

INTOXICAÇÃO OCUPACIONAL POR ORGANOFOSFORADOS – A IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM DE COLINESTERASE

Amanda Cavallari Cotrim Ribeiro*
Eliane Aparecida Campesatto Mella**

RESUMO: Os inseticidas organofosforados inibem as colinesterases. É intensa a utilização desses agentes no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Esse fato, associado à baixa instrução da maioria dos agricultores e à falta do uso de equipamento de proteção individual, resulta em inúmeras intoxicações, que podem ser agudas ou crônicas, leves, moderadas, graves e mortíferas. A instrução aos usuários, juntamente com medidas de prevenção, proteção e o monitoramento contínuo, principalmente com exames laboratoriais (nesse caso merece destaque a dosagem do nível de colinesterase) nos trabalhadores expostos direta ou indiretamente é relevante para a prevenção de intoxicações crônicas e a detecção das intoxicações agudas causadas por esses inseticidas.

PALAVRAS-CHAVE: Organofosforados; Colinesterase; Intoxicação.

POISONING OCCUPATIONAL BY ORGANOPHOSPHATES – THE IMPORTANCE OF THE CHOLINESTERASE DOSAGE

ABSTRACT: The organophosphates insecticides inhibit the cholinesterase. The use of these agents in the world and mainly in countries in development, as Brazil, it is very intense. This fact, associated with the low instruction of the majority of agriculturists and the lack of the equipment use of individual protection, results in innumerable poisonings, which can be acute or chronic, light, moderate, severe or deadly. The instruction to the users, aligned with measures of prevention, protection and continuous monitory, mainly with laboratories examinations (in this case, what deserves prominence, is the dosage of the cholinesterase level) in the exposed workers directly or indirectly are relevant to prevent chronic poisonings and the detention of the acute poisonings caused by these insecticides.

KEYWORDS: Organophosphates; Cholinesterase; Poisonings.

INTRODUÇÃO

A utilização dos agrotóxicos na agricultura iniciou-se na década de 1920, época em que esses produtos eram pouco conhecidos do ponto de vista toxicológico. Durante a Segunda Guerra Mundial foram utilizados como arma química, tendo seu uso se expandindo a partir de então. No Brasil, foram primeiramente utilizados em programas de saúde pública, no combate a vetores, para o controle de parasitas, e mais intensamente na agricultura, a partir da década de 1960. Em 1975, o Plano Nacional de Desenvolvimento, responsável pela abertura do Brasil ao comércio de agrotóxicos, condicionou o agricultor a comprar o veneno com recursos do crédito rural, ao instituir a inclusão de uma cota definida de agrotóxicos para cada financiamento requerido (OPAS/OMS, 1996).

Os países em desenvolvimento são responsáveis por 20% do mercado mundial de agrotóxicos, e entre eles o Brasil se destaca como o maior mercado individual, representando 35% do montante (PERES et al., 2001). O país é o terceiro mercado e o oitavo maior consumidor de agrotóxicos por hectare no mundo, sendo os herbicidas e os inseticidas responsáveis por 60% dos produtos comercializados no país (PIRES et al., 2005). O uso indiscriminado de agrotóxicos no campo pode resultar em intoxicações dos trabalhadores rurais com diferentes graus de severidade, constituindo-se em grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento (PERES et al., 2001; PIRES; CALDAS; RECENA, 2005).

A exposição a agrotóxicos pode levar a problemas respiratórios - tais como bronquite asmática e outras anomalias pulmonares, a efeitos gastroin-

* Especialista em Análises Clínicas pelo Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. E-mail: amandacavallari@yahoo.com.br

** Docente do curso de Farmácia Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. E-mail: elianemella@cesumar.br

testinais, distúrbios musculares, debilidade motora, fraqueza (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003). Além do fenômeno agudo, ocorre a intoxicação crônica, na qual a reversibilidade do quadro clínico é, em geral, bastante difícil, causando problemas oculares, respiratórios, cardiovasculares, neurológicos, efeitos cutâneos, problemas gastrointestinais (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003), malformação congênita, abortos, câncer (KOIFMAN et al., 1998; ROJAS; OJEDA; BARRAZA, 2000), males relacionados ao uso prolongado desses produtos.

Os inseticidas inibidores das colinesterases, como os inseticidas organofosforados, são absorvidos pela pele, por ingestão ou por inalação. A ação tóxica se dá pela inibição de enzimas colinesterases, especialmente acetilcolinesterase, causando o acúmulo de acetilcolina nas sinapses nervosas e desencadeando uma série de efeitos parassimpaticomiméticos (OPAS/OMS, 1996) Estes inseticidas são responsáveis pela maioria das mortes por intoxicação no país (OPAS/OMS, 1996; SILVA et al., 2001). São os maiores responsáveis por intoxicações que levaram à morte por praguicidas em Cuba, na Polônia, Taiwan e Tóquio (VALIENTE; MARRERO; DURÁN, 1999).

Pelo fato de o uso de agrotóxicos na agricultura ser intensivo e multiquímico e por vários pesquisadores demonstrarem as intoxicações por agrotóxicos como um grave problema de saúde, o monitoramento ocupacional por meio de exames laboratoriais é de suma importância para evitar complicações futuras e para o tratamento adequado (FARIA et al., 2004). O monitoramento tem se mostrado a forma mais eficiente de prevenir e diagnosticar precocemente os episódios de intoxicação provocada por agrotóxicos, em particular os provocados por compostos anticolinesterásicos. A forma de diagnóstico mais difundida e barata consiste na determinação da atividade colinesterásica (SILVA et al., 2001), que verifica o nível de atividade da enzima colinesterase no sangue (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003).

A utilização dos agrotóxicos no meio rural brasileiro tem trazido uma série de conseqüências tanto para o ambiente como para a saúde do trabalhador rural. Em geral, essas conseqüências são condicionadas por fatores intrinsecamente relacionados, tais como o uso inadequado dessas substâncias, a alta toxicidade de certos produtos, a falta de utilização de equipamentos de proteção e a precariedade dos mecanismos de vigilância. Esse quadro é agravado pelo baixo nível socioeconômico e cultural da grande maioria desses trabalhadores (SILVA et al., 2001).

