

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FORTUNÉE ROSA MEYOHAS NEVES

**Efeito dos agrotóxicos e seus metabólitos em células sanguíneas**

**Ribeirão Preto**

**2017**

FORTUNÉE ROSA MEYOHAS NEVES

**Efeito dos agrotóxicos e seus metabólitos em células sanguíneas**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre Profissional em Hemoterapia.

Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia.

Orientadora: Profa. Dra. Fabíola Attié de Castro.

**Ribeirão Preto**

**2017**

Meyohas Neves, Fortunée Rosa

Efeito dos agrotóxicos e seus metabólitos em células sanguíneas/ Fortunée Rosa Meyohas Neves – Ribeirão Preto, 2017.

45 p.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia.

Orientadora: Profa. Dra. Fabíola Attié de Castro.

Descritores: 1. Hemoterapia. 2. Células sanguíneas. 3. Agrotóxicos. 4. Metabólitos dos agrotóxicos.

## **AGRADECIMENTOS**

À orientadora Profa. Dra. Fabíola Attié de Castro por toda a dedicação e suporte.

Ao Hemocentro de Ribeirão Preto, na pessoa de seus funcionários e dirigentes que apoiam a iniciativa do Programa.

Aos professores que compartilharam dedicadamente seu conhecimento.

Aos colegas pela convivência e amizade.

Aos meus familiares pelo apoio constante.

*A medicina transfusional continuará a ser, em certo sentido, como passear por uma floresta tropical onde os caminhos conhecidos estão bem visíveis, mas ainda assim é preciso cuidado ao andar neles, e onde existem outras ameaças ocultas, prontas para enlaçar os incautos.*

**Ian M. Franklin, professor de Medicina Transfusional.**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AABB – *American Association of Blood Banks*

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FAO – Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura

HCV – *Hepatitis C virus* (Vírus da hepatite C)

HIV – *Human immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência humana)

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA – Instituto Nacional de Câncer

MS – Ministério da Saúde

NAT – *Nucleic Acid Testing*

OMS – Organização Mundial de Saúde

SINDAG – Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Defesa Agrícola

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	10
<b>2. Justificativa</b> .....	22
<b>3. Objetivo do estudo</b> .....	23
3.1 Objetivo geral .....	23
3.2 Objetivos específicos .....	23
<b>4. Metodologia</b> .....	24
<b>5. Resultados</b> .....	24
<b>6. Discussão</b> .....	31
<b>7. Conclusão</b> .....	35
<b>8. Referências</b> .....	37
<b>9. Anexo</b> .....	43

## RESUMO

MEYOHAS NEVES, F. R. **Efeito dos agrotóxicos e seus metabólitos em células sanguíneas**. 45 f. Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017.

**Introdução:** A Hemoterapia sempre ocupou espaço entre o científico e o místico. Os gregos reconheciam o sangue como sustentáculo da vida e no século XVII, com a descoberta da circulação sanguínea, por Willian Harvey, a possibilidade de transfusão foi postulada por estudiosos da época. O primeiro relato de transfusão foi o de um procedimento feito empregando a infusão de sangue de carneiro para paciente com tifo, que faleceu. No início do século XX, iniciou-se realmente uma fase de maior compreensão de riscos, e possíveis benefícios com a utilização de sangue, hemocomponentes e hemoderivados. Com o desenvolvimento tecnológico dessa área da saúde, a preocupação com a segurança tornou-se cada vez maior. Dentro desse contexto, o presente trabalho compila e discute a ação dos agrotóxicos, descrita na literatura, sobre o sangue e hemocomponentes a fim de averiguar o quanto se sabe sobre a segurança e eficácia da liberação da doação, a produção e a utilização de hemocomponentes e hemoderivados provenientes de doadores expostos a agrotóxicos. **Metodologia:** O presente trabalho compilou resultados e observações de cinquenta publicações científicas sobre o efeito dos agrotóxicos no sangue, empregando a pergunta norteadora: “O que sabemos para considerarmos segura a utilização de hemocomponentes e hemoderivados provenientes de doadores expostos a agrotóxicos?”. **Conclusão:** O trabalho relatou os principais agrotóxicos empregados no Brasil e no mundo, seus efeitos sobre seres humanos e hemocomponentes, principalmente hemácias e plaquetas. Os dados, dos trabalhos consultados durante essa pesquisa, indicam sobrevida diminuída de plaquetas e hemácias do sangue e que há metabólitos de agrotóxicos no plasma de indivíduos, potenciais doadores de sangue, expostos aos agrotóxicos. Surge portanto, a reflexão sobre a qualidade do hemocomponente obtido de doadores expostos aos agrotóxicos, e a necessidade de novos estudos.

Palavras-chave: Hemoterapia; Transfusão; Células sanguíneas; Agrotóxicos; Metabólitos.



## ABSTRACT

MEYOHAS NEVES, F. R. **Effect of pesticides and their metabolites in blood cells.** 45 sheets. Thesis (Professional Master) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, 2017.

**Introduction:** Hemotherapy has always occupied a space between the scientific and mythical field. The Greeks acknowledged blood as the sinews of life and in the 17<sup>th</sup> century, with the discovery of the blood stream by William Harvey, the possibility of transfusion was postulated by experts at that time. The first report of transfusion was a procedure performed by employing the infusion of sheep blood into a patient with typhus who died. In the beginning of the 20<sup>th</sup> century, we began to truly understand the risks and possible benefits with the use of blood, blood components and derivatives. With the technological development in this health field, the concern with safety became even greater. In this context, this work compiles and discusses the action of pesticides, described in the literature, about blood and its components in order to ascertain how much it is known about the safety and effectiveness of the release to the donation, production, and use of blood components and derivatives from donors exposed to pesticides. **Methodology:** The present work assembled results and transcriptions from 50 scientific publications regarding the pesticides effect on peripheral blood components, guided by the hypothesis of how much we know to consider safe the use of blood components and derivatives from donors exposed to pesticides. **Conclusion:** The study listed the main pesticides used in Brazil and in the world, their effects in human beings and blood components, particularly in red blood cells and platelets. Data from the reference indicate the shortened survival of platelets and red blood cells and the presence of pesticides' metabolites in the plasma of healthy individuals who are potential blood donors exposed to pesticides. It arises here the reflection on the quality of the blood components obtained to donors exposed to pesticides and need for novel studies.

Key words: Hemotherapy; Transfusion; Blood cells; Pesticides; Metabolites.

## 1. Introdução

Entende-se por Medicina Transfusional a ciência que visa restaurar e preservar a saúde de indivíduos por meio da terapia de transfusão de sangue, apoiada no conhecimento de doenças e na utilização de sangue, hemocomponentes e hemoderivados.

Ainda que a tecnologia para novos tratamentos na área da Medicina Transfusional se desenvolva cada vez mais, e tenha obtido expressivos progressos, não se encontrou, até o momento, um substituto sintético para o sangue humano para fins terapêuticos.

A Hemoterapia, terminologia utilizada para o que denominamos Medicina Transfusional, sempre ocupou espaço entre o científico e o místico. Os gregos reconheciam o sangue como sustentáculo da vida e no século XVII, com a descoberta da circulação sanguínea, por Willian Harvey, a possibilidade de transfusão foi postulada por estudiosos da época. O primeiro relato de transfusão foi o de um procedimento feito empregando a infusão de sangue de carneiro para paciente com tifo, que veio a falecer (PINTO, 2013).

Diversas tentativas de transfusão ocorreram de forma empírica, até que no início do século XX (1900-1904), o médico austríaco Karl Landsteiner (1868-1943) descreveu a existência dos grupos sanguíneos ABO e 40 anos depois, descobriu o principal antígeno do Sistema Rh, o antígeno D (ISSITT, 1998).

Outro marco para o desenvolvimento da Hemoterapia ocorreu com os estudiosos Loitt e Mollison, que descobriram os anticoagulantes, possibilitando o armazenamento dos componentes sanguíneos (OLIVEIRA, 2001). Desde então, o desenvolvimento desta ciência – Medicina Transfusional – se notabilizou, com inúmeros avanços tecnológicos e do conhecimento biológico para o tratamento de doenças, sempre utilizando produtos de sangue doado.

Como podemos constatar, o uso de sangue, hemocomponentes e hemoderivados, de maneira eficaz, fez com que surgisse a Hemoterapia, ou a Medicina Transfusional.

Hemocomponentes são os produtos do fracionamento, por meio de processos físicos, como centrifugação e congelamento, a partir de um volume de sangue total doado, sendo os de maior impacto para a terapêutica transfusional: o Concentrado de hemácias (CH) e o Concentrado de plaquetas (CP), o terceiro nesta ordem é o Plasma Fresco Congelado (PF ou PFC), e o Crioprecipitado (CRIO). Para o plasma coletado mundialmente, estima-se que apenas 10 a 15% deste produto é utilizado para fins terapêuticos, sendo o seu excedente encaminhado à indústria para produção de hemoderivados, que são produtos medicamentosos, obtidos pelo fracionamento industrial do plasma humano, através de processos físico-químicos, temos como exemplos: a albumina, algumas globulinas e diversos concentrados de fatores de coagulação, esta é uma indústria que desenvolve atividade de alta complexidade, e que tem como principal matéria-prima o plasma humano.

A Hemoterapia é, portanto, a área da medicina que estabelece as normas e indica aos clínicos como restabelecer a saúde fornecendo elementos celulares ou plasmáticos aos pacientes.

O sangue, formado por plasma e elementos figurados (hemácias, plaquetas e leucócitos), apresenta como funções principais a condução de oxigênio e nutrientes a todos os órgãos. O plasma contém proteínas que atuam na defesa do organismo e ajudam a controlar hemorragias. As hemácias transportam o oxigênio para todo o organismo, as plaquetas controlam sangramentos e os leucócitos combatem infecções.

A doação de sangue para o indivíduo deve ocorrer de forma altruísta, voluntária e não remunerada, conforme normas regulamentares, no Brasil, desde 21 de março de 2001, lei nº 10.205. A produção de hemocomponentes e hemoderivados terá, então, como origem, a doação de sangue por um ou vários doadores, com toda a complexidade que isso possa significar para a segurança do receptor.

A primeira das etapas do denominado ciclo do sangue é a captação desses doadores voluntários. A captação seria toda e qualquer atividade voltada ao desenvolvimento de programas, e campanhas, que objetivam conscientizar a população quanto à doação de sangue. Em seguida, seguem as triagens clínica, hematológica e sorológica desse doador.

