological analysis of human butyrylcholinesterase variants. **Clin. Biochem.** vol. 23. p. 423–431.1990.
- LEBOV, J.F. et al. Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup. Environ. Med.* vol. 73, p. 3–12. 2016.
- LEBOV, J.F. et al. Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup. Environ. Med.* v. 73, n.1, p. 3-12. 2016.
- LEE, F.-Y. et al. Organophosphate Poisoning and Subsequent Acute Kidney Injury Risk: A Nationwide Population-Based Cohort Study. **Medicine (Baltimore).** vol 94. 2015.
- LEVEY, A.S. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. **Kidney Int.** vol. 80. p. 17–28. 2011.
- LIMA, J.S. et al. Riscos coletivos e impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana e ambiental: um estudo piloto de saúde ocupacional. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**, n.5, p. 73-87. 2002.
- LINARES, C.E.B. et al. Níveis basais de acetilcolinesterase e Butirilcolinesterase em agricultores da região de frederico Westphalen – rs. **Saúde St. Maria.** vol. 31,p. 47–51. 2005.
- LIONETTO, M. G. Acetylcholinesterase as a Biomarker in Environmental and Occupational Medicine: New Insights and Future Perspectives. **BioMed Research International.** 2013.
- LOPES, J. M.S et al. Importância Econômica dos citros no Brasil. **Rev. Científica eletrônica de agronomia.** v.1, n.1. 2011.
- MAGALHÃES, A. F. A. Avaliação das intoxicações exógenas no Distrito Federal no período de 2009 a 2013. 2017
- MALASPINA, F.G.; ZINILISE, M.L.; BUENO, P.C. Perfil epidemiológico da intoxicações por agrotóxicos no Brasil, no período de 1995 a 2010. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v.19, n. 4, p. 425. 2011.
- MARQUES, M., JUNIOR, S., SILVA, D. A Lei dos Agrotóxicos: um estudo sobre responsabilidade prevista, perante os produtores rurais do interior do Estado de São Paulo. 2016.
- MARTINI, L.C.P., ROMÃO, A.L., MOREIRA, P.A.B., FRAGA, M.M., Uso da prescrição de agrotóxicos no Brasil: um estudo de caso na região de Tubarão - SC. *Extensio Rev. Eletrônica Ext.* v.13, n. 71-82. 2016.

- MASCARENHA, T. K. S. F.; PESSOA, Y. S. R. Q. Aspectos que potencializam a contaminação do trabalhador rural com agrotóxicos: uma revisão integrativa. **Trabalho & Educação, Belo Horizonte**, v.22, n.2, p.87-103. 2013.
- MATTEI, L. Programa nacional de fortalecimento da agricultura familiar (prona) concepção, abrangência e limites observados 1. **Rev.eletronica Rsearchgate**. v.1, n.1. 2017.
- MILANO, G. E. et al. Atividade da butirilcolinesterase e fatores de risco cardiovascular em adolescentes obesos submetidos a um programa de exercícios físicos. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 57, n. 7. 2013.
- MOREIRA, J. C. et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.7, n.2, p. 299-311. 2002.
- MORI, N. et.al.. Alterações bioquímicas e toxicológicas de agricultores familiares da região do Alto Jacuí, Rio Grande do Sul. 2015
- MOYER, R. A. et al. Kinetic analysis of oxime-assisted reactivation of human, Guinea pig, and rat acetylcholinesterase inhibited by the organophosphorus pesticide metabolite phorate oxon (PHO). **Pesticide Biochemistry and Physiology**. Vol. 145, p. 93-99. 2018.
- NAVARRO, Z. et al. Desenvolvimento rural no Brasil: os limites do passado e os caminhos do futuro. **Estud. Av**. vol.15, p.83–100. 2001.
- NEVES, M. F. et al. **O Retrato da Citricultura Brasileira**. Ribeirão Preto: MARKESTRAT. 2010.
- NICOLOPOULOU-STAMATI, P. et al. Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. **Front. Public Health**. 2016.
- NOGUEIRA, T. Insuficiência Renal Crônica. Rev. **UNIPLAC**. vol.3. 2015.
- OLIVEIRA-SILVA, J. J. et al. Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n.2, p. 130-135. 2001.
- PARRA, M.L. et al. Saúde do Trabalhador e Intoxicação por Organofosforados: Um Estudo Sistemático. **OLive Rev. Científica Eletrônica** – vol. 2, p. 83–99. 2017
- PERES, F.; ROZEMBERG, B.; LUCCA, S. R. Percepção de riscos no trabalho rural em uma região agrícola do estado do Rio de Janeiro, Brasil: agrotóxicos, saúde e meio ambiente. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 1836-1844. 2005.
- PERON, A.P. et al. Ação tóxica do herbicida paraquat sobre o homem. **Arq. Ciênc. Saúde**. Vol.7. 2003.
- PETRONILHO, E.C., FIGUEROA-VILLAR, J.D. Agentes para Defesa Contra Guerra Química: Reativadores da Acetilcolinesterase Inibida com Organofosforados Neurotóxicos. **Rev. Virtual Quím**. Vol. 6, p. 671–686. 2014
- PREZA, D. DE L.C., AUGUSTO, L.G. DA S. Farm workers' vulnerability due to the pesticide use on vegetable plantations in the Northeastern region of Brazil. **Rev. Bras. Saúde Ocupacional**. Vol. 37, p. 89–98. 2012.