Este trabalho foi realizado em etapas, tendo-se iniciado com a escolha do tema, que foi decidido em conjunto pelo autor do trabalho e sua orientadora. Após a escolha do tema, este foi delimitado e foram definidas as diretrizes a serem seguidas, como também foram traçados os aspectos fundamentais a serem tratados neste trabalho. Após esta etapa, foram realizadas consultas bibliográficas sobre o assunto discutido no trabalho, além de uma pesquisa eletrônica na literatura científica utilizando as bases de dados SCIELO, MEDLINE, BIREME, LILACS, na qual

se utilizaram os seguintes termos para busca: agrotóxicos, inseticidas, intoxicações, colinesterase, acetilcolinesterase, butirilcolinesterase, organofosforados. Na pesquisa foram selecionados os artigos que se encaixam no propósito do trabalho. Também foi realizada uma pesquisa na literatura utilizando trabalhos científicos, a legislação pertinente, livros e manuais da Organização Mundial de Saúde, dos quais se aproveitarão as partes mais importantes para finalização do trabalho, com vista a obter um artigo de revisão relacionada ao tema.

Desta forma objetivou-se selecionar trabalhos científicos em cujos resultados se observe a incidência de intoxicações ocupacionais por inseticidas organofosforados e suas complicações, bem como demonstrar a importância do monitoramento ocupacional com exames laboratoriais (com destaque para a determinação da enzima colinesterase no sangue), para prevenir e detectar precocemente os episódios de intoxicação provocados por inseticidas organofosforados.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 INSETICIDAS - ORGANOFOSFORADOS

Consideram-se agrotóxicos e afins os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso de setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou em implantação e de outros ecossistemas, como também em ambientes urbanos, hídricos e industriais cuja finalidade seja alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-la da ação danosa de seres vivos considerados nocivos. Também são considerados agrotóxicos, substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores do crescimento (BRASIL, 1989).

A maior utilização dessas substâncias se dá na agricultura, mas elas são também utilizadas em saúde pública, na eliminação e controle de vetores transmissores de enfermidades endêmicas como doença de Chagas, malária e dengue (DOMINGUES et al., 2004).

Os agrotóxicos, embora desempenhem papel de fundamental importância dentro do sistema de produção agrícola vigente, têm sido alvo de crescente preocupação por parte dos diversos segmentos da sociedade, em virtude de seu potencial de risco ambiental (CUNHA et al., 2003).

Atualmente há no Brasil cerca de 300 ingredientes ativos e 2.000 formulações de agrotóxicos. Embora a utilização dos agrotóxicos tenha proporcionado o aumento da produtividade agrícola, possibilitando a produção de alimentos com qualidade a um custo menor, é preciso citar que o uso indiscriminado desses produtos pode trazer prejuízos à saúde humana e animal e ao meio ambiente (DOMINGUES et al., 2004).

Os trabalhadores agrícolas estão expostos a grandes riscos de intoxicação, devido ao contato intenso com agrotóxicos concentrados.

A pele é o órgão mais exposto durante as pulverizações. O contato pode ocorrer também durante o transporte, armazenamento, preparo das caldas, manuseio e limpeza do equipamento de pulverização e durante o descarte de embalagens vazias. Os trabalhadores envolvidos com a aplicação de agrotóxicos ficam expostos, de alguma forma, a esses produtos (DOMINGUES et al., 2004).

O governo brasileiro tem dado pouca atenção ao problema de intoxicação ocupacional por agrotóxicos, e ao mesmo tempo incentiva-se continuamente o aumento da produção agrícola, uma vez que a exportação de produtos agropecuários é responsável por uma grande parte da balança comercial brasileira. (MOREIRA et al., 2002).

Os agrotóxicos inibidores das colinesterases são representados por dois grupos de inseticidas: organofosforados e carbamatos, ambos altamente tóxicos para o homem e os animais. Os organofosforados, compostos químicos que têm um átomo de fósforo em sua estrutura, são amplamente utilizados na agropecuária e têm causado intoxicações acidentais em animais e em humanos, além de tentativas de suicídio (REY, 1993; CAVALIERE et al., 1996).

Há muito tempo esses agrotóxicos são responsáveis por intoxicação. Os primeiros informes relacionados com a intoxicação de trabalhadores agrícolas se deram na Nicarágua no início dos anos 1950. (COLE et al., 1998). Também nos cultivos em Cuba esses agentes são muito utilizados, como é o caso do malation, metilparation e metamidofos e causam elevado número de intoxicações e risco crônico de saúde para os trabalhadores (BOLÂMOS et al., 1997).

Os principais ingredientes ativos pertencentes ao grupo químico dos inseticidas organofosforados são: metilparation, metamidofos, acefato, fenotato, vamidotion, naled e fenitroton (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003).

Tamaron, Folidol, Lorsban, Folisuper, Phosdrim, Azodrin, Stron, Granutox, Hosthion, Nuvacron, Carbox, Rodhiatox, Aldrim, Ethion, Hamidop e Elsan são exemplos de nomes comerciais de inseticidas organofosforados altamente tóxicos. Malatol, Dipterex, Diazinon, Ekatin, Polytrin, Kilval, Ortho Naled e Sumithion são exemplos de organofosforados medianamente tóxicos. Orthene é um exemplo de organofosforados pouco tóxicos (BRANCO, AMARAL, 2002; SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003; DELGADO; PAUMGARTTEN, 2004).

2.2 INTOXICAÇÃO

Segundo a Organização Internacional das Uniões de Consumidores, a cada 4 horas morre um trabalhador agrícola nos países em desenvolvimento, por intoxicação por agrotóxicos. O grupo de produtos envolvido na maior parte das intoxicações é organofosforado (TAYLOR, 2003).