A triagem clínica/hematológica, uma das etapas na avaliação deste candidato à doação, inicia-se com perguntas ao doador sobre sua saúde e hábitos de vida, além da aferição de sinais vitais e dosagens de hemoglobina ou hematócrito, visando a segurança do procedimento da coleta, para o doador, e do produto final a ser utilizado pelo receptor. Depois da triagem, ocorre a coleta de sangue total, o processamento ou fracionamento do produto; análises sorológicas e imunohematológicas; armazenamento e expedição destes produtos – hemocomponentes – para serem transfundidos, e utilizados, pela indústria, de parte do estoque excedente do hemocomponente plasma fresco congelado, na produção de hemoderivados.

A doação pode acontecer ainda por meio da utilização de máquinas separadoras de células, método conhecido como aférese. Esse procedimento pode ocorrer com ou sem estimulação para mobilização das células, e os produtos obtidos serão: concentrados de hemácias (ACH), concentrados de plaquetas (ACP), plasma fresco congelado (PL), concentrado de granulócitos (CG) e concentrado de células-tronco hematopoiéticas (CTH).

O processamento do sangue total, doado em condições habituais, consiste na separação e produção dos hemocomponentes após centrifugação.

Todos esses hemocomponentes precisam ser conservados em condições ideais para manter as células vivas, fatores viáveis, em meio asséptico, com qualidade do produto para o receptor. Dentre vários requisitos a serem observados como preservantes celulares, temperaturas, acondicionamento e transporte, também serão fundamentais os requisitos de triagem clínica, hematológica e sorológica do doador, com implicação direta em vários efeitos adversos e, por vezes, graves no receptor, desde o mau aproveitamento da transfusão, até o êxito letal.

Condições do processamento, transporte, estoque, transfusão e do próprio paciente são também reconhecidas como críticas neste processo, e identificadas; a busca de correção de possíveis falhas e melhoria nos processos é constante. A utilização obrigatória dos métodos de amplificação – Teste de Ácido Nucleico (*Nucleic Acid Amplification Test* – NAT) para identificação de HIV e HCV – reflete o comprometimento com o tema segurança transfusional, ainda que o número de doadores que serão identificados por essa rotina seja inferior a 1% daqueles reativos

pelos métodos tradicionais também realizados. Outro exemplo é a aplicação de técnicas moleculares para genotipagem e identificação de possíveis antígenos eritrocitários e leucocitários – hoje, uma realidade em várias instituições, além de muitas pesquisas científicas desenvolvidas e em desenvolvimento em todo o mundo.

Na década de 80, fomos surpreendidos pela epidemia mundial de AIDS; esforços se multiplicaram para oferecer maior segurança ao processo transfusional. Enorme investimento em ciência e tecnologia, para assegurar a qualidade do sangue transfundido, foi desenvolvido mundialmente. Desde então, diversos patógenos surgiram como possibilidades reais para a contaminação do doador e do receptor, e novas medidas foram adotadas no sentido de garantir a qualidade desse produto da doação.

Ainda assim, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem disparidades na qualidade do sangue transfundido nos diferentes lugares do planeta e a segurança transfusional continua sendo tema mundial recorrente. Continuaremos, sem dúvida, a nos deparar com infecções emergentes, o que aponta para a necessidade premente de se desenvolverem métodos inativadores de patógenos sem danos para o produto e o receptor.

A segurança transfusional é tema abrangente; todo o processo de obtenção dos hemocomponentes pode ter implicação no resultado final, com riscos para o receptor em todas as etapas.

O método de avaliação de risco potencial em serviços de hemoterapia (MARPS) descreve que dentre os riscos potenciais, 50% são inerentes ao produto e 17% ao doador.

O uso de agrotóxicos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), afeta de 3 a 5 milhões de pessoas no mundo, em especial, as pessoas que trabalham com o seu manuseio, e não se pode deixar de citar a intoxicação por meio dos alimentos, cujos resíduos preocupam os consumidores.

Peres *et al.* (2005) sinalizam que a percepção de risco, segundo Wiedemann (1993), é definida como:

“...a habilidade de interpretar uma situação de potencial dano à saúde ou à vida da pessoa, ou de terceiros, baseada em experiências anteriores e sua

extrapolação para um momento futuro, habilidade esta que varia de uma vaga opinião a uma firme convicção.” (PERES, 2005).

Dentro desse contexto, o presente trabalho compilou e discutiu a ação dos agrotóxicos, descrita em 50 trabalhos publicados na literatura, sobre o sangue e hemocomponentes a fim de averiguar o quanto se sabe sobre a segurança e eficácia da liberação da doação, a produção e a utilização de hemocomponentes e hemoderivados provenientes de doadores expostos a agrotóxicos.

Os agrotóxicos são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como toda substância capaz de controlar uma praga, em sentido amplo, com consequentes riscos à população e ao ambiente. É uma ou mais substâncias utilizadas, principalmente, para matar ou impedir o crescimento de diversos agentes, como insetos, fungos, roedores, moluscos, ácaros e outros, prejudiciais ao agronegócio.

Os agrotóxicos apresentam grande capacidade de dispersão, sendo encontrados no solo, na água, no ar, em animais e vegetais; sendo os seres humanos, muitas vezes, receptores finais.

Segundo a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO), no Boletim de Notícias para a América Latina e Caribe, datado de 23 de abril de 2011, o Brasil é uma potência agropecuária, contudo está em primeiro lugar em consumo de herbicidas, fungicidas e inseticidas agrícolas.

Conhecidos como defensivos agrícolas, pesticidas, agroquímicos, praguicidas, veneno, e até popularmente como remédios de planta (PERES; MOREIRA, 2003), o termo agrotóxico passa a ser utilizado para denominar essas substâncias usadas na agricultura, após grande mobilização da sociedade civil organizada. A mudança na terminologia colocou em evidência a toxicidade desses produtos, já que suas ações – que deveriam ser especificamente destinadas às pragas – o são também a outros organismos vivos; assim então aspectos biossociais, ambientais, econômicos, políticos e da saúde, de forma bastante ampla.

Quanto à classificação dos agrotóxicos, é grande a diversidade dos produtos, cerca de 300 princípios ativos em mais de 2 mil formulações comerciais existem no Brasil, como pode ser visto na Tabela I (Anexo) com relação aos mais comuns na região Serrana do Rio de Janeiro.

De acordo com o instrumento publicado pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Paraná, apresentam-se algumas definições:

a) Inseticidas:

1) Organofosforados: os mais utilizados em todo o mundo na atualidade, tanto no meio ocupacional como doméstico; não apresentam evidências da capacidade de persistência no ambiente, como os organoclorados. Ex.: Malathion, Diazinon, Nuvacrom, Parathion (Folidol, Rhodiatox), Diclorvós (DDVP), Metamidofós (Tamaron), Monocrotophós (Azodrin), Fentrotion, Coumaphós e outros;

2) Carbamatos: com ações semelhantes às dos organofosforados, muito utilizados também em ambiente domiciliar. Ex.: Aldicarb, Carbaril, Carbofuram, Metomil, Propoxur e outros;

3) Organoclorados: com uso progressivamente restringido ou proibido, embora sejam ainda uma realidade no nosso meio, apresentam ação principalmente inseticida, sendo o principal representante o DDT (dicloro-difenil-tricloroetano). Ex.: Aldrin, Endrin, BHC, DDT, Endossulfan, Heptacloro, Lindane, Mirex, Dicofol, Clordane e outros;

4) Piretroides: nos ambientes domiciliares, são muito usados como repelentes de insetos e, na lavoura, para combater vetores de doenças. Ex.: Aletrina, Cipermetrina, Piretrinas, Tetrametrina e outros.

b) Fungicidas: os principais grupos químicos são: etileno-bisditiocarbamatos (Maneb, Mancozeb, Dithane (Manzate), Zineb, Thiram); Trifenil estânico (Duter, Brestan, Mertin); Captan (Orthocide e Merpan); Hexaclorobenzeno;

c) Herbicidas: os principais representantes são: Paraquat: (Gramoxone, Gramocil); Glifosato (Roundup, Glifosato Nortox); Pentaclorofenol; Derivados do Ácido Fenóxiacético: (2,3 diclorofenoxiacético (Tordon 2,4 D) e 2,4,5 triclorofenoxiacético (2,4,5 T). A mistura de 2,4 D com 2,4,5 T é o agente laranja; Dinitrofenóis: Dinoseb e DNOC.

Outros grupos importantes compreendem: raticidas, acaricidas, nematocidas, molusquicidas, fumigantes (fosfetos metálicos e brometo de metila).

Podem também ser classificados de acordo com a DL50 (valor da dose média letal, por via oral, representada por miligramas do produto tóxico por quilo de peso vivo, necessários para matar 50% de ratos e outros animais-teste) e devem legalmente

apresentar no rótulo uma faixa colorida indicativa de sua classe toxicológica: CLASSE, GRUPO e RÓTULO : Classe I - Extremamente tóxicos - faixa vermelha; Classe II - Altamente tóxicos - faixa amarela; Classe III - Medianamente tóxicos - faixa azul; Classe IV - Pouco tóxicos - faixa verde.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

##### 1 - INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS (OF) E CARBAMATOS (CARB):

Exposição dérmica, ocular ou ingestão.

Os principais sinais e sintomas da intoxicação aguda pelos inibidores da colinesterase podem ser apresentados sumariamente da seguinte forma:

#### Síndrome Colinérgica Aguda:

Manifestações Muscarínicas: falta de apetite, náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, incontinência fecal com ou sem dor. Dificuldade respiratória, broncoespasmo, tosse, secreção brônquica volumosa, rinorreia, cianose, dor torácica e edema pulmonar não cardiogênico. Outros sinais e sintomas gerais como salivação excessiva, lacrimejamento, sudorese, bradicardia, incontinência urinária, hipotensão e raramente fibrilação atrial.

Manifestações Nicotínicas: paralisia muscular (incluindo musculatura respiratória acessória), fasciculações musculares, tremores, câimbras, fraqueza, alteração de reflexos e arreflexia. Taquicardia, palidez, hipertensão arterial, midríase e hiperglicemia.

Manifestações em Sistema Nervoso Central: confusão mental, linguagem chula, inquietação, cefaleia, tremores, reflexos alterados (síndrome de liberação extrapiramidal – parkinsonismo), sonolência, labilidade emocional, marcha incoordenada, hipotonia, fraqueza generalizada, hiporreflexia, convulsões, depressão do centro respiratório, e coma.