- RANGEL, C. DE F.; SARCINELLI, P. DE N.; ROSA, A. C. S. Uso de agrotóxicos e suas implicações na exposição ocupacional e contaminação ambiental. **Cad Saúde**. v.1, n.1. 2011.
- REBELOI., R.M., ELOISA DUTRA CALDAS. Avaliação de risco ambiental de ambientes aquáticos afetados pelo uso de agrotóxicos. **Química Nova**. vol. 37, p. 1199 -1208. 2014.
- REED, B. A.; SABOURIN, C.L.; LENZ, D.E. Human butyrylcholinesterase efficacy against nerve agent exposure. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**. Vol. 31. 2016.
- REMOR, A.P. et al.. Occupational exposure of farm workers to pesticides: Biochemical parameters and evaluation of genotoxicity. **Environ. Int.** 35, 273–278. 2009.
- RIBAS, P.P. **Compatibilidade de Trichoderma spp. a princípios ativos de fungicidas comerciais aplicados na cultura do feijão**. Compatibility of Trichodermaspp. to active ingredients of commercial fungicides applied in bean culture. 2010.
- RIELLA, MIGUEL C. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólitos. 1.ed. Editora Guanabara Googan: São Paulo. 2003.
- RIGOTTO, R. M.; VASCONCELOS, D. P.; ROCHA, M. M. Uso de agrotóxicos no Brasil e problemas para a saúde pública. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 7, p. 1-3. 2014.
- ROCHA JUNIOR, D. S.; et al. Síndromes neurológicas induzidas por praguicidas organofosforados e a relação com o suicídio. **Saúde em revista**, v. 6, p.53-60. 2004
- ROEL, A.R. A agricultura orgânica ou ecológica e a sustentabilidade da agricultura. **Interações Campo Gd.** ed.4. Vol.3. 2016.
- ROLDAN-TAPIA, L. et al. Neuropsychological sequelae from acute poisoning and long-term exposure to carbamate and organophosphate pesticides. **Neurotoxicol. Teratol.** vol.28. p. 694–703. 2006.
- RUBÍ, J. C. M.; et al.. **Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos**. 1998.
- SANTANA, V.S., MOURA, M.C.P., NOGUEIRA, F.F. e., Mortalidade por intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos, 2000-2009, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, p. 47, 598-606. 2013.
- SANTANA, C. M. et al. Occupational exposure of rural workers to pesticides. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 301-307. 2016.
- SANTARPIA, L. et al. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.**, Vol. 4, n. 1, p. 31–39. 2013
- SANTOS, V. M. R. E.; DONNICI, L. C. S. et al. Compostos organofosforados pentavalente: Histórico, métodos sintéticos de preparação como inseticida para realizar. **Revista. Química., Nova**. v. 30, n. 1, p.159-170. 2007.
- SERRA, A.; PRATA, F.M.M. Intoxicação por paraquat. 2003.
- SHIBATA, R. T.; REZENDE, J. O.; SOUZA, L. S. **Citricultura dos Estados da Bahia e Sergipe**. Mestrado (Dissertação) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão. 2012.