De maneira geral, os agrotóxicos podem causar três tipos de intoxicação ao homem. Aguda é a intoxicação em que os sinais surgem rapidamente, ou seja, algumas horas após a exposição excessiva a

produtos altamente tóxicos. Entretanto, a intoxicação pode ocorrer de forma leve, moderada ou grave, dependendo da quantidade de substância tóxica absorvida. Os sinais e sintomas são nítidos e objetivos, o que facilita o diagnóstico desta forma patológica. A intoxicação subaguda ocorre por exposição moderada ou pequena a produtos altamente tóxicos, e tem evolução sintomática mais lenta. Os sintomas costumam ser subjetivos e vagos, como: cefaléia, fraqueza, mal-estar, dor de estômago e sonolência, entre outros. Achados inespecíficos como esses geralmente não motivam o paciente à procura de serviços de pronto-atendimento e, muitas vezes, são contornados sem a apreciação médica. Crônica é a intoxicação que se caracteriza por surgimento tardio, em meses ou anos, por exposição pequena ou moderada a produtos tóxicos ou a múltiplos produtos, acarretando danos irreversíveis, do tipo paralisias e neoplasias. Essa é a condição encontrada no meio rural e representa, basicamente, o principal objetivo da prevenção de exposição ocupacional para evitar o surgimento tardio de várias doenças, entre elas o câncer (ALMEIDA, 2002).

Na prática, os sintomas e sinais da intoxicação aguda por agentes inibidores de colinesterases podem ser divididos em iniciais e tardios. Os iniciais são: sudorese abundante, salivação intensiva, lacrimejamento, fraqueza, tonturas, dores e cólicas abdominais e visão turva e embaçada. Os tardios são: pupilas contraídas (miose), vômitos, dificuldade respiratória, tremores musculares, convulsões e coma. Os efeitos tardios são: neuropatia periférica tardia, com sintomas de parestesias, e paralisias motoras em membros inferiores, por ação neurotóxica tardia. Aos 15 dias da intoxicação aguda inicial, lesões renais, alterações de enzimas hepáticas e arritmias cardíacas podem ocorrer (ALMEIDA, 2002). Nos efeitos tardios, o quadro clínico é em geral bastante difícil de ser identificado. Os efeitos não têm sido caracterizados adequadamente, pois eles podem se tornar aparentes após anos de exposição (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003).

Como os inseticidas organofosforados são substâncias altamente solúveis em lipídeo, podem ser absorvidos pela pele, por ingestão ou inalação. Eles distribuem-se e armazenam-se principalmente no tecido adiposo; atravessam as barreiras hematoencefálica e placentária e geralmente são metabolizados no fígado (ALMEIDA, 2002). Na morte decorrente de intoxicação por inseticida organofosforado, a causa consiste primariamente em insuficiência respiratória, que costuma ser acompanhada de um componente cardiovascular secundário (TAYLOR, 2003). A principal causa de morbidade e mortalidade nas intoxicações pelos organofosforados é o comprometimento cardiorrespiratório. No entanto, é provável que o comprometimento da musculatura esquelética, sobretudo da musculatura respiratória, contribua para tal morbidade, o que reforça a importância da avaliação das lesões musculares nessas intoxicações (CAVALIERE et al., 1996).

Faria e colaboradores (1999), constataram forte associação entre intoxicações por agrotóxicos e transtornos psiquiátricos menores. A associação entre intoxicações agudas e o uso de remédios

psiquiátricos reforçou a consistência deste achado. São conhecidas seqüelas neuropsicológicas persistentes em pessoas que tiveram intoxicações agudas, moderadas e graves por organofosforados, ao mesmo tempo em que ainda são escassas as evidências conclusivas sobre efeitos psicológicos em longo prazo causados por exposições crônicas aos pesticidas (FARIA et al., 1999).

Intoxicações agudas ou uma exposição longa a organofosforados deixam seqüelas neurocomportamentais que podem evoluir para um quadro de depressão. Esse quadro, aliado a uma série de problemas econômicos e sociais, poderia levar ao suicídio. As lesões causadas ao cérebro pelos organofosforados podem deixar seqüelas como apatia, irritabilidade, perda de concentração e memória; problemas que podem evoluir para depressão e chegar ao suicídio. Pessoas mais desequilibradas emocionalmente têm risco maior de se intoxicar, pois se protegem menos, expõe-se mais e têm uma atitude mais auto-agressiva (GIRALDI, 2002).

Em estudo realizado em Paty do Alferes, Rio de Janeiro, 62% dos agricultores entrevistados informaram já ter "passado mal" ao preparar e/ou aplicar agrotóxicos. Dos sintomas citados pelos entrevistados destacaram-se: dor de cabeça (71%), enjôo (50%), diminuição da visão (38%), vertigem/tonteira (35%), irritação da pele (29%), perda de apetite (24%), tremores (15%), vômitos (15%), crise alérgica (6%), diarreia (6%), dores no peito (6%), secura na garganta (3%) e nervosismo (3%). Dos 34 lavradores que "passaram mal" enquanto trabalhavam com agrotóxicos, 24% informaram não ter tomado nenhuma providência. A automedicação aparece entre as iniciativas referidas pelos agricultores. Entre os 34 indivíduos que relataram ter "passado mal", 21% não souberam identificar os produtos que usavam, 30% mencionaram estar usando Tamaron®, 9% o Elsan®, 6% o Ortho Hamido®, 6% o Kilval®, 3% o Hostathiom® e 3% o Meothrin®, todos inseticidas do grupo dos organofosforados da classe toxicológica I, com exceção do Kilval® (classe II). Preocupante neste estudo é o uso freqüente dos inseticidas organofosforados metamidofos e vamidotion (classes toxicológicas I e II), já que estes compostos são bem absorvidos por via dérmica e 92% dos lavradores relataram que não usam nenhum tipo de equipamento de proteção individual quando preparam e aplicam agrotóxicos (DELGADO, PAUMGARTTEN, 2004).

O Serviço Integrado de Informação Tóxico-Farmacológica do Ministério da Saúde (SINITOX) registrou, em 2001, 5384 casos de intoxicação provocados por agrotóxicos no país, correspondendo a 7,1% do total das intoxicações. Enquanto a taxa média de letalidade devido a todos os agentes causadores das intoxicações foi de 0,4%, a mortalidade devido a agrotóxicos foi de 3,4%. Estes números refletem apenas parcialmente a realidade do país, já que, segundo estimativas do Ministério da Saúde, para cada evento de intoxicação por agrotóxico notificado existem cinquenta não notificados (PERES et al., 2001; PIRES; CALDAS; RECENA, 2005).