Diagnóstico diferencial: intoxicação por fungos de ação muscarínica, barbitúricos, medicamentos de ação colinérgica e opioides. Traumatismo cranioencefálico, infecção pulmonar e acidente vascular cerebral. Síndrome convulsiva e edema agudo de pulmão.



Para sintomas leves da intoxicação, o diagnóstico diferencial pode ser “negligenciado”, até por desconhecimento do médico ou enfermeira, e pela falta de dados da anamnese, histórico e triagem clínica na doação.

2 - INSETICIDAS ORGANOCLORADOS: Absorção via oral, inalatória e dérmica. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: - Náuseas, vômitos, diarreia; contrações palpebrais, tremores musculares, convulsões generalizadas, podendo evoluir para coma - fraqueza, parestesias em extremidades; apreensão, excitabilidade, desorientação; e depressão respiratória, acidose metabólica, arritmias.

3 - INSETICIDAS PIRETROIDES: Irritação ocular, lesão de córnea; dermatite de contato, urticária; secreção nasal aumentada, broncoespasmo; manifestações neurológicas como hiperexcitabilidade, parestesia e convulsões.

4 - FUNGICIDAS: Alguns grupos pouco tóxicos, como o Captan, para outros como o etileno-bis-ditiocarbamatos, podem apresentar-se como teratogênicos e mutagênicos em animais de laboratório, podendo também determinar parkinsonismo, relatos de adenocarcinoma de tireoide, dermatite, faringite, bronquite e conjuntivite. O hexaclorobenzeno está relacionado à exposição com lesões de pele tipo acne e porfiria cutânea tardia.

5 - HERBICIDAS: Irritação grave das mucosas; nas lesões tardias: após aproximadamente 10 dias (mais ou menos 4), alterações proliferativas e irreversíveis no epitélio pulmonar; com sequelas: insuficiência respiratória, insuficiência renal, lesões hepáticas.

Os organofosforados e carbamatos são os mais utilizados atualmente na agricultura, e são absorvidos pelas vias oral, respiratória e dérmica. Segundo a OMS, há 20.000 óbitos/ano em consequência da manipulação, inalação e consumo indireto de pesticidas nos países em desenvolvimento, como o Brasil.

Quanto à toxicinética, os organoclorados são compostos de estrutura cíclica, muito estáveis e lipossolúveis. Têm capacidade de atravessar a membrana plasmática por difusão simples, com grande absorção gastrintestinal, principalmente por meio do consumo de alimentos com resíduos ou pelas vias inalatória e cutânea, por exposição ocupacional em trabalhadores das áreas rurais principalmente. São substituintes difíceis de serem removidos por processos enzimáticos disponíveis no tecido corpóreo

devido à complexidade da estrutura química, com característica de acumulação em tecidos com alto teor lipídico, como tecido adiposo, fígado, rins e sistema nervoso (PERES; MOREIRA, 2003). Embora com excreção principalmente por vias biliar e urinária, muitos estudos têm demonstrado significativas concentrações de organoclorados no leite materno (MARTINS *et al.*, 2013) e, em alguns trabalhos, também podemos observar a presença de metabólitos e possíveis alterações de parâmetros no sangue humano. Possuem tempo de meia-vida bastante longo, sendo encontrados no ambiente e em organismos anos após a aplicação.

Para o grupo de agrotóxicos organofosforados, observa-se alto poder de absorção, com passagem por difusão simples por meio da membrana. As vias mais comuns de entrada no organismo são a cutânea e a respiratória, apresentando como mais importantes os contatos ocupacionais. Observa-se também a absorção por via oral, na ingestão de alimentos ou água contaminada, vias de exposição, em geral, para grande parte da população. Possuindo elevada lipossolubilidade e baixa capacidade de bioacumulação, esses compostos químicos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica com elevadíssimas concentrações no sistema nervoso central (SNC) e tecidos ricos em lipídios, como rins e fígado. Com biotransformação acelerada, sua inativação no organismo pode ocorrer por modificações bioquímicas da sua estrutura e ligação a certos sítios, o que parece não ter significado do ponto de vista toxicológico. Apresentam excreção urinária em poucos dias.

A exposição aos carbamatos tem como principal via a inalação, são hidrossolúveis e pouco lipossolúveis. A excreção ocorre de forma muito rápida, por meio da urina e das fezes.

Os piretroides têm alto poder de absorção, baixa bioacumulo, metabolismo rápido e excreção urinária.

A exposição aos ditiocarbamatos acontece pela pele, por via oral e inalação, atingindo fígado, rins e tireoide. Com baixo bioacumulo, são rapidamente metabolizados pelo fígado por meio da glicuronização e quase totalmente excretados em quatro dias, principalmente por intermédio das fezes, urina e bile.

Quanto à toxicodinâmica, os agrotóxicos organoclorados agem no organismo humano, interferindo com neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC),

acarretando efeitos como distúrbios sensoriais e incapacidade dos sistemas vitais; possuem características carcinogênicas, com potencialização da divisão de células neoplásicas (IARC, 2014) no sistema endócrino, mimetizando ou bloqueando a ação de estrógenos e andrógenos; interferem na função tireoidiana, agindo em pontos de regulação da síntese, liberação, transporte e metabolismo de hormônios, desregulação da ação dos hormônios sexuais, podendo alterar os níveis dos hormônios do sistema reprodutivo (JENG, 2014).

Os organofosforados e carbamatos apresentam capacidade de inibição de enzimas esterases, acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), principalmente. A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor sintetizado a partir da acetilcoenzima A e da colina, que estão em toda célula, nas terminações axonais, principalmente. É inativada por hidrólise sob ação da AChE, com formação de colina e ácido acético. A colina é reutilizada para nova síntese de acetilcolina, e o ácido acético para a formação da acetilcoenzima (MORAES, 1999). Esse grupo de agrotóxicos age impedindo a degradação do neurotransmissor acetilcolina (ACh), tendo como consequência a ação mais intensa do neurotransmissor nas sinapses colinérgicas. Os efeitos, sinais e sintomas da intoxicação se devem ao acúmulo de acetilcolina, com superestimulação das terminações nervosas e efeitos musculares.

A diferença fundamental entre esses grupos se dá pelo fato de a inibição da colinesterase produzida pelos carbamatos ser reversível e ter duração muito mais curta. Também se apresentam como possíveis desreguladores endócrinos, para hormônios sexuais e tireoideanos.

Os piretroides têm ação, sobretudo, a partir da alteração da permeabilidade dos canais das membranas dos axônios, interferindo na transmissão dos impulsos nervosos. Possivelmente, apresentam potencial como desreguladores endócrinos, com efeitos antiestrogênicos e antiandrogênicos, também interferindo na regulação hormonal tireoideana.

Os ditiocarbamatos apresentam baixa toxicidade aguda, porém a exposição crônica pode provocar hipertrofia e hiperplasia das células foliculares tireoidianas, adenomas e carcinomas, e alterações significativas de níveis séricos dos hormônios tireoidianos, por meio do metabólito etilenotureia. É importante ressaltar que a

estrutura desses agrotóxicos, semelhante ao dessulfuram, pode inibir a aldeído desidrogenase e, com a ingestão de etanol, provocar níveis elevados de acetaldeído. Além das vias de cadeia alimentar, há, portanto, outras formas diretas e indiretas que podem ser, de fato, causadoras de intoxicações crônicas e agudas, principalmente para o trabalhador rural; já que cuidados, como o uso de EPI (Equipamento de Proteção Individual), não são 100% eficientes e, muitas vezes, são negligenciados, principalmente em produções familiares, tão comuns no nosso meio. Também não conseguimos, até o momento, definir com segurança a ingestão diária aceitável (IDA) para esses agentes.

Existem cerca de 15.000 formulações para 400 agrotóxicos diferentes, sendo que cerca de 8.000 encontram-se licenciadas no Brasil, que é o maior consumidor de agrotóxicos no mundo, segundo a ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e vários estudos no Brasil identificam a relação de trabalhadores da área rural e a exposição a agrotóxicos.

Ao se verificar a RDC nº 34 – Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 11 de junho de 2014, bem como a Portaria 2712 do Ministério da Saúde, normas regulamentares legais para prática das técnicas de Hemoterapia em todo o território nacional, assim como a literatura internacional sobre o tema, como o *Technical Manual AABB - 27<sup>th</sup> Edition - 2012* e *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components 16<sup>th</sup> Edition - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*, foi observado que não existe orientação específica sobre a questão da possibilidade de contaminação em hemocomponentes e hemoderivados por agrotóxicos na coleta de sangue, e sobre a necessidade de inserção, nos questionários prévios à doação, de perguntas referentes à exposição a agrotóxicos.

Assim sendo, esta revisão visa discutir os efeitos deletérios dos agrotóxicos, que apontam para maior incidência de várias doenças em agricultores, em comparação com outros grupos populacionais com a mesma faixa etária, entre os anos de 1979 e 1998, dentre outros males que afetam o sistema nervoso central, ou ainda alimentos provenientes do solo afetado por agentes químicos ou a piscicultura que

utiliza lençóis freáticos contaminados pelos referidos agrotóxicos. O foco será a ação dos agrotóxicos sobre eritrócitos e plaquetas.

Este trabalho tem objetivos como: listar quais são os agrotóxicos mais empregados pelos trabalhadores rurais expostos e potenciais doadores de sangue, na região serrana do estado do Rio de Janeiro, Brasil; descrever as potenciais consequências do uso de agrotóxico para a saúde humana; trazer à visibilidade o tema doação de sangue proveniente de doadores da área rural e a mobilização, por parte dos profissionais de saúde, para a investigação de sua qualidade; explorar o conteúdo bibliográfico referente às potenciais consequências dos agrotóxicos para hemácias e plaquetas; e discutir sobre a hipótese de alteração na sobrevivência de eritrócitos e da função plaquetária, pela presença de metabólitos de agrotóxicos nos hemocomponentes.

Embora a maioria das alterações hematológicas esteja quase sempre relacionada a sinais e sintomas, estes podem ser subestimados ou atribuídos a outras afecções de menor importância no momento da triagem clínica, como, por exemplo, cefaleias, parestesias transitórias e dores lombares ocasionais.

Muito se tem produzido, no campo do saber científico, sobre os potenciais danos à saúde humana advindos da prática transfusional: regulamentações e normas cada vez mais rígidas, testes laboratoriais mais eficientes para identificação de patógenos – mesmo que pouco frequentes na população.