- SILVA, A. A. **Avaliação tardia do estado de saúde de pessoas intoxicadas agudamente por agrotóxicos inibidores das colinesterases**. 2004. 200f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campina. 2004.
- SILVA, J. M. et al. Agrotóxicos e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 10, n. 4, p. 891-903. 2005.
- SILVA, M.F. DE O. E, COSTA, L.M. DA, 2012. A indústria de defensivos agrícolas. **Revista BNDS**. 2012.
- SIQUEIRA, A. A. S. **Efeito do tratamento padrão com atropina e pralidonima na prevenção das alterações comportamentais e bioquímicas após intoxicação aguda pelo organofosforado clorpirifos**. 200f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, São Paulo. 2016.
- SIQUEIRA, D. F. et al. Análise da exposição de trabalhadores rurais a agrotóxicos. **Revista Brasileira de Promoção da Saúde**. v. 26, n. 2, p. 182-191. 2013.
- SOARES, W.; ALMEIDA, R. M. V. R.; MORO, S. APUD MIDIO & SILVA, 1995. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1117-1127. 2003.
- SOARES, W. L.; DE FREITAS, E. A. V.; COUTINHO, J. A. G. Trabalho rural e saúde: intoxicações por agrotóxicos no município de Teresópolis – **RJ. RER**. v.43, n.04, p. 685-701, out/dez. 2005.
- SOARES, AA. et al. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. **Clin Chem Lab Med**. v. 47, n.09 p.1023-1032. 2009.
- SOARES, SOARES, W. L. **Uso dos agrotóxicos e seus impactos à saúde e ao ambiente: uma avaliação integrada entre a economia, a saúde pública, a ecologia e a agricultura**. Tese (Doutorado) - Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro: s.n. 2010
- STRELITZ, J.; ENGEL, L.S; KEIFER, M. C. Blood acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as biomarkers of cholinesterase depression among pesticide handlers. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 71, n. 12, p. 842–847. 2014.
- SWENI, S.; et al. Acute renal failure in acute poisoning: prospective study from a tertiary care centre of South India. **Journal of Renal Care**, v.38, p.22-28. 2012.
- TURRA, C.; GHISI, F. Laranja Orgânica no Brasil: Produção, Mercado e Tendências. 2011.
- VEIGA, M. M.; MELO, C. F. C. DE A. E. Análise da eficiência dos equipamentos de proteção aos agrotóxicos utilizados em saúde pública. **Laboreal**, ed. 1. v. 12, p. 53–62. 2016.
- VERPLANKE, A.J. et al. Occupational exposure to cis-1,3- dichloropropene: biological effect monitoring of kidney and liver function. *Occup. Environ. Med.* vol. 57. p. 745- 751.2000.
- VINHA, M.B., PINTO, C.L. DE O., PINTO, C.M.F., SOUZA, C.F. DE, SOUZA, M.R. DE M., OLIVEIRA, L.L. DE, Impactos do uso indiscriminado de agrotóxicos em frutas e hortaliças. **Rev. Bras. Agropecuária Sustentável**.vol.1. 2011.

VOMMARO, A.; et al. Praguicidas organofosforados e sua toxicidade. 2010. 38f. Monografia (Bacharel em Farmácia Generalista) – Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares-MG. 2010.

WANDERLEY, M. DE N.B., A valorização da agricultura familiar e a reivindicação da ruralidade no Brasil. Rev. **Desenvolv. E Meio Ambiente**. vol. 2. 2000.