Em uma análise feita nos municípios de Antônio Prado e Ipê, na Serra Gaúcha, os agrotóxicos foram os agentes causais de 7% das intoxicações e 37% dos óbitos por intoxicação. Dentre estas intoxicações, 13% ocorreram após intoxicações ocupacionais. Levando-se em conta o alto índice de sub-registros, estes dados são apenas a parte visível do problema dos agrotóxicos, referindo-se quase sempre aos episódios mais graves. Em apenas um acidente (4%) foi emitida a notificação ao órgão responsável, isto é, neste tipo de acidente o sub-registro na fonte oficial foi da ordem de 96%. Nenhum destes casos de intoxicação foi notificado ao SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas) (FARIA et al., 2004).

Diversos inseticidas organofosforados são capazes de provocar malformações congênitas, afetar a fertilidade e produzir efeitos genéticos tóxicos, inclusive câncer. Casos de câncer foram evidenciados em 1992, em adultos jovens indígenas que viviam em uma aldeia na Amazônia. Nestes jovens foram encontrados níveis elevados de organofosforados no sangue. (MATOS et al., 1988; KOIFMAN et al., 1998). Os efeitos teratogênicos dos agrotóxicos podem resultar da exposição intra-uterina do indivíduo em formação e mediante a ação mutagênica nos gametas dos progenitores nas primeiras etapas da gestação. Das malformações congênitas de fácil diagnóstico clínico, as que se destacam pela influência de agrotóxicos na Rancagua, no Chile, são Síndrome de Down, espinha bífida e hidrocefalia (ROJAS; OJEDA; BARRAZA, 2000).

Em Cuba, de 1990 a 1994, os inseticidas causaram 629 mortes, o que significa 0,9 a 1,5 falecido por cada 100000 habitantes anualmente, com maior freqüência, devido aos organofosforados. No ano de 1997 foram realizadas 338 consultas por intoxicações agudas provocadas por agrotóxicos, das quais 36% se deram com organofosforados. De 1995 até 1997, aconteceram 494 casos de intoxicação mortal por agrotóxicos, aparecendo em primeiro lugar, com 55%, os organofosforados, como, por exemplo, Esteladon, Tamaron e Paration. Os organofosforados foram os responsáveis pelas intoxicações mortais produzidas por agrotóxicos, o que coincide com os resultados de trabalhos da Polônia, Taiwan e Tóquio (VALIENTE; MARRERO; DURÁN, 1999).

Os inseticidas são compostos químicos que possivelmente (essa relação ainda é controversa) estão relacionados com aplasia medular. Em estudos na França e nos Estados Unidos não se confirmou esta relação. Na Tailândia, utilizando também estudo caso-controle, foi observada uma forte associação da doença com atividades agrícolas, mas não especificamente com o uso de agrotóxicos. No Brasil, em um estudo caso-controle realizado no Estado do Paraná, foi observada a associação entre o uso de produtos de uso doméstico do grupo do organofosforado e a anemia aplástica adquirida (PAQUINI; FONSECA, 2002).

No hospital General O'Horan de Mérida, Yucatan, México, dos casos de intoxicação por agrotóxicos, a maioria (33%) foi causada por organofosforados (DURÁN-NAH; QUINTAL, 2000).

Em trabalhadores rurais e da indústria de agrotóxicos, observou-se uma forte associação entre alterações cromossômicas e a exposição aos produtos comercialmente conhecidos como o Dazinon, um organofosforado. Observou-se uma redução na quantidade de aberrações cromossômicas em estudos com um grupo de agricultores durante o período de baixa exposição, o que está de acordo com achados de outros investigadores, os quais relataram que em pacientes sofrendo de intoxicação aguda por inseticida organofosforado a alta taxa de quebras cromatídicas foi reduzida a valores do controle em aproximadamente seis meses. Essa redução pode ser atribuída ao fato de que aqueles linfócitos carregando aberrações cromossômicas tenham sido eliminados da corrente circulatória (PACHECO, HACKEL, 2002).

Atualmente, o Brasil conta com 32 centros de controle de intoxicação (CCI) localizados em 17 Estados, onde são realizados atendimentos das intoxicações agudas ou em processo de agudização do fenômeno crônico nos trabalhadores (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003). Os dados estatísticos dos Centros de Toxicologia de Belo Horizonte, Campinas, Florianópolis, Ribeirão Preto, Londrina e Maringá mostram que, de 495 casos de intoxicação ocupacional, cerca de 34,9% se deveram a organofosforados; de 622 casos de tentativas de suicídio, 38,1% resultaram do uso de compostos deste grupo; de 38 casos de óbitos, 44,7% se deveram a organofosforados (CAVALIERE et al., 1996).

Existem também outros tipos de trabalhadores, que não agricultores, que correm risco ocupacional com organofosforado, como se verificou em um estudo realizado com trabalhadores que pulverizavam inseticidas nas campanhas de prevenção do dengue, da febre amarela e da doença de Chagas em um distrito sanitário em Pernambuco. Os trabalhadores expostos a compostos organofosforados e com baixa atividade pseudocolinesterase foram comparados com trabalhadores com essa atividade normal. Foi observada uma alta incidência de neuropatias periféricas no grupo com baixo valor de pseudocolinesterase, e ambos os grupos apresentaram perda auditiva do tipo neurosensorial, de grau leve e moderado (TEIXEIRA; AUGUSTO; MORATA, 2003).

Desordens auditivas periféricas associadas à exposição combinada dos agrotóxicos organofosforados e piretróides também foram evidenciadas em um grupo de noventa e oito agricultores rurais, com idades entre 15 e 59 anos, que estavam expostos a estes inseticidas e não estavam expostos a ruído (TEIXEIRA; AUGUSTO; MORATA, 2003).

Nos países da América Central, os custos estimados dos cuidados médicos e tratamento das intoxicações agudas por agrotóxicos variam de 32 a 92,20 dólares, (GARCIA, 1998). Os gastos em saúde pública decorrentes das contaminações por agrotóxicos são elevados e totalmente assumidos pelo Estado e pela sociedade. No Brasil, seguindo-se a estimativa proposta pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), que indica que, para cada caso registrado de intoxicação por agrotóxicos, 50 casos de intoxicação ocorreram sem notificação ou

com notificadores errôneos, pode-se inferir que, em 1993, os 6 mil casos notificados indicam a ocorrência de 306 mil casos de intoxicação por agrotóxicos (SOBREIRA; ADISSI, 2003).

Segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica (1998) do Ministério da Saúde, o Sistema Único de Saúde (SUS) despende, aproximadamente, R\$150,00 para recuperar cada paciente vítima de intoxicação por agrotóxico. Assim sendo, podem-se estimar as despesas médicas para o atendimento dos intoxicados de 1993 em cerca de 46 milhões de reais. Esses gastos poderiam ter sido bastante reduzidos se as medidas de controle e de vigilância fossem mais ativas, o que demandaria maiores investimentos governamentais. No entanto, a comercialização de agrotóxicos no Brasil, que no ano de 1998 movimentou mais de 2,5 bilhões de dólares, está, desde 1992, isenta do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS). Deste modo, os recursos que poderiam ser arrecadados pelos estados são perdidos, ficando a União responsável por cobrir todos os outros gastos referentes ao controle e reparação dos danos decorrentes do uso de agrotóxicos (SOBREIRA; ADISSI, 2003).

Um dado preocupante é o baixo índice de escolaridade dos trabalhadores rurais brasileiros, que toma essa população altamente suscetível aos riscos de acidente com agrotóxicos. Em estudo com trabalhadores rurais do Rio de Janeiro, foi possível observar que a maioria (64%) não lia os rótulos dos agrotóxicos que utilizavam, além de não usar de maneira adequada os equipamentos de proteção (DOMINGUES et al., 2004).

O equipamento-padrão de proteção individual (EPI) compreende boné, máscara, macacão, avental, luvas e botas. Em um trabalho realizado com agricultores do Distrito Federal, 50% não utilizam nenhum EPI e os demais utilizam proteção incompleta. No Rio Grande do Sul foi observado que mais de 51% dos agricultores de lavouras de fumo não os utilizavam (BRANCO; AMARAL, 2002).

2.3 COLINESTERASE

Os compostos pertencentes à categoria dos organofosforados apresentam mecanismo baseado na inibição da acetilcolinesterase (SILVA et al., 2001). A inibição da colinesterase por meio dos compostos fosforados provoca o acúmulo de acetilcolina, e o organismo passa a apresentar uma série de manifestações (efeitos muscarínicos, efeitos nicotínicos, efeitos centrais). A atividade de colinesterase é derivada da ação de duas enzimas, uma na membrana dos eritrócitos (colinesterase eritrocitária ou autil-colinesterase -AChE) e outra sérica (colinesterase plasmática ou butiril-colinesterase -BuChE). A diminuição do teor da colinesterase plasmática pode permanecer por trinta dias e o das hemácias por noventa dias após o último contato com os fosforados orgânicos (OPAS/OMS, 1996; SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003).

AChE é sintetizada durante a hematopoese, enquanto a BChE é uma enzima produzida no tecido hepático e exportada continuamente

para a corrente sangüínea. Esses dois sistemas enzimáticos apresentam meias-vidas bastante diferenciadas, ou seja, três meses para AChE e cerca de uma semana para BChE. Essa diferença tem sido proposta como uma forma hábil para diferenciar temporalmente as intoxicações, sendo a AChE para intoxicações sofridas há mais tempo, e para as mais recentes, a BChE (SILVA et al., 2001).

A melhor forma de prevenção é o diagnóstico das intoxicações por inseticidas fosforados por meio do monitoramento com a determinação da atividade colinesterásica, verificando o nível da enzima acetilcolinesterase no sangue (OPAS/OMS, 1996). A pseudocolinesterase encontrada no soro diminui antes daquela encontrada nas hemácias, sendo, portanto, indicador biológico da exposição aguda a inseticidas organofosforados (FUNASA, 2001).

O diagnóstico de intoxicação aguda e grave por anti-ChE é facilmente estabelecido com base na história de exposição e sinais e sintomas característicos. Em casos suspeitos de intoxicação aguda mais leve ou crônica, a determinação das atividades da ChE nos eritrócitos e no plasma geralmente estabelece o diagnóstico. Apesar da considerável variação desses valores na população normal, geralmente eles estão reduzidos naquela abaixo da faixa normal antes do aparecimento dos sintomas (TAYLOR, 2003).

O tratamento é específico e eficaz. A atropina, em doses suficientes, antagoniza efetivamente as ações nos locais receptores muscarínicos, incluindo as secreções traqueobrônquicas e salivares aumentadas, a broncoconstrição, a bradicardia e, em grau moderado, as ações centrais e ganglionares periféricas. São necessárias doses maiores para obter concentrações apreciáveis de atropina no SNC. A atropina praticamente não exerce nenhum efeito ou comprometimento neuromuscular periférico. Esta última ação dos agentes anti-ChE, bem como todos os outros efeitos periféricos, pode ser revertida pela *pralidoxima*, um reativador da colinesterase (TAYLOR, 2003).

Muitos dos organofosforados são extremamente lipossolúveis e, caso já tenha ocorrido distribuição extensa na gordura, a toxicidade irá persistir e os sintomas poderão sofrer recidiva após tratamento inicial. Em alguns casos, pode ser necessário continuar o tratamento com atropina e pralidoxima durante várias semanas. No tratamento das intoxicações por estes inseticidas, é indicado o uso de Contrathion™ (Pralidoxima) como antídoto químico (TAYLOR, 2003).

A descontaminação da pele deve ser realizada concomitantemente com as medidas necessárias para assegurar a vida do acidentado, como ressuscitação e administração de antídotos. O paciente deve ser lavado com água, sabão e xampu para remover o produto químico da pele e cabelos. No caso de sintomas como fraqueza, ataxia e problemas neurológicos, toda a roupa contaminada deve ser removida sempre e o mais rapidamente possível, para retirar a fonte da exposição dérmica, e o paciente, em posição deitada, deve ser lavado completamente. Os produtos químicos

dos olhos devem ser lavados com água em abundância por cerca de 10 a 15 minutos. Em caso de irritação dos olhos, posteriormente o paciente deve ser atendido por um oftalmologista. Os indivíduos que estiverem prestando socorro devem evitar o contato com as roupas contaminadas e com o vômito do paciente. As roupas devem ser adequadamente lavadas, enquanto produtos de couro, como calçados, devem ser descartados. Para a lavagem da pele e cabelos do paciente, é necessária a utilização de luvas de borracha (DOMINGUES et al., 2004).