Todos esses recursos destinados à manutenção da segurança transfusional e o conhecimento do universo de doadores na área rural (cerca de 11%) ratificam a inquietação da pergunta proposta e da possibilidade de investigação desta realidade em relação aos milhares de doadores possivelmente expostos a agrotóxicos, se eles seriam o veículo para contaminação de receptores pela transfusão.

Paracelso (1493-1541), médico austríaco, afirmava que todas as substâncias são venenos; o que as diferencia é a dose. Mas qual seria a dose adequada? Podemos afirmar que a IDA (ingestão diária aceitável) dos agrotóxicos é imprecisa, e por diversas vezes, questionada.

Torna-se, então, imprescindível que se contemple, entre diversos itens, a antecipação dos efeitos negativos que os agrotóxicos possam causar aos

componentes sanguíneos, por meio da discussão dos efeitos lesivos, elaboração de ações de proteção, promoção e prevenção (vigilância) de sua utilização.

A presente revisão bibliográfica explorará os potenciais efeitos deletérios dos agrotóxicos e seus metabólicos sobre os componentes do sangue humano. Para isso, propomos a realização de revisão bibliográfica do estado da arte e das evidências que possam corroborar sobre esse tema.

## **2. Justificativa**

O Princípio de Precaução: "Quando uma atividade representa ameaças de danos ao meio-ambiente ou à saúde humana, medidas de precaução devem ser tomadas, mesmo se algumas relações de causa e efeito não forem plenamente estabelecidas cientificamente", Declaração de Wingspread de 1998.

A escolha do tema foi anterior a decisão de participar do mestrado. Ela surgiu com a pergunta norteadora, que ocorreu de forma espontânea, na prática do trabalho em hemoterapia, motivada pelos temas Segurança Transfusional, e qualidade do produto oferecido ao receptor.

Ao realizarmos a triagem clínica do doador, seleção de doadores, etapa importante para a segurança transfusional, no Hemonúcleo de Teresópolis, em 2011, observamos que esta região tem cerca de 11% de trabalhadores da agricultura, como doadores aptos pelos critérios normativos da doação, porém devido à atividade laboral, estão certamente expostos a agrotóxicos. Embora o conjunto de pessoas provavelmente expostas seja muito maior, e entre outros, também destacamos os trabalhadores em endemias e desinsetização, em geral, foi o grupo de trabalhadores da área rural e a convicção da exposição desse segmento de doadores a agrotóxicos, oriunda do conhecimento público e popular, de vários trabalhos de pesquisa realizados na região Serrana do Rio de Janeiro, que descrevem o uso dessas substâncias e suas consequências; aí surgiu a pergunta norteadora e demais questões.

Esse produto, hemocomponente, após a doação e conservação, poderia estar contaminado com agrotóxicos? E mais. Quais os critérios para detectar? Há segurança

para o receptor deste produto? A qualidade desse produto poderá ser modificada, pelas condições desse doador? Qual a qualidade desse produto?

Conhecemos e seguimos, no exercício profissional, várias normas regulamentares e diretrizes nacionais e internacionais para seleção de doadores, nas quais observamos itens relacionados a hábitos de vida, ao uso de diversos medicamentos e drogas, além de realizarmos testes sorológicos para diversas doenças, que apresentam percentuais bastante inferiores aos 11% de reatividade, cerca de 3%, do universo de doadores, contudo não existem diretrizes relacionadas a potencial contaminação dos hemocomponentes por agrotóxicos.

Este mestrado, pela característica singular do programa em Hemoterapia, e pela excelência da instituição responsável – USP – representou a possibilidade de dar continuidade a essa hipótese, iniciando com a revisão bibliográfica e posteriormente, talvez, a dosagem dos agrotóxicos e pesquisa prática.

### **3. Objetivo do estudo**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

Explorar o conteúdo bibliográfico relacionados às potenciais consequências dos agrotóxicos para células sanguíneas.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

- a) Descrever as potenciais consequências do uso de agrotóxico para a saúde humana;
- b) Listar os agrotóxicos mais empregados pelos trabalhadores rurais expostos e potenciais doadores de sangue, na região serrana do estado do Rio de Janeiro, Brasil;
- c) Trazer à visibilidade o tema doação de sangue proveniente de doadores da área rural e a mobilização, por parte dos profissionais de saúde, para a investigação de sua qualidade;

d) Discutir sobre a hipótese de alteração de eritrócitos e da função plaquetária, pela presença de agrotóxicos e metabólitos nos hemocomponentes.

#### **4. Metodologia**

Trata-se de revisão bibliográfica, não sistemática, buscando encontrar evidências sobre a relação entre a presença de agrotóxicos no sangue, e efeitos hematológicos. No período de tempo anterior a 2014, há referências de conteúdo informativo e conceitual, a partir de 2014, a pesquisa tem foco objetivo para descritores como “sangue” e “agrotóxicos”. Toda pesquisa bibliográfica (revisão da literatura) foi embasada em periódicos nacionais e internacionais indexados e a partir de materiais já publicados em saúde coletiva, como o portal da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP) da Fundação Fiocruz, Rio de Janeiro, trabalhos apresentados em eventos, teses e dissertações, livros e publicação em documentos eletrônicos, com entrevistas sites e blogs. A busca e a seleção dos artigos empregaram ferramentas visando à seleção de periódicos indexados no Scientific Eletronic Library on Line (SciELO), no Medline e outras plataformas de pesquisa, como Google, Google acadêmico, Scopus, Web of Science e Biblioteca do IBICT (Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia). Os descritores utilizados, nos idiomas Português, Inglês e Francês, foram: “sangue”, “hemoterapia”, “agrotóxicos”, “metabólitos dos agrotóxicos”, “contaminação humana”, “plaquetas”, “hemácias”, “função plaquetária” e “sobrevida de eritrócitos”. Símbolos usados: AND, E, OR, OU e +.

#### **5. Resultados**

O material utilizado para pesquisa, incluindo artigos, teses, entrevistas e outros já mencionados anteriormente, somaram um total de cento e vinte itens. Cinquenta itens foram considerados sem contribuição para o contexto deste trabalho, e descartados. Os demais 70 itens apresentaram informações relevantes, alguns para conteúdo de base conceitual, e outros diretamente relacionados à pergunta do autor.



**Síntese dos resultados considerados de maior impacto para este trabalho:**

<b>Autor</b>	<b>Data</b>	<b>Título</b>	<b>Conteúdo</b>
Aradhan & Singh	2014	Haematological Alterations in Sprayers Occupationally Exposed to Multiple Pesticides.	Alterações índices hematimétricos e exposição múltiplos agrotóxicos.
Ahamed, M.A. <i>et al.</i>	2009	Effect of pesticide residues on health and blood parameters of farm workers from rural.	Os resultados indicam alterações nos índices hematimétricos em pessoas expostas a múltiplos agrotóxicos.
Bernabia M.E.A	2014	Implication des toxiques environnementaux (lindane/chlordécone) dans la régulation mitochondriale et pathologies associées.	Alterações em função mitocondrial e viabilidade celular.
Boccolini, M.M.P.	2015	Exposição a agrotóxicos e mortalidade por linfoma não-hodgkin no Brasil e no mundo.	Neoplasias, principalmente onco-hematológicas, com exposição a agrotóxicos.
Caleffi G.H.	2005	Resíduos organoclorados em sangue, leite materno e tecido adiposo humanos em regiões definidas do estado do Rio Grande do Sul, Brasil.	Apenas em residentes em áreas de intensa atividade agrícola, as amostras obtidas foram positivas, com níveis crescentes de contaminação na sequência: sangue, leite materno, tecido adiposo.
Cazarin G., <i>et al.</i>	2007	Doenças hematológicas e situações de risco ambiental: A importância do registro para a vigilância epidemiológica.	O estudo de doenças hematológicas e sua relação com exposições provenientes do ambiente, incluindo o do trabalho.
Palma D.C.A.	2011	Agrotóxicos em leite humano de mães residentes em Lucas do Rio Verde – MT.	Determinar resíduos de agrotóxicos em leite de mães residentes em Lucas do Rio Verde MT Agronegócio.

Ercan V. <i>et al.</i>	2014	Effect of pesticide exposure on platelet indices in farm workers.	Índices quantitativos e de Volume Plaquetário Médio (VPM) significativamente menores em expostos. Sugere VPM como indicador de exposição a agrotóxicos.
Freire C. <i>et al.</i>	2015	Hematological and Hepatic Alterations in Brazilian Population Heavily Exposed to Organochlorine Pesticides.	Eosinofilia, contagem baixa para hemácias e hemoglobina. Associação com níveis séricos de beta-HCH, p, p'-DDE e HCB entre os expostos.
Hu, R., <i>et al.</i>	2015	Long and Short-Term Health Effects of Pesticide Exposure: A Cohort Study from China.	Efeitos da exposição prolongada a agrotóxicos em indicadores hematológicos, função hepática e sistema nervoso.
Jiang, W. <i>et al.</i>	2012	Detectable organophosphorus pesticide exposure in the blood of Nebraska and Iowa residents measured by mass spectrometry of butyrylcholinesterase adducts.	Em amostras de plasmas de doadores de sangue, pode demonstrar a diminuição de exposição a agrotóxicos em população desde o declínio do uso de organofosforados.
Lafit, Y. <i>et al.</i>	2012	Evolution of pesticides residues in human blood samples of agro professionals and no-agro professionals.	Foram encontrados resíduos de agrotóxicos nos 2 grupos da região, porém em níveis alarmantes em algumas amostras de profissionais expostos.
Muir, K.R., <i>et al.</i>	2003	The role of occupational and environmental exposures in the etiology of acquired severe aplastic anemia: a case control investigation.	Hipótese de relação causal da anemia aplástica com exposições ocupacionais e ambientais no Reino Unido.
Neves, F.R.M., <i>et al.</i>	2012	Apresentação do projeto problematizando a doação de sangue realizada por grupos	Reflexão sobre o grupo populacional de doadores de sangue na

		populacionais provenientes de áreas rurais da região serrana do estado do Rio de Janeiro em contato com agrotóxicos.	cidade de Teresópolis RJ. É possível contaminação do produto da doação.
Peres, F., <i>et al.</i>	2005	Percepção de riscos no trabalho rural em uma região agrícola do Estado do Rio de Janeiro. Brasil: agrotóxicos, saúde e ambiente.	Brasil, Estado do Rio de Janeiro. Questões socioeconômicas e ambientais. Contaminação por agrotóxicos.
Rojas-Garcia, A.E., <i>et al.</i>	2011	Hematological, biochemical effects, and self-reported symptoms in pesticide retailers.	A atividade da butirilcolinesterase e os parâmetros hematológicos, tais como hemoglobina e hematócrito, foram significativamente mais baixos em expostos a pesticidas do que nos indivíduos de controle.