WEBSTER, A. et al. Chronic kidney disease. **The lancet**, v. 389, n.10075, p. 1238-1252. 2017.

ZHANG, F. et al., 2017. Study of the effect of occupational exposure to glyphosate on hepatorenal function. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**. Vol. 51, p. 615–620. 2017.

YU, L. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira – AMB/ Sociedade Brasileira de Nefrologia - Insuficiência Renal Aguda – IRA. **Comitê de Insuficiência Renal Aguda da Sociedade Brasileira de Nefrologia**, São Paulo, p. 1-24. 2007.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO GERAL CITRUS

Análise de indicadores de saúde e marcadores de risco à exposição a agrotóxicos nos trabalhadores das lavouras da laranja nas regiões de maior produção do Estado de Sergipe.

Instituições parceiras: MPT-SE / Fundacentro / UFS / IFS / EMDAGRO / CEREST / SMS / FETASE
QUESTIONÁRIO GERAL CITRUS

IDENTIFICAÇÃO

1. **Número do voluntário (conforme o crachá):** _____
2. **Data de nascimento:** ____ / ____ / _____
3. **Gênero** () M () F
4. **Endereço (localização):** _____
5. **Grau de instrução:**
() Até fundamental I incompleto () Até Fundamental II Incompleto () Até Médio Incompleto
() Até Superior Incompleto () Até Superior Completo
6. **Estado Civil**
() Casado/união estável () Solteiro () Viúvo/Separado/Divorciado
7. **Condição/Relação do Entrevistado**
() Proprietário/Produtor () Cônjuge () Filho/Filha () Genro/Nora () Cunhado/Cunhada
() Irmão/Irmã () Trabalhador
8. **Local de residência**
() Estabelecimento () Comunidade Rural () Município
() Outro Município. Qual? _____
9. **Perfil socioeconômico – formulário ABEP-CCEB 2013**

ITENS	QUANTIDADE					
	0	1	2	3	4	5
Televisão em cores	0	1	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4	5
Banheiro	0	1	2	3	4	5
Automóvel	0	1	2	3	4	5
Empregada mensalista	0	1	2	3	4	5
Aspirador de pó	0	1	2	3	4	5
Máquina de lavar	0	1	2	3	4	5
Videocassete e/ou DVD	0	1	2	3	4	5
Geladeira	0	1	2	3	4	5
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	2	3	4	5

10. **Grau de instrução do chefe da família**
() Até 3ª série do fund. () 4ª série do fundamental (primário completo) () Fund. Completo (antigo ginásio) () Médio completo (antigo colegial) () Superior completo () Superior incompleto

DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO

11. **Auto relato de etnia:**
() Pardo () Negro () Branco () Índio () Amarelo
12. **Está em tratamento médico?** () SIM () NÃO
13. **Fez algum tipo de cirurgia?** () SIM () NÃO
14. **Você tem ou já teve alguma destas doenças?**