2.4 EXAMES LABORATORIAIS

O monitoramento biológico deve ser realizado por meio de exames laboratoriais como hemograma e perfil bioquímico, analisando-se indicadores hepáticos e renais, o perfil protéico e de células sangüíneas, para compor um quadro clínico-laboratorial que auxilie na análise de contaminação dos trabalhadores por agrotóxicos e possa também indicar possíveis outros fatores de confusão na caracterização da doença ocupacional, tais como desnutrição e doença hepática (MOREIRA et al., 2002).

De acordo com as normas técnicas específicas e com o fabricante do *kit* utilizado na maioria dos laboratórios de análises clínicas, quando o resultado da atividade enzimática for menor que 75% do valor de referência, o exame deve ser repetido; se for confirmado este valor, o indivíduo é considerado possivelmente contaminado. (MOREIRA et al., 2002).

Considerando-se que os níveis basais da colinesterase sofrem variações de uma pessoa para outra, é importante realizar o teste basal (pré-exposição) antecipadamente nas pessoas que irão ter contato com agrotóxicos organofosforados e carbamatos. A dosagem periódica da colinesterase sangüínea em manipuladores desses inseticidas é obrigatória, devendo ser realizada no mínimo a cada seis meses. Este período pode ser reduzido a critério do médico coordenador ou do médico agente da inspeção de trabalho ou, ainda, mediante negociação coletiva de trabalho. A FUNASA/MS, através do seu serviço médico, definiu que a periodicidade dos exames deverá ser quinzenal, e, para cada resultado encontrado, haverá um procedimento que vai desde o afastamento temporário até o definitivo afastamento das atividades com inseticidas (FUNASA, 2001).

A avaliação dos resultados depende do *kit* em uso. Atualmente existem dois testes de campo: um que determina a atividade colinesterásica e o outro a sua inibição e *kits* espectrofotométricos. Tais resultados devem ser correlacionados com os antecedentes patológicos do paciente (FUNASA, 2001).

Quanto menor o nível da atividade enzimática, maior o grau de intoxicação. A atividade da AchE (em hemácias), em intoxicações graves, pode estar em níveis muito baixos e poderá permanecer diminuída por até 90 dias após o último contato. Entretanto, para a detecção recente, testes para detectar inibição da atividade da

butirilcolinesterase plasmática são mais adequados. Infelizmente, a detecção da inibição das esterases AchE e BuChE em hemácias e plasma sanguíneo, respectivamente, não é procedimento de rotina na maioria dos laboratórios de análises clínicas. A detecção da atividade da neurotoxicoesterase de efeito tardio, que é feita em linfócitos do sangue periférico, embora possível, ainda não está disponível em nosso país (ALMEIDA, 2002).

É importante ressaltar que a análise da atividade das colinesterases não deve ser usada de maneira isolada, sendo útil quando usada como exame auxiliar, tanto para o diagnóstico clínico quanto para as ações de vigilância e acompanhamento clínico. Medidas gerais e de suporte são, como em todas as intoxicações agudas, imprescindíveis para salvar vidas (ALMEIDA, 2002).

Em uma análise feita com agricultores do distrito de Magé, no Estado do Rio de Janeiro, amostras de sangue total foram coletadas com seringas e/ou tubos Vancutainer heparinizados, por punção venosa. Após centrifugação a 2000g, os elementos figurados foram separados do plasma. As amostras de plasma foram estocadas a 20°C até o momento da determinação da atividade enzimática. A fração celular foi ressuspensa e diluída (1:10) em uma solução-tampão de fosfato 0,02M, pH 7,6 (tampão de lise) e estocada a 20°C (SILVA et al., 2001).

As amostras das frações celulares estocadas em *freezer* foram descongeladas, homogeneizadas e centrifugadas a 4000g por 15 min em centrífuga refrigerada. O sobrenadante foi desprezado e o precipitado, constituído de membranas, ressuspensa em tampão de lise. Esse processo foi repetido por mais duas vezes, sendo descartado o precipitado por mais duas vezes; e o precipitado final foi suspenso em 0,5ml de solução tampão de fosfato 0,12, pH 7,6 (tampão de análise). Esse procedimento tem a finalidade de eliminar toda a hemoglobina presente nas hemácias (SILVA et al., 2001).

As determinações das atividades colinesterásicas foram realizadas de forma cinética, segundo o método de Elman, e foram colocados 50µL de membranas de eritrócitos em tubo de ensaio, adicionando-se 4,0mL de solução-tampão de análise, seguido de 1 mL de solução de DTNB 0,002M. Para o início da reação acrescentou-se 1 mL de solução de acetilcolina 6,6mM. A variação da absorbância medida a 412 nm foi seguida por 2 min e um espectrofotômetro. Procedimento idêntico foi adotado para a determinação das atividades de BChE plasmáticas. Neste caso, o volume de membrana de eritrócitos foi substituído por 50 µL de plasma e a solução de acetilcolina substituída por solução de butiriltiocolina 9,0mM (SILVA et al., 2001).

Após a determinação individual das atividades de BChE plasmáticas e AchE eritrocitárias dos 55 indivíduos pertencentes ao grupo exposto, foram considerados intoxicados, segundo a BChE, dois indivíduos (3,6%), e de acordo com os valores de AchE, 23 indivíduos (41,8%) foram considerados intoxicados (SILVA et al., 2001).

Merece destaque a eficiência da metodologia utilizada no presente trabalho para realização do monitoramento em áreas ou zonas rurais; e uma vez que ela admite a análise de amostras congeladas, há a possibilidade de coleta de materiais em zonas que possuam infra-estrutura para a avaliação das atividades colinesterásicas. Além disso, os autores indicaram maior habilidade na avaliação da atividade de AchE em identificar intoxicações de caráter não recente ou, mais provavelmente, de exposições sucessivas a doses mais baixas. Isto porque apresenta uma menor taxa de renovação sanguínea, podendo revelar de forma integral essas exposições. Conseqüentemente, esse indicador de efeito seria mais apropriado para utilização no monitoramento ocupacional que apresenta este perfil de exposição (baixas doses por longos períodos), ao contrário das intoxicações intencionais com objetivo homicida ou suicida (altas doses em episódios únicos). Com os resultados obtidos no trabalho, pode-se destacar a importância das determinações das atividades de BuChE, que são fundamentais no acompanhamento da reversão de episódios de intoxicação, justamente por apresentarem uma renovação sanguínea mais rápida devido à reposição hepática (SILVA et al., 2001).