Alguns trabalhos indicam riscos de toxicidade e danos genotóxicos, em virtude da exposição de misturas de agrotóxicos (MUNIZ *et al.* 2008, RAMOS 2009, RODRIGUES, 2012) com dados de alterações hematimétricas, enzimas hepáticas e alterações genéticas. Esses dados podem parecer conflitantes em outros estudos, e isso em razão da mistura de diferentes agentes químicos, e até ser atribuído às condições climáticas, ambientais, hábitos alimentares e estilo de vida.

Cabe aqui ressaltar o trabalho de Cazarin, Augusto e Mello (2012) que situa o risco ambiental associado a doenças hematológicas e sinalizam os autores, mais uma vez, a importância do conhecimento dos agravos por meio de dados epidemiológicos, pois subsidiam as condições para que sejam tomadas medidas protetoras da saúde.

Vários trabalhos demonstram consistência entre dados, como elevação de uso de agrotóxicos e índices aumentados significativamente, para vários tipos de doenças neoplásicas, incluindo as hematológicas. A IARC identifica cinco agrotóxicos como prováveis carcinógenos humanos como: o herbicida glifosato, o inseticida tetraclorvinfos, paration, malation e diazinon (IARC, 2015; GUYTON *et al.*, 2015).

A literatura relata também o efeito dos agrotóxicos em parâmetros hematimétricos, leucocitários e plaquetários, como o aumento e a diminuição desses índices (ERCAN, 2014).

Ahamed e colaboradores (2009) relataram, em amostras de sangue de indivíduos expostos aos agrotóxicos com alta concentração de metabólitos, a presença de linfocitose, plaquetopenia, VCM (Volume Corpuscular Médio) e HCM (Hemoglobina Corpuscular Média) alterados, com ou sem anemia. Esse dado pode reforçar a hipótese de que os agrotóxicos interferem na qualidade do hemocomponente/produto obtido pela doação de sangue de indivíduos expostos a eles e aponta a necessidade de incluir no questionário de triagem de doadores, nos hemocentros/bancos de sangue, o uso ou a manipulação de agrotóxicos.

Alterações em função mitocondrial e viabilidade celular foram também demonstradas em trabalho de pesquisa científica de Benarbia (2014). Danos celulares a eritrócitos são amplamente utilizados como indicadores de toxicidade de vários xenobióticos, como agrotóxicos, medicamentos e outras substâncias. Também muito utilizado, o glifosato (Roundup), ou popularmente chamado de “mata-mata”, é o terceiro agrotóxico mais usado no Brasil; é um produto usado em todo o mundo, sendo aplicado principalmente nas culturas de arroz, aveia, café, cana-de-açúcar, centeio, cevada, milho, pastagem, soja, sorgo e trigo. Os seus metabólitos e adjuvantes acarretam hemólise em pequeno grau e oxidação da hemoglobina.

As formulações herbicidas contêm várias substâncias chamadas adjuvantes e agentes tensoativos que aumentam o efeito, facilitando a adsorção no tecido da planta. A amina tensoativa de polioxietileno ou polioxietilenamida parece ser a mais tóxica contra linhagens celulares humanas: hepática (HepG2), embrionárias (células HEK293) e placentária (JEG 3).

A disfunção oxidante-antioxidante em eritrócitos humanos pode levar ao aumento dos níveis de meta-hemoglobina, que podem afetar gravemente a vida dos eritrócitos. O estresse oxidativo celular contribui para alterações na forma das hemácias e reduz a viabilidade dos eritrócitos. No estudo de Marta Kwiatkowska e coautores (2014), foi examinada a ação do glifosato e dos seus derivados sobre a morfologia dos eritrócitos humanos. As mudanças no tamanho e forma dos eritrócitos foram associadas aos

xenobióticos que atuaram nas membranas celulares e, assim, na interação destas substâncias com proteínas do citoesqueleto.

Rojas-Garcia e coautores (2011) demonstraram o alto número de plaquetas em trabalhadores da área rural expostos aos agrotóxicos em relação a grupo-controle. Em outro trabalho, Payán-Renteria e colaboradores (2012) não observaram as mesmas alterações e diferenças, mas foram encontradas alterações em volume plaquetário médio (VPM), índice importante, inclusive como valor preditivo para doenças cardiovasculares. Em outro trabalho de Rodrigues (2012), realizado no estado do Piauí, Brasil, observou-se que 55% dos indivíduos expostos aos agrotóxicos apresentavam valores inferiores a referência mínima de 5000 mm<sup>3</sup> para leucometria, revelando tendência à leucopenia neste grupo, comparado a indivíduos não expostos.

A investigação de Aradhna e Singh, em 2014, demonstrou que agrotóxicos podem afetar significativamente as hemácias e leucócitos, e sugere estes como parâmetros úteis de identificação da intoxicação por pesticidas. Amostras de sangue poderiam ser usadas para detectar efeitos hematológicos precoces da exposição da mistura de pesticidas.

Em trabalho recente, Ercan, Serdal e Fatih (2014) observaram alterações significativas em índices como o volume plaquetário, embora se saiba que o VPM é um parâmetro plaquetário que não gera baixo custo. Junto com a contagem de plaquetas, ele é um excelente indicador de alterações plaquetárias *in vivo*, mas sua análise pode ser tecnicamente dificultada por interferências, como tempo de armazenamento da amostra, entre outras. Também foram descritas alterações de índices, como contagem total de plaquetas, hemoglobina e leucócitos. O índice de VPM diminuído pode alertar de forma indireta para possível cronicidade e toxicidade da exposição a agrotóxicos, de trabalhadores da área rural, e também pode ser um parâmetro para a qualidade do produto doado, avaliando a influência dos metabólitos de pesticidas existentes no sangue doado.

Os agrotóxicos organoclorados (CO) têm como propriedade a afinidade lipídica à bioacumulação. Embora banidos da maioria dos países para uso agrícola e industrial, são ainda utilizados em diversos países do chamado grupo de países em desenvolvimento (Food and Agriculture Organization - FAO, 2014). Muitos e graves

efeitos à saúde estão associados à exposição crônica deste produto. A hepatotoxicidade é bem conhecida, como manifestação dos CO metabólitos como dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE), porém também a exposição ao lindano (gamma-HCH) inclui formação tumoral e aparente elevação de risco para hepatocarcinoma (PERSSON *et al.*, 2012; ZHAO *et al.*, 2012).

É importante para a área deste estudo preliminar ressaltar que CO agrotóxicos são capazes de afetar o sistema hematopoiético, pela via de estresse oxidativo e mecanismos imunológicos, sendo potenciais indutores a distúrbios relacionados ao sangue. A gordura como elemento estrutural do estroma que suporta a hematopoese e a bioacumulação dessas substâncias no adipócito medular, acresce o risco de interação, favorecendo alterações de funções linfo-hematopoéticas.

Desde 2003 (MUIR *et al.* 2003, M. AHAMED *et al.*, 2009), muitos estudos apontam para várias alterações hematológicas de indivíduos por exposição a estas substâncias, particularmente anemia aplástica (PRIHARTONO *et al.*, 2011). A região conhecida como Cidade dos Meninos, na cidade de Duque de Caxias, estado do Rio de Janeiro, foi, na década de 50, conhecida pela proximidade de fábrica para produção de pesticidas, organoclorados, para eliminação de pragas e vetores. Embora na década seguinte, em 1961, esta indústria tenha encerrado sua atividade, produtos foram abandonados ao ar livre neste local, na vizinhança da região citada. Como consequência, foram observados níveis elevados e sinais de exposição crônica a estes agrotóxicos nos moradores desta região, por décadas. (FREIRE *et al.*, 2015).

No trabalho realizado com esta população, com edição em 2015, no *Journal of Toxicology and Environmental Health*, com o título *Hematological and Hepatic Alterations in Brazilian Population Heavily Exposed to Organochlorine Pesticides*, Freire *et al.*, ENSP – Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, com exames laboratoriais realizados em parceria com o INCA, observaram resultados alarmantes, já que a exposição era indireta e há décadas não havia produção local. Foram detectados índices maiores que 99% em homens e, maiores que 96% em mulheres, de beta-HCH e p,p'-DDE, e maior que 88% de hexachlorobenzeno (HCB) nas amostras coletadas. As alterações hematológicas encontradas com maior relevância, na população masculina estudada, foram: eosinofilia em 23%; baixa contagem total de hemácias - eritropenia

em 12%; leucocitose em 7%. Para mulheres: eosinofilia em 18%, baixos índices de hemoglobina em 15%, leucocitose em 8%, eosinopenia em 7%; além de alterações de enzimas hepáticas em mais de 25% de ambos os sexos. Embora seja um estudo importante para este cenário, ainda são imperativas novas abordagens e avaliações, e pode esta pesquisa também corroborar para diversos estudos de outros países com população exposta, em que foram observadas alterações hematimétricas.

De fato, estudos experimentais (ANTUNES-MADUREIRA; MADEIRA, 1990) demonstraram o efeito do DDT na membrana eritrocitária, induzindo apoptose de células mononucleares no sangue periférico. É importante observar, para esta revisão, que mais de 90% dos participantes eram indivíduos aparentemente saudáveis, em idade entre 16 e 64 anos; portanto, potencialmente doadores de sangue.

Outro trabalho – *Long and Short-Term Health Effects of Pesticide Exposure* (HU, R; *et al.* 2015) realizado na China por cerca de três anos – avaliou efeitos recentes e após exposição de longa duração para agrotóxicos também usados no nosso meio, sugere efeitos adversos em células do sangue, função hepática e sistema nervoso periférico.

## **6. Discussão**

Os agrotóxicos são usados largamente em todo o mundo, com incremento considerável nos últimos anos, sendo responsáveis por potencial risco à saúde humana. Trabalhos apontam para o risco, além das intoxicações agudas, da exposição crônica, mesmo com baixos teores destes produtos, causando danos ao sistema nervoso, pele, pulmões, olhos, sistema imune, como causa de genotoxicidade e neoplasias. Até o momento, existem poucos trabalhos de observação dos efeitos dos agrotóxicos nos índices hematimétricos e nos parâmetros hematológicos.