- () Diabetes () Hepatite () HIV () Sífilis () Tuberculose () Doenças Renais () Doenças Respiratórias () Doenças Cardíacas () Doenças gastrointestinais () Doenças Reumáticas () Doenças sanguíneas () Doenças Auto Imunes () Hipertensão () Doenças Neurológica () Câncer
15. **Na família alguém tem hipertensão?** () SIM () NÃO
 16. **Quem da família possui ou possuía hipertensão?**
() Pai () Mãe () Avós () Outros _____
 17. **Usou alguma medicação nos últimos 3 meses?**
() Antibióticos () Antiinflamatórios () Corticóides () Antidepressivos () Salicilatos
() Outros _____
 18. **Faz uso de insulina?** () SIM () NÃO
 19. **Faz uso de hipoglicemiante oral?** () SIM () NÃO
 20. **Já teve alguma taquicardia?** () SIM () NÃO
 21. **Você se sente sonolento ou cansado com frequência?** () SIM () NÃO
 22. **Já sentiu dor no peito?** () SIM () NÃO
 23. **Há quanto tempo?**
() Entre uma a três semanas () Quatro semanas ou mais
 24. **Alguém da família já morreu por consequência de doença cardíaca?**
() Sim. () Não. () Não Sabe Informar **Quem?** _____
 25. **Usa medicação para o coração?** () SIM () NÃO
 26. **Faz uso de anti-hipertensivo?** () SIM () NÃO
 27. **Alguém da família já sofreu derrame?** () SIM () NÃO () NSI
 28. **Alguém da família já sofreu infarto?** () SIM () NÃO () NSI
 29. **Tem dificuldade de enxergar?** () SIM () NÃO
 30. **Faz reposição hormonal (anticoncepcional, levotiroxina)?** () SIM () NÃO
 31. **Tem alergia a algum medicamento?** () SIM () NÃO
 32. **Fumante?** () SIM () NÃO
 33. **Qual tipo de cigarro que fuma**
() Não Fuma () Branco () Palha () Outro: _____
 34. **Quantidade de cigarros por dia:** _____ cigarros.
 35. **Ex-fumante?** () SIM () NÃO
 36. **Quanto tempo parou?** _____
 37. **Consome bebida alcóolica?** () SIM () NÃO
 38. **Com qual a frequência?**
() Mais de uma vez ao dia () Diariamente () A cada 2 dias () Toda a semana () Mensalmente
 39. **Você bebe água com frequência?** () SIM () NÃO
 40. **Qual a quantidade de água você bebe por dia?**
() Menos de 500ml () Até 2000ml () Mais de 2000ml
 41. **Tem o hábito de urinar a noite com frequência?** () SIM () NÃO
 42. **Quantas vezes?** () 1-2 Vezes () 3-4 Vezes () Mais de 4 vezes
 43. **Quantos quilos de sal você utiliza em um mês?** () Menos de 1kg () Até 2kg () Mais de 2Kg
 44. **Quantas pessoas se alimentam em sua casa diariamente** _____
 45. **Você tem o costume de adicionar sal depois dos alimentos prontos?** () SIM () NÃO
 46. **Apresenta dificuldade para perder peso?** () SIM () NÃO
 47. **Apresenta alterações visíveis na pele?** () SIM () NÃO
 48. **Fraqueza muscular?** () SIM () NÃO
 49. **Tremor noturno?** () SIM () NÃO
 50. **Convulsões?** () SIM () NÃO
 51. **Dores recorrentes na coluna?** () SIM () NÃO
 52. **Dor articular?** () SIM () NÃO

CONTATO COM O VENENO/COMPORTAMENTAL

53. **Já teve contato com veneno agrícola (aplicou, entrou na lavoura recém-pulverizada, fez o preparo, lavou roupas e instrumentos de aplicação)?**
() nunca () direto () indireto
54. **Há quanto tempo aplica/contato venenos no trabalho?**
() Menos de 1 ano () De 1 a 5 anos () De 5 a 10 anos () De 10 a 20 anos () Mais de 20 anos
55. **Quanto tempo (horas diárias) tem contato com veneno?** _____ horas.
56. **Há quanto tempo atrás foi a última vez que teve contato com veneno?**
() Até 3 dias () De 3 a 7 dias () 2 a 3 semanas () 1 a 3 meses () 3 a 6 meses () 6 a 12 meses
() Mais de 1 ano
57. **Com qual a frequência você aplica/contato veneno?**

Diário Semanal Quinzenal Mensal Bimestral Trimestral

58. **Imediatamente após o contato com o veneno você troca de roupas?**
 SIM NÃO
59. **Lava as mãos?** SIM NÃO
60. **Toma banho?** SIM NÃO
61. **Onde é feita a lavagem de roupas quando em contato com o veneno?** Separada da roupa da família
 Junto com a roupa da família
62. **Por quem é feita esta lavagem?**
 Aplicador Família Outra pessoa
63. **Recebeu treinamento de capacitação sobre venenos?** SIM NÃO
64. **Equipamentos de proteção individual** SIM NÃO
65. **Usa EPI nas atividades laborais (aplicação/reentrada)?** Completo Parcial Não usa