Recentemente, em um programa da FUNDACENTRO está sendo monitorada a evolução dos níveis de colinesterase em trabalhadores cadastrados por meio de um acompanhamento sistemático das suas fichas de vigilância epidemiológica. Este trabalho permitirá, futuramente, a realização de análises mais detalhadas, nas quais o comportamento enzimático de um mesmo indivíduo ao longo do tempo poderá ser estudado (SOARES; ALMEIDA; MORO, 2003).

2.4.1 Colinesterase (ChE, pseudocolinesterase, colinesterase eritrocitária, acetilcolinesterase)

Indicações: este teste é efetuado para identificar pacientes com deficiência de pseudocolinesterase antes da anestesia ou para identificar pacientes com possível envenenamento por organofosforados (PAGANA, PAGANA, 2001).

Princípio do Teste: as colinesterases hidrolisam a acetilcolina, bem como outros ésteres de colina, e, por conseguinte, regulam a transmissão de impulsos nervosos na sinapse nervosa e na junção neuromuscular. A colinesterase verdadeira é encontrada primariamente nos eritrócitos e no tecido nervoso. Não ocorre no soro. Por outro lado, a pseudocolinesterase é encontrada no soro. As deficiências de ambas as enzimas podem ser adquiridas ou congênitas (PAGANA; PAGANA, 2001).

Uma forma comum de deficiência adquirida de colinesterase, incluindo tanto a colinesterase verdadeira quanto a pseudocolinesterase, consiste na exposição excessiva a organofosforados. A determinação da colinesterase verdadeira é mais valiosa em caso de suspeita de exposição excessiva prolongada, visto que as concentrações eritrocitárias levam mais tempo para diminuir do que as concentrações

séricas de pseudocolinesterase, e também necessitam de mais tempo para normalização após a exposição. Os indivíduos cujo trabalho esteja associado à exposição crônica a essas substâncias químicas são freqüentemente monitorizados por determinações freqüentes das concentrações de colinesterase. Outras causas potenciais incluem hepatopatias crônicas, desnutrição e hipoalbuminemia. Se for constatado um valor anormalmente baixo de colinesterase, a inibição com dibucaína pode indicar se a causa é adquirida (inibição reduzida) ou congênita (ausência de inibição) (PAGANA; PAGANA, 2001).

Fatores de Interferência: a gravidez diminui os valores do teste, as drogas passíveis de produzir valores reduzidos incluem atropina, cafeína, codeína, estrogênios, sulfato de morfina, neostigmina, anticoncepcionais orais, fenotiazinas, teoflina, quinidina, esteróides e vitamina K. É importante saber que os valores de pseudocolinesterase não podem ser medidos em pacientes pós-operatórios na sala de recuperação se o paciente não estiver readquirindo a sua função muscular, visto que, com freqüência, uma ou mais das drogas listadas podem ter sido administradas durante a cirurgia, podendo invalidar os resultados (PAGANA; PAGANA, 2001).

2.4.2 Dosagem de Organofosforados na Urina

A dosagem dos inseticidas organofosforados na urina de 24 horas (100mL) pode ser feita em coleta de urina até 6 horas após a exposição aos agrotóxicos. A coleta não deve ser feita em local de trabalho, e o paciente deve retirar o uniforme, lavar as mãos e as genitálias antes de colher. A determinação dos resíduos dos inseticidas organofosforados inalterados na urina deve ser indicada somente se as amostras forem recentes, o que contra-indica o método, pois na maioria das vezes o paciente demora algumas horas para perceber os sintomas. Além disso, este exame é feito por cromatografia gasosa, que é realizado apenas em laboratórios de grande porte e de valor elevado (LABORAN, 2006).

Indicações: este teste é efetuado para identificar pacientes com intoxicação por compostos químicos (PAGANA; PAGANA, 2001).

Princípio do Teste: na cromatografia gasosa, os componentes são aquecidos diretamente na fase gasosa ou são derivados para torná-los lábeis, para facilitar o seu aquecimento na fase gasosa. Os compostos são eluídos em coluna contendo uma fase estacionária. Esta fase freqüentemente é líquida e composta por um hidrocarboneto ou um óleo de silicone, que revestem o suporte sólido na coluna e oferecem uma grande superfície para a adsorção. A separação se baseia na capacidade de cada composto adsorver à fase estacionária, a qual depende parcialmente das solubilidades relativas no composto no gás *versus* a fase líquida. Após a separação, é feita a identificação, submetendo os componentes a reações de coloração. Cada componente é identificado pela cor e alterações características de cor em diferentes reagentes (PINCUS, ABRAHAM, 1999).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infelizmente não existe uma política efetiva, fiscalização, controle, acompanhamento e sequer aconselhamento técnico adequado na utilização dos agentes inseticidas como os organofosforados no Brasil. Soma-se a isto o fato de que a maioria dos agricultores tem baixo nível de escolaridade, o que torna ainda mais difícil o entendimento das informações técnicas contidas nos rótulos dos produtos.

A exposição continuada aos inseticidas organofosforados e o alto poder tóxico destes agentes levam a inúmeras e graves intoxicações. Dessa forma, esse assunto merece ser incluído nas prioridades de saúde, com o planejamento e a execução da assistência em área rural, investindo na formação de profissionais de saúde sobre problemas de origem ocupacional em populações rurais; com a construção de um sistema eficiente e informações sobre problemas de saúde na área rural. O Estado deve oferecer melhor assistência ambulatorial e hospitalar para os trabalhadores rurais e desenvolver atividades pedagógicas com discussão e orientação para a saúde.

O elevado sub-registro dos acidentes de trabalho mostra aos sindicatos, associações, cooperativas e outras entidades de classe a urgência em priorizar ações conjuntas com as instituições de saúde, a fim de prevenir os acidentes de trabalho, e para os casos ocorridos, melhorar a identificação, registro, assistência e recuperação dos danos.