Na última década, o uso de agrotóxicos no Brasil assumiu proporções alarmantes; em 2009, segundo dados do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Defesa Agrícola (SINDAG), foi ampliado ainda mais o consumo, ultrapassando a marca de 1 milhão de toneladas, o que representa 5,2 Kg de agrotóxico por habitante.

Desde 2008, o Brasil ocupa a primeira posição no ranking mundial para usuários

de agrotóxicos, pois há incentivo para essa prática com redução de até 60% em impostos obrigatórios para o agronegócio.

Nos EUA, por exemplo, em 2015, estavam em uso cerca de 80.000 agrotóxicos registrados. Porém, somente algumas centenas são, na verdade, testados para segurança e, ainda assim, esses testes não são considerados adequados por grande parte dos toxicologistas. O problema consiste no fato de que a maioria destes agentes químicos é avaliada isoladamente, sendo, portanto, o potencial deletério das sinergias ignorado.

Faz-se relevante a menção de que fatores como o tempo de exposição, a concentração no ambiente, o estado físico, a afinidade por moléculas orgânicas, a solubilidade e susceptibilidade individual são características essenciais que podem influenciar para níveis de toxicidade ainda não claramente definidos para essas substâncias e suas consequências à saúde humana.

É interessante observar que todos os estudos preliminares para uso comercial e liberação dos agrotóxicos são realizados pelas indústrias responsáveis pela produção e comercialização e, muitas vezes, difíceis de avaliação pelas agências públicas de regulação. Temos dados históricos de substâncias liberadas que, após décadas, foram reavaliadas, e seu uso foi proibido. Para determinar a IDA de agrotóxicos nos alimentos, por exemplo, são utilizadas metodologias arcaicas.

Assim que for determinada a dose em que nenhum dano é observado em testes toxicológicos, que é chamada de nível de efeito adverso não observado (em inglês *no-observed-adverse-effect level/NOAEL*). Tecnicamente, este nível é reduzido por um fator de 100 a 1.000 vezes menor, para se chegar a uma IDA adequada aos seres humanos.

Esse conceito está baseado no princípio de que uma dose mais baixa torna o químico menos venenoso (este era o princípio de Paracelso, esse médico e alquimista da Idade Média que lidava com substâncias naturais; dizia ele que a dose é que definia se uma substância era veneno ou medicamento). Mas este pode ser um erro crasso de concepção, contestado por inúmeros autores, já que é possível comprovar que certos químicos se tornam até mais prejudiciais para a saúde das pessoas quando consumidos em quantidades insignificantes. Os disruptores, ou desreguladores,



agentes e substâncias químicas que promovem alterações no sistema endócrino humano e nos hormônios, incluem-se dentro dessa categoria.

No Projeto “Problematizando a doação de sangue realizada por grupos populacionais provenientes de áreas rurais da Região Serrana do Estado do Rio de Janeiro em contato com agrotóxicos”, organizado em 2012 no Hemonúcleo Municipal de Teresópolis (HNT), ao se verificarem publicações cujo assunto central se referia ao manuseio dos agrotóxicos na Região Serrana do Rio de Janeiro, observou-se a importância de selecionar alguns artigos de especial interesse para a problematização do tema, uma vez que sinalizavam a percepção de risco inerente às condições do trabalho rural agrícola. Ao se realizar a pesquisa na BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) do Projeto de 2012, não foi possível localizar publicações a respeito de Hemoterapia e o Uso de Agrotóxicos. Não encontramos debate científico, no Estado do Rio de Janeiro ou no Brasil, sobre a possibilidade de contaminação por agrotóxicos no sangue humano doado.

Apesar de os autores em sua pesquisa associarem o termo **percepção de risco** por parte dos trabalhadores e trabalhadoras que manipulam o agrotóxico, no projeto de 2012, foi apenas problematizada a doação de sangue realizada por grupos populacionais provenientes das áreas rurais da região serrana do Estado do Rio de Janeiro em contato com agrotóxicos.

A hipótese inclusa em trabalhos científicos informa evidências de contaminação por agrotóxicos no leite materno, e especula-se que tal fato ocorra também na transfusão de sangue.

Há relatos, no Estado do Mato Grosso, de que o uso dos agrotóxicos prejudicou crianças cujas mães que estavam amamentando e haviam sido expostas, na cidade de Lucas do Rio Verde (PIGNATI, 2007). Dos resíduos encontrados, a maioria dos leites das mães expostas apresentava organoclorados, substâncias de alta toxicidade, capacidade de dispersão e resistência, tanto no ambiente quanto no corpo humano. Tal detecção traz à Hemoterapia evidências também de uma percepção de risco.

Segundo dados do IBGE, o uso de agrotóxicos em território nacional aumentou além de 100%, entre os anos de 2010 e 2012. Vários trabalhos apontam, de forma inequívoca, para a persistência de agrotóxicos por vários anos nos tecidos. Também

apresentam a grande probabilidade da relação com doenças como câncer e diabetes. Todos esses trabalhos sofrem a dificuldade de comprovação devido a inúmeros outros fatores relacionados, além de obstáculos inerentes ao tema, conhecidos por todos.

Limites ditos toleráveis pela OMS, encontrados no sangue de agricultores em exposição a tais elementos, na realidade, são pouco ou nada estudados a longo prazo, como é o caso da regulação de função mitocondrial que aponta para causa de diversas doenças.

O lindano, por exemplo, um produto químico organoclorado, que apresenta potencial de transporte atmosférico a longa distância, persistência em água, ar, sedimento e solo, bioacumulação nos seres vivos, toxicidade aguda e crônica para seres humanos e animais, já teve sua importação proibida em 65 países e foi banido ou tem restrição severa em 39 países. Foi muito usado pela indústria farmacêutica em xampus no tratamento de pediculoses. No Brasil, sua proibição data de 1985, embora seu uso possa ser observado em localidades distantes de centro urbanos, onde a fiscalização é precária e o contrabando de países, como o Paraguai, é uma prática. Estudos de monitoramento encontraram lindano no leite materno, soro sanguíneo, gorduras e tecido adiposo (ANVISA, 2006).

Como em vários relatos na literatura, a presença de impurezas na formulação dos agrotóxicos, mesmo em baixas concentrações, pode também representar uma ameaça igual ao composto primário. Essas substâncias estão no produto final, podendo ser mais tóxicas, nas formulações comerciais de glifosato (Roundup). Formulações à base de glifosato podem promover alterações hematológicas e hepáticas, que podem ser associadas à formação de oxigênio reativo com danos ao fígado, anemia e outros. Demonstrou-se também que o glifosato pode ativar vias de apoptose celular em linhagens celulares e sanguíneas.

Atualmente, o uso de glifosato aumenta em todo território nacional, e parece que praticamente todos os seres humanos estão permanentemente expostos à sua ação. Considerando o uso generalizado e frequente de glifosato não só no Brasil, mas em todo o mundo, a avaliação de risco atual é importante porque a exposição incidirá não só nos usuários das preparações que contenham glifosato, mas também naqueles que

não têm contato direto com esse herbicida, como, talvez, os receptores de transfusões e transplantes.

Efeitos da exposição crônica de agrotóxicos, alterações citotóxicas e em índices hematológicos, têm pouca repercussão no mundo acadêmico. Há resultados conflitantes em estudos e resultados nos trabalhos publicados sobre o tema.

A partir de 2014, em continuidade ao trabalho mencionado de 2012 no HMT, foi possível ampliar o conhecimento por publicações mais recentes sobre o tema, que apontam para as hipóteses mencionadas. A pesquisa propõe expor contribuições para a Segurança Transfusional, como também para a Vigilância em Saúde e para a área de Educação.

## **5. Conclusão**

É interessante observar que, no grupo com maior uso dessas substâncias na sua produção agrícola, também os resultados de efeitos adversos foram proporcionalmente mais intensos que na população não exposta, e que há relação direta das alterações hematológicas e data da última exposição, sugerindo, talvez, a inaptidão temporária desses doadores provenientes de área rural com exposição a agrotóxicos, assim como é a prática para candidatos a doação que fazem uso de alguns medicamentos.

Os dados da literatura supracitados nos permitem especular, portanto, que os agrotóxicos e seus metabólitos são capazes de induzir alterações nas membranas celulares e no metabolismo dos componentes do sangue dos doadores – o que poderia resultar na redução da sobrevivência das hemácias e plaquetas e afetar a qualidade do produto final, o hemocomponente.

Da teoria à prática, já há trabalhos publicados, como o de Latif *et al.* (2012), que demonstram a permanência de quantidades significativas maiores de alguns agrotóxicos, em amostras de sangue de trabalhadores rurais, da agricultura, avaliadas e comparadas a indivíduos fora deste perfil.

Os resultados encontrados sinalizam que existe necessidade de um investimento neste conhecimento, principalmente em regiões nas quais as atividades agropecuárias são intensas.

Ressalva-se que este trabalho de investigação e problematização sobre o tema aponta para a necessidade de aporte financeiro, a fim de que se possa ampliar os estudos e resultados no que se refere à segurança transfusional e agrotóxicos.

Certamente, outros trabalhos científicos devem ser realizados, a fim de que se confirme a ação dos agrotóxicos em hemácias e plaquetas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHAMED, M.A.; NAVIQ, S.N.H. *et al.* Effect of pesticide residues on health and blood parameters of farm workers from rural Gadap, Karachi, Pakistan. **Journal of Environmental Biology**, v. 30 Issue 5, p. 747-756, 2009.

AMIT, K. S.; KARUNA, G.; RAJEEV, K. T.; MULAYAM, S. G. Computational interaction analysis of organophosphorus pesticides with different metabolic proteins in humans. **Journal of Biomedical research**, v. 25 Issue 5, p. 335-347, 2011.

ANTUNES-MADEIRA, M. C.; and MADEIRA, V. M. Membrane fluidity as affected by the organochlorine insecticide DDT. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1023, p. 469–474, 1990.

ARADHAN; SINGH, K. V. (2014) Haematological Alterations in Sprayers Occupationally Exposed to Multiple Pesticides. **American-Eurasian Journal of Toxicological Sciences** 6 (2): 35-38, 2014

AUGUSTO, L.G.S.; CÂMARA, V.M.; CARNEIRO, F.F.; CÂNCIO, J.; GOUVEIA, N. Saúde e Ambiente: uma reflexão da associação brasileira de pós-graduação em saúde coletiva – ABRASCO. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 6, n. 2, São Paulo, 2003.

BERNABIA, M.E.A. **Implication des toxiques environnementaux (lindane/chlordécone) dans la régulation mitochondriale et pathologies associées**. Tese de doutorado, Université D'Angers, França, 2014.