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE LAGARTO
NÚCLEO DE PESQUISA E ATENÇÃO A SAÚDE DO TRABALHADOR (NUPAST)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TGLE) - Título: Análise de indicadores de saúde e marcadores de risco à exposição a agrotóxicos nos trabalhadores das lavouras de laranja nas regiões de maior produção do Estado de Sergipe. CAAE: 12988313.8.0000.5548

Endereço

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO - NUPAST
Avenida Francisco Garçon, 63 (Centro) 49400-000 - Lagarto, Sergipe SE, F. +55 (79) 2105-653

Eu, _____,
natural de _____,
RG: _____, CPF: _____,
estado civil _____, morador à rua _____

intendo que estou sendo convidado(a) para participar do projeto de pesquisa intitulado, **Análise de indicadores de saúde e marcadores de risco à exposição a agrotóxicos nos trabalhadores das lavouras de laranja nas regiões de maior produção do Estado de Sergipe.**

As informações existentes neste documento são para que eu entenda perfeitamente os objetivos da pesquisa e para saber que a minha participação é espontânea. Eu entendo que a recusa, por minha parte, em continuar a participar desta pesquisa em qualquer momento ocorrerá sem penalidades para a minha pessoa. Se durante a leitura deste documento houver alguma dúvida, eu entendo que deverei fazer perguntas aos pesquisadores para que eu possa entender perfeitamente do que se trata.

Eu entendo que este projeto está sendo desenvolvido por profissionais e pesquisadores empenhados em um melhor entendimento das condições de trabalho dos citricultores e condições que envolvem a intoxicação por uso de agrotóxicos, e que os resultados serão publicados e divulgados preservando a identificação dos participantes. Autorizo aos responsáveis do estudo utilizar os meus registros de histórico médico atual e progresso, resultados de exames laboratoriais feitos nesta pesquisa, a qualquer tempo durante a pesquisa, sabendo que estes serão divulgados somente preservando minha identificação, da mesma forma os casos positivos de intoxicação serão encaminhados ao CIATOX (Centro de Informação e Investigação Toxicológica) do Hospital de Urgência de Sergipe Governador João Alves Filho (HUSE), localizado à Avenida Tancredo Neves, s/n, bairro Capucho, CEP: 6080-470, Aracaju/SE, e respeitando-se a demanda do serviço, sob certo atendimento prioritário.

Eu entendo que será submetido a coletas de amostras de sangue, para exames bioquímicos para avaliação de intoxicação por organofosforados (colinesterases), marcadores de lesão hepática (alanina aminotransferase (ALT), e gama glutamil transferase (γ-GT); marcadores

bioquímicos de função pancreática (glicemia, amilase pancreática e lipase) e hemograma completo. Também será realizada extração de material genético (DNA) de minhas células e analisados marcadores genéticos para intoxicação por organofosforados (n1799807 n121918558 e n1803274). Eu entendo que a coleta da amostra a fará no dia em que eu assinar este termo e que não terei custo financeiro referente a esta pesquisa. Entendo que os objetivos desta pesquisa são: avaliar indicadores de saúde (Bioquímicos); marcadores de risco (Genéticos, Ambientais e Comportamentais); exposição aos agrotóxicos no trabalhadores das lavouras de laranja nas regiões de maior produção do estado, que reúne os municípios de Lagarto, Boquim, Saigado, Tomar do Gerú, Umbaúba Itabaianinha, Araruá e Cristinápolis – SE.