Sendo assim, o monitoramento constante, com exames laboratoriais, principalmente dos níveis de colinesterase, nos trabalhadores rurais e em outros trabalhadores que entram em contato com os inseticidas organofosforados, é um forte aliado no trabalho de prevenir intoxicações crônicas e melhorar a qualidade de vida, relacionada à saúde destes trabalhadores, evitando as complicações.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Pedro José. **Intoxicação por Agrotóxicos**. [s. l.]: Andrei, 2002.
- BOLAMOS, Luisa O. et. al. Uso de plaguicidas en Cuba, su repercusión en el ambiente y la salud. **Rev Cubana Aliment Nutr**, v. 11, n. 2, p. 111-116, 1997.
- BRANCO, Marina Castelo; AMARAL, Pablo S. T. Insecticides for controlling the Diamondback Moth: how growers use them in the Distrito Federal?. **Rev. Hortic. Bras.**, v. 20, n. 3, p. 410-415, set. 2002.
- BRASIL. Lei n.º 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda

- comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 jan. 1990.
- CAVALIERE, Maria J. et. al. Organophosphate myotoxicity. **Rev. Saúde Pública**, v. 30, n. 3, p. 267-272, 1996.
- COLE, Donald. C. et al. Vigilancia de las enfermedades provocadas por plaguicidas: La experiencia nicaragüense. **Bol Of Sanit Panam**. v. 105, n. 3, 1998.
- CUNHA, J. P. A. R. et. al. Avaliação de Estratégias para Redução da Deriva de Agrotóxicos em Pulverizações Hidráulicas. **Rev. Planta Daninha**, Viçosa, v. 21, n. 2, p. 325-332, 2003.
- DELGADO, Isabella Fernandes; PAUMGARTTEN, Francisco José Roma. Intoxicações e uso de pesticidas por agricultores do Município de Paty do Alferes, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, jan./fev. 2004.
- DOMINGUES, Mara Regina et. al. Agrotóxicos: Risco à Saúde do Trabalhador Rural. **Rev. Ciências biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 25, p. 45-54, 2004.
- DURÁN-NAH, Jaime Jesús; QUINTAL Julián. Intoxicación aguda por plaguicidas. **Salud Pública de México**, v. 42, n. 1, jan./fev. 2000.
- FARIA, Neice Müller Xavier et. al. Trabalho rural e intoxicações por agrotóxicos. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1298-1308, set./out. 2004.
- FARIA, Neice Müller Xavier et. al. Estudo transversal sobre saúde mental de agricultores da Serra Gaúcha (Brasil). **Rev. Saúde Pública**, v. 33, n. 4, p. 391-400, ago. 1999.
- FUNASA. **Avaliação da Colinesterase Sanguínea Humana**. [s. l.]: [s. n.], 2001.
- GARCIA, Jaime E. Intoxicaciones agudas con plaguicidas: costos humanos y económicos. **Rev Panam Salud Publica**, v. 4, n. 6, dez. 1998.
- GIRALDI, Giovana. A Última Colheita. **Rev. Galileu**, v. 12, p. 24-31, ago. 2002.
- LABORAN. **Manual de exames**. Disponível em <http://www.laboran.com.br/manual_a.htm>. Acesso em: 10 fev. 2006.
- KOIFMAN, Sergio et. al. Cancer cluster among young Indian adults living near power transmission lines in Bom Jesus do Tocantins, Pará, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, p. 161-172, 1998.
- MATOS, L. Elena et. al. Efectos de los plaguicidas em trabajadores de cultivos intensivos. **Bol Of Sanit Panam**, v. 104, n. 2, 1988.
- MOREIRA, Josino C. et. al. Integrated evaluation of the health impact of pesticide use in a community at Nova Friburgo, RJ. **Rev. Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 7, n. 2, p. 299-311, 2002.
- OPAS/OMS. **Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos**. Brasília: [s. n.], 1996.
- PACHECO, Adil de Oliveira; HACKEL, Christine. Chromosome instability induced by agrochemicals among farm workers in Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 6, p. 1675-1683, nov./dez. 2002.
- PAGANA, Kathleen, Deska; PAGANA, Timothy James. **Manual de Testes e diagnósticos e Laboratoriais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- PAQUINI, Ricardo, FONSECA, Teresa Cristina. Anemia Aplástica Severa: Análise dos pacientes pediátricos atendidos pelo serviço de transplante de medula óssea do hospital de clínicas de Curitiba no período de 1979 – 1993. **Rev. Assoc Méd Brás**, v. 48, n. 3, p. 263-7, 2002.
- PERES, Frederico et al. Comunicação relacionada ao uso de agrotóxicos em região agrícola do Estado do Rio de Janeiro. **Rev Saúde Pública**, v. 35, n. 6, p. 564-70, 2001.
- PINCUS, Matthew R.; ABRAHAM, Naif Z. **Toxicologia e Acompanhamento de Drogas Terapêuticas**. In: HENRY, John Bernard. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 19. ed. Rio de Janeiro: Manole, 1999. cap. 17, p. 374-382.
- PIRES, Dario Xavier; CALDAS, Eloísa Dutra; RECENA, Maria Celina Piazza. Uso de agrotóxicos e incidência de suicídios no estado do Mato Grosso do Sul. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 598-604, 2005.

- REY, Luis. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1993.
- ROJAS R, Alejandra; OJEDA B, María Elena; BARRAZA O. Ximena. Malformaciones congénitas y exposición a pesticidas. **Rev. méd. Chile**, v. 128, n. 4, p. 399-404, abr. 2000.
- SILVA, Jefferson José Oliveira et al. Influence of social-economic factors on the pesticide poisoning, Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 130-135, abr. 2001.
- SOARES; Wagner; ALMEIDA, Renan Moritz V. R.; MORO, Sueli. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1117-1127, jul./ago. 2003.
- SOBREIRA, Antônio Elísio Garcia; ADISSI, Paulo José. The false premises of pesticide use. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 8, n. 4, p. 985-990, 2003.
- TAYLOR, Palmer. Agentes Anticolinesterásicos. In: GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. São Paulo: Mc Graw Hill, 2003.
- TEIXEIRA, Cleide Fernandes; AUGUSTO, Lia Giraldo da Silva; MORATA, Thais C. Hearing health of workers exposed to noise and insecticides. **Rev. Saúde Pública**, v. 37, n. 4, p. 417-423. ago. 2003.
- VALIENTE, María Luisa Gonzáles; MARRERO, Belina Capote; DURÁN; Enma Rodriguez. Mortalidad por intoxicaciones agudas producidas por plaguicidas: Cuba, 1990-1994. **Rev Cubana Hig Epidemiol**, v. 37, n. 2, p. 76-81, mai./ago. 1999.