BOCCOLINI, M.M.P. **Exposição a agrotóxicos e mortalidade por linfoma não-hodgkin no Brasil e no mundo**. Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio Janeiro, Brasil, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Fiscalização apreende agrotóxicos adulterados na Bayer**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/280909.htm>> set, 2009. Último acesso em set. 2015.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos de alimentos em 2010**, Brasília, DF, dez. 2011.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 4, de 18 de janeiro de 2012. Dispõe sobre os critérios para a realização de estudos de resíduos de agrotóxicos para fins de registro de agrotóxicos no Brasil. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2012.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota técnica sobre a reavaliação toxicológica do ingrediente ativo lindano em 2006**, Brasília, DF, julho de 2006.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as boas práticas do ciclo do sangue. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 jun. 2014a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.712, de 12 de novembro de 2013. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 nov. 2013a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de ações programáticas estratégicas. Área técnica de saúde do trabalhador. Diretrizes para atenção integral à saúde do trabalhador de complexidade diferenciada. **Protocolo de atenção à saúde dos trabalhadores expostos a agrotóxicos**, ago. 2006.

CALEFFI, G.H. **Resíduos organoclorados em sangue, leite materno e tecido adiposo humanos em regiões definidas do estado do Rio Grande do Sul, Brasil**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Dissertação de mestrado, 2005.

CÂMARA, V.M.; TAMBELLINI, A.T.; CASTRO, H. A.; WAISSMANN, W. Saúde ambiental e saúde do trabalhador: Epidemiologia das relações entre a produção, o ambiente e a saúde. In: **Epidemiologia & saúde**. ROVQUAYROL M. Z.; Filho N.A. 2007, Rio de Janeiro: EDSI.

CAZARIN, G.; AUGUSTO, I.; MELO, R.A.M. Doenças hematológicas e situações de risco ambiental: A importância do registro para a vigilância epidemiológica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. São Paulo, v. 10,n. 3, set/2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s1415-790x2007000300009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1415-790x2007000300009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 30 jul. 2015.

DESLANDES, S.F.; GOMES, R.; MINAYO, M.C.S (org.). **Pesquisa social: teoria, método e criatividade**. Petrópolis: Ed. Vozes, 2007.

**Entrevista com a pesquisadora Danielly Palma**, publicada em 26/03/2011 pelo *blog Vi o mundo*. Disponível em: <<http://www.viomundo.com.br/dencuncias/exclusivo-a-pesquisadora-que-descobriu-veneno-no-leite-materno.html>> Acesso em 02 mar. 2013.

ERCAN, V.; SERDAL, O.; FATIH, V. Effect of pesticide exposure on platelet indices in farm workers. **Toxicology and Industrial Health**, V. 30(7), p. 630-634, 2014.

FREIRE, C.; KOIFMAN, J.R.; KOIFMAN, S. Hematological and Hepatic Alterations in Brazilian Population Heavily Exposed to Organochlorine Pesticides. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, Part A, v. 78:8, p. 534-548, 2015.

GBEDIO, S.O. Effects of agricultural pesticides on humans, animal and higher plants in developing countries. **Archives of Environmental Health**, v. 46(4), p. 218-223, 1991.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Editora Atlas S.A. 2006.

GURGEL, I.G.D.; FLORÊNCIO, L.; ARAÚJO, A.C.P. Exposição ocupacional e riscos socioambientais: subsídios para ações integradas no estado de Pernambuco. In: **Pesquisa (ação) em saúde ambiental: contexto, complexidade - compromisso social**. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2005.

GUYTON, K.Z; LOOMIS, D.; GROSSE, Y.; EI GHISSASSI F. L.; GUHA, N.; SCOCCIANI, C.; MATTOCK, H.; STRAIF, K. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. **Lancet Oncology**, v. 16.5, p. 490-491, 2015.

**O Veneno está na Mesa I**. Disponível em <<https://www.youtube.com/watch?v=V9KJyR9hxJI>>. Acesso em 20 de março de 2014.

HU R.; HUANG X.; HUANG J.; LI Y.; ZHANG C.; YIN Y.; et al. Long and Short-Term Health Effects of Pesticide Exposure: A Cohort Study from China. **PLoS ONE**, v. 10(6), 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man**, v.1 p.184, 1974.

ISSITT, P. D.; Anstee, D. J. **Applied Blood Group Serology**. 4. ed. Durham: Montgomery Scientific, 1998.

JENG, H. A. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. **Frontiers in Public Health**. Disponível em <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2014.00055/full>>. Acesso em jun. 2015.

JIANG, W.; LOCKRIDGE, O. **Detectable organophosphorus pesticide exposure in the blood of Nebraska and Iowa residents measured by mass spectrometry of butyrylcholinesterase adducts**. University of Nebraska Medical Center, Omaha, ne. 68198-5950, United States, 2012.

KWIATKOWSKA, M.; HURAS, A.; BUKOWSKA, B. (2014). The effect of metabolites and impurities of glyphosate on human erythrocytes (in vitro). **Pesticide Biochemistry and Physiology**, vol. 109, p. 34-43, fev. 2014.

LATIF, Y.; SHERAZI, T. H. S.; BHANGER, I. M.; NIZAMINI, S. Evolution of pesticides residues in human blood samples of agro professionals and no-agro professionals. **Americal Journal of Analytical Chemistry**, v. 3, p. 587-595, 2012.

LONDRES, F. **Agrotóxicos no Brasil: Um guia para a ação em defesa da vida**. Rio de Janeiro: AS-PTA- Assessoria e serviços a projetos em agricultura alternativa, 2001.

MESQUITA, S. A. **Avaliação da contaminação do leite materno por pesticidas organoclorados persistentes em mulheres doadoras do banco de leite do Instituto Fernandes Figueira.** Tese de mestrado da Escola Nacional de Saúde Pública para obtenção do grau de mestre, RJ - Rio de Janeiro; set. 2001.

MINAYO, M.C.S. O desafio do conhecimento. **Pesquisa qualitativa em saúde.** 9ª edição revista, São Paulo: HUCITEC; 2006.

MOHAMMED, EL. A. B.; MACHEREL, D.; FAURE, S.; JACQUES, C.; ANDRIANTSITOHAINA, R.; MALTHIÈRY, I. Plasmatic Concentration of organochlorine lindane acts as metabolic disruptors in HepG2 liver cell line by inducing mitochondrial disorder. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 272, p. 325-334, out. 2013.

MORAES, A.C.L. **Contribuição para o estudo da intoxicação humana por carbamatos: o problema do “Chumbinho” No Rio De Janeiro.** 1999. 133p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Rio de Janeiro (RJ). Pós-Graduação em Saúde Pública - FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 1999.

MOREIRA, Josino C. *et al.* Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. **Ciência & Saúde Coletiva**, [online], v.7, n.2, pp.299-311, 2002.

MOREIRA, Josino C. *et al.* Avaliação integrada do IMCAD. **Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p.1836-1844, nov-dez, 2005.

MST - Movimento dos Trabalhadores Rurais Sem Terra. **Contaminação do leite materno é alarmante, diz pesquisadora.** 28/03/2011. Disponível em <<http://www.mst.org.br/contaminacao-do-leite-materno-e-alarmante-diz-pesquisadora>> Acesso em 27 jul. 2012.

MUIR, K.R. *et al.* The role of occupational and environmental exposures in the etiology of acquired severe aplastic anemia: a case control investigation. **British Journal of Haematology**, v. 123, n. 5, p. 906-914, fev. 2003.

NEVES, F.R.M. *et al.* **Apresentação do projeto problematizando a doação de sangue realizada por grupos populacionais provenientes de áreas rurais da região serrana do estado do Rio de Janeiro em contato com agrotóxicos.** Poster eletrônico apresentado no Congresso Nacional de Hematologia e Hemoterapia - HEMO, 2012.

OLIVEIRA, R.A. **Análise dos riscos na terapêutica transfusional: uma abordagem ergonômica baseada na técnica dos incidentes críticos.** 2001. 150f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2001.

PALMA, D. A. C. (2001) **Agrotóxicos em leite humano de mães residentes em Lucas do Rio Verde – MT.** Dissertação de mestrado da Universidade Federal de Mato Grosso - Instituto de Saúde Coletiva – Cuiabá(MT).



PARANÁ. Prefeitura Municipal. Secretaria de Saúde. **Intoxicação por Agrotóxicos**. Disponível em: <[http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/zoonoses\\_intoxicacoes/Intoxicacao\\_por\\_Agrotoxicos](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/zoonoses_intoxicacoes/Intoxicacao_por_Agrotoxicos)>. Acesso em 15 jun. 2015.

PAYÁN-RENTERÍA; GARIBAY-CHÁVEZ G.; RANGEL-ASCENCIO R.; PRECIADO-MARTÍNEZ .V.; MUÑOZ-ISLAS L.; BELTRÁN-MIRANDA C.; MENA-MUNGUÍA S.; JAVE-SUÁREZ L.; FERIA-VELASCO A.; DE CELIS R.; Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. **Archives of Environmental & Occupational Health**, v. 67(1), p. 22-30, 2012.

PERES, F.; MOREIRA, J.C. Saúde e ambiente em sua relação com o consumo de agrotóxicos em um polo agrícola do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 23, supl.4, p. 612-621, 2007.

PERES, F.; MOREIRA, J.C.; DUBOIS, G. S. Agrotóxico, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: Peres, F; Moreira, J.C. **É veneno ou remédio?** Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2003.

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 ambiente. **Caderno de Saúde Pública**, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 21(6):1836-1844, nov-dez. 2005.

PERSSON, E.C.; GRAUBARD B.I.; EVANS A.A.; LONDON W.T.; WEBER J.P.; LEBLANC A.; CHEN G.; LIN W.; MCGLYNN K.A. Dichlorodiphenyltrichloroethane and risk of hepatocellular carcinoma. **International Journal of Cancer**, p. 131(9), p. 2078-2084, 2012.

PIGNATI, W.A.; MACHADO, J.M.H.; CABRAL, J.F. Acidente rural ampliado: O caso das “chuvas” de agrotóxicos sobre a cidade de Lucas do Rio Verde – MT. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.12, n. 1. Rio de Janeiro, jan./mar. 2007.

PINTO, Manuela. **Histórico da Hemoterapia no mundo**. 2013. Disponível em <<https://prezi.com/1pbnomhwozei/historico-da-hemoterapia-no-mundo>>. Acesso em 30 jul. de 2015.