Li e compreendi todas as informações que foram passadas a mim sobre a minha participação neste projeto de pesquisa. Também a mim foi dada a oportunidade de discutir e fazer perguntas. Todas as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Concordo voluntariamente com a minha participação neste estudo. Receberei uma cópia assinada deste formulário de consentimento informado. Minha concordância em participar deste estudo não retira nenhum dos meus direitos legais, no caso de negligência ou má prática de qualquer pessoa ou instituição que esteja envolvida neste estudo. Poderei também a qualquer momento durante a pesquisa pedir minha retirada do trabalho sem nenhuma penalidade. O contato para sanar dúvidas poderá ser feito pelo e-mail: nupast1@ufsv.br.

Após a autorização para a realização desta pesquisa junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), o pesquisador abaixo nominado vem, por meio deste termo, assumir o compromisso de que a identidade das pessoas envolvidas entrevistadas seja mantida em absoluto sigilo e anonimato. Além disso, vem garantir que toda as informações e amostras biológicas coletadas serão utilizadas estritamente para a realização do projeto de pesquisa e elaboração de publicações e artigos científicos, e demais materiais relativos a este projeto, mantendo-se confidenciais, e ainda as amostras biológicas serão armazenadas em freezer -80°C com chave, no laboratório do NUPAST da UFS, durante o período de realização de pesquisa, sendo descartado após o término da mesma.

Data: ___/___/___

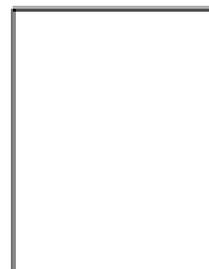
Assinatura: _____

Testemunha: _____

Testemunha: _____

Pesquisadora -

Profa. Dra. Claudia Cristina Montes - Pesquisadora responsável



impressão digital

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de indicadores de saúde e marcadores de risco à exposição a agrotóxicos nos trabalhadores das lavouras de laranja nas regiões de maior produção do estado de Sergipe.

Pesquisador: claudia cristina montes

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 12988313.6.0000.5546

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: MINISTERIO PUBLICO DA UNIAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 643.604

Data da Relatoria: 09/05/2014

Apresentação do Projeto:

Consta do parecer do projeto principal.

Objetivo da Pesquisa:

O pedido de extensão da pesquisa objetiva avaliar a condição de saúde do fígado dos sujeitos de pesquisa do projeto principal, os quais apresentarem alterações em exames laboratoriais e de imagem. Será utilizada avaliação anátomo-patológica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são os inerentes ao procedimento (biópsia guiada por ultrassom). Os benefícios, ainda que não claramente explicitados, devem ser o tratamento do paciente, quando indicado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores acrescentam risco ao projeto quando inserem um procedimento invasivo. Devem cercar-se dos cuidados necessários para garantir a segurança dos sujeitos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



Continuação do Parecer: 443/04

Recomendações:

Ver acima.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

ARACAJU, 12 de Maio de 2014

Assinador por:
Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador)

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍCO

Email – adrianagibara@hotmail.com

<https://outlook.live.com/owa/?path=/mail/inbox/rp>

Submission Confirmation

ETAP <eesserver@eesmail.elsevier.com>

qui 22/03/2018 03:00

From: adrianagibara@hotmail.com <adrianagibara@hotmail.com>; adrianagibara@pq.cnpq.br <adrianagibara@pq.cnpq.br>;

Re: EVIDENCES OF RISKS OF RENAL FUNCTION REDUCTION DUE TO OCCUPATIONAL EXPOSURE TO AGROCHEMICALS: A SYSTEMATIC REVIEW
by Ivângela Raphaela G Prudente; Candice L Cruz; Cláudia Cristina K Pinto; Adriana Gibara Guimarães, Ph.D.
Review Article

Dear Dr. Adriana Gibara Guimarães,

We are pleased to acknowledge receipt of the manuscript "EVIDENCES OF RISKS OF RENAL FUNCTION REDUCTION DUE TO OCCUPATIONAL EXPOSURE TO AGROCHEMICALS: A SYSTEMATIC REVIEW" by Environmental Toxicology and Pharmacology.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://ees.elsevier.com/etap/>

Your username is: adrianagibara@hotmail.com

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/etap/automail_query.asp

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Environmental Toxicology and Pharmacology

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.