PRIHARTONO, N. et al. Risk of Aplastic Anemia and Pesticide and Other Chemical Exposures. **Asia Pacific Journal of Public Health**, v. 23, n. 3, p. 369-377, abr. 2011.

RAMOS, M.E.S.P **Biomonitoramento genético de indivíduos expostos ocupacionalmente a pesticidas no Município de Conceição do Jacuípe Bahia**. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programas de Pós-Graduação em Farmacologia. Fortaleza, CE. 2009.

RIBEIRO NETO, A.; **Agrotóxicos, sua utilização e os indicadores de risco no Estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro: s.n., Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2009.

RIO DE JANEIRO. Hemorrede. **Relatório consolidado do formulário de produção hemoterápica**, 2011.

RODRIGUES, V.R.C.B. **Avaliação dos efeitos hematológicos, bioquímicos e e genotóxicos em trabalhadores expostos a agrotóxicos em municípios do estado do Piauí**. Plano estadual Vigiaagrotóxicos do Piauí. 2012.

ROJAS-GARCÍA A.E; MEDINA-DÍAZ I.M; MDE L, BARRÓN-VIVANCO B.S, GIRÓN-PÉREZ M.I.; VELÁZQUEZ-FERNÁNDEZ JB. Hematological, biochemical effects, and self-reported symptoms in pesticide retailers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 53(5), p. 517–521, 2011.

SIMCOX, N. J.; FENSKE, S.A.; WOLZ, R.A.; LEE I.C.; KALMAN, D.A. Pesticides in household dust and soil: Exposure pathways for children of agricultural families. **Environmental Health Perspectives**, USA, 1995.

SIQUEIRA, S.L.D.; KRUSE, M.R.L. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo de saúde. **Revista de Enfermagem-USP**, v. 42(3), p. 1126-1134, 2008.

SOARES, W. L.; FREITAS, E. A. V.; COUTINHO, J. A. G. Trabalho rural e saúde: intoxicações por agrotóxicos no município de Teresópolis - RJ. **Revista de Economia e Sociologia Rural** - Brasília, v. 43, n. 4, oct./dec. 2005. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0103-20032005000400004&lng=en&nrm=isso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0103-20032005000400004&lng=en&nrm=isso)>. Acesso em 30 jul de 2014.

STÉDILE, J P. Brasil no necesita venenos para sostener producción alimentaria. In: **Agronoticias América Latina y El Caribe**, 2012. Disponível em: <[http://www.fao.org/agronoticias/agrot-ticias/detalle/es/?dyna\\_fef%5bbackuri%5d=agronoticias/archivo/mensual/es/?mes=2011](http://www.fao.org/agronoticias/agrot-ticias/detalle/es/?dyna_fef%5bbackuri%5d=agronoticias/archivo/mensual/es/?mes=2011)>. Acesso em 27 de jul. de 2014.

TOBAR, F.; YALOUR, M.R. **Como fazer teses em saúde pública: conselhos e ideias para formular projetos e redigir teses e informes de pesquisas**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2001.

UMA, A.K.; CHAINN-TSO, L.; JONG-SEO, K.; TYLER, H. H.; JUN W.; WEI-JUN, Q.; YUEHE, L. Identification of phosphorylated butyrylcholinesterase in human plasma using immunoaffinity purification and mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 723, p. 68-75, abril 2012.

WIEDEMANN, P. M. Introduction risk perception and risk communication (arbeitenzurrisiko-kommunikation 38). **Jülich: Programme group humans; environment, technology (mut)**, Research Centre Jülich, 1993.

ZHAO, B.; SHEN, H.; LIU, F.; et al. Exposure to organochlorine pesticides is an independent risk factor of hepatocellular carcinoma: a case-control study. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v. 22, p. 541–548, 2012.

**Tabela I.** Agrotóxicos utilizados com maior frequência, na região serrana do Estado do Rio de Janeiro.

MARCA	FABRICANTE	CLASSE TÓXICA	INGREDIENTE ATIVO	GRUPO QUÍMICO	LOCALIDADE
Acefato	Nortox	II	Acefato	Organofosforado	Sebastiana
Afalon	Milênia	III	Linuron	Uréia	Bonsucesso
Afalon	Milênia	III	Linuron	Uréia	Sebastiana
AmistarTop	Syngenta	III	Azoscitrobin+difenocotizol	Estrobilurina+triazol	Sebastiana
Ampligo	Syngenta	II	Clorantranilprole	Piretróide+Antranilamida	Sebastiana
Carbomax	Nufarm	III	Carbendazin	Benzimidazol	Sebastiana
Casumin	Buschle&Lepper	III	Casugamicina	Antibiótico	Sebastiana
Cercobin	Iharabras	III	TiofanatoMetílico	Benzimidazol	Lucius
Cercobin	Iharabras	III	TiofanatoMetílico	Benzimidazol	Bonsucesso
Cupravit	Bayer	IV	Oxicloreto decobre	Inorgânico	Sebastiana
Decis	Bayer	IV	Deltametrina	Piretróide	Sebastiana
Decis	Bayer	IV	Deltametrina	Piretróide	Palmital
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	VistaAlegre
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Campanha
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Bonsucesso
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Bonsucesso
Deltaphos	Bayer	I	Deltametrina+Trazofós	Organofosforado+Piretróide	Sebastiana
DerosolPlus	Bayer	III	Carbendazim+Tiran	Benzimidazol+Ditiocarbamato	
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Sebastiana
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Palmital
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Folisuper	Nufarm	I	ParationaMetílica	Organofosforado	Lucius
Fusilade	Syngenta	III	Fluaziflop-P-Butil	Ácido	Bonsucesso
Glifosato	Syngenta	I	Ciromazine	Triazinamida	Lucius
Gramoxone	Syngenta	I	Dicloreto deParaquate	Bipiridilio	Bonsucesso
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	VistaAlegre
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Campanha
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Lucius
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Palmital
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	VistaAlegre
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Campanha
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Lucius
Trigard	Syngenta	IV	Ciromazine	Triazinamida	ValeAlpino

MARCA	FABRICANTE	CLASSE TÓXICA	INGREDIENTE ATIVO	GRUPO QUÍMICO	LOCALIDADE
Acefato	Nortox	II	Acefato	Organofosforado	Sebastiana
Afalon	Milênia	III	Linuron	Uréia	Bonsucesso
Afalon	Milênia	III	Linuron	Uréia	Sebastiana
AmistarTop	Syngenta	III	Azoscitrobin+difenocotizol	Estrobilurina+triazol	Sebastiana
Ampligo	Syngenta	II	Clorantranilprole	Piretróide+Antranilamida	Sebastiana
Carbomax	Nufarm	III	Carbendazin	Benzimidazol	Sebastiana
Casumin	Buschle&Lepper	III	Casugamicina	Antibiótico	Sebastiana
Cercobin	Iharabras	III	TiofanatoMetílico	Benzimidazol	Lucius
Cercobin	Iharabras	III	TiofanatoMetílico	Benzimidazol	Bonsucesso
Cupravit	Bayer	IV	Oxicloreto de cobre	Inorgânico	Sebastiana
Decis	Bayer	IV	Deltametrina	Piretróide	Sebastiana
Decis	Bayer	IV	Deltametrina	Piretróide	Palmital
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Vista Alegre
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Campanha
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Bonsucesso
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Bonsucesso
Deltaphos	Bayer	I	Deltametrina+Trazofós	Organofosforado+Piretróide	Sebastiana
DerosolPlus	Bayer	III	Carbendazim+Tiran	Benzimidazol+Ditiocarbamato	
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Sebastiana
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Palmital
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Folisuper	Nufarm	I	ParationaMetilica	Organofosforado	Lucius
Fusilade	Syngenta	III	Fluaziflop-P-Butil	Ácido	Bonsucesso
Glifosato	Syngenta	I	Ciromazine	Triazinamida	Lucius
Gramoxone	Syngenta	I	Dicloreto de Paraquate	Bipiridilio	Bonsucesso
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Vista Alegre
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Campanha
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Lucius
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Palmital
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Vista Alegre
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Campanha
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Lucius
Trigard	Syngenta	IV	Ciromazine	Triazinamida	Vale Alpino

MARCA	FABRICANTE	CLASSE TÓXICA	INGREDIENTE ATIVO	GRUPO QUÍMICO	LOCALIDADE
Acefato	Nortox	II	Acefato	Organofosforado	Sebastiana
Afalon	Milênia	III	Linuron	Uréia	Bonsucesso
Afalon	Milênia	III	Linuron	Uréia	Sebastiana
AmistarTop	Syngenta	III	Azoscitrobin+difenocotizol	Estrobilurina+triazol	Sebastiana
Ampligo	Syngenta	II	Clorantraniliprole	Piretróide+Antranilamida	Sebastiana
Carbomax	Nufarm	III	Carbendazin	Benzimidazol	Sebastiana
Casumin	Buschle&Lepper	III	Casugamicina	Antibiótico	Sebastiana
Cercobin	Iharabras	III	TiofanatoMetílico	Benzimidazol	Lucius
Cercobin	Iharabras	III	TiofanatoMetílico	Benzimidazol	Bonsucesso
Cupravit	Bayer	IV	Oxicloreto decobre	Inorgânico	Sebastiana
Decis	Bayer	IV	Deltametrina	Piretróide	Sebastiana
Decis	Bayer	IV	Deltametrina	Piretróide	Palmital
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	VistaAlegre
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Campanha
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Bonsucesso
Decis	Bayer	III	Deltametrina	Piretróide	Bonsucesso
Deltaphos	Bayer	I	Deltametrina+Trazofós	Organofosforado+Piretróide	Sebastiana
DerosolPlus	Bayer	III	Carbendazim+Tiran	Benzimidazol+Ditiocarbamato	
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Sebastiana
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Palmital
Ditane	Dow	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Folisuper	Nufarm	I	ParationaMetílica	Organofosforado	Lucius
Fusilade	Syngenta	III	Fluaziflop-P-Butil	Ácido	Bonsucesso
Glifosato	Syngenta	I	Ciromazine	Triazinamida	Lucius
Gramoxone	Syngenta	I	Dicloreto de Paraquate	Bipiridilio	Bonsucesso
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	VistaAlegre
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Campanha
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Lucius
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Manzate	DuPont	III	Mancozebe	Ditiocarbamato	Bonsucesso
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Palmital
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	VistaAlegre
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Campanha
Tamaron	Bayer	I	Metamidofos	Organofosforado	Lucius
Trigard	Syngenta	IV	Ciromazine	Triazinamida	ValeAlpino