

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO SÉRICA DA ENZIMA COLINESTERASE E DE MARCADORES BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS E RENAIIS EM PLANTADORES DE TABACO

Eduardo Ottobelli Chielle*
Wilian Cleison Kappel Bergmann**
Daniel Luiz Pereira***

Resumo

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram anualmente no mundo cerca de três milhões de intoxicações agudas provocadas pela exposição aos agrotóxicos, com aproximadamente 220 mil mortes. O Brasil é o segundo maior produtor de tabaco no mundo, com grande utilização de organofosforados, os quais interferem significativamente na expressão de enzimas como a colinesterase, provocando efeitos graves à saúde do trabalhador. Neste estudo se avaliou a expressão sérica da enzima colinesterase e os marcadores bioquímicos hepáticos e renais em plantadores de tabaco antes e após o cultivo, bem como os hábitos de manejo dos agrotóxicos. Foram coletadas amostras de sangue de 53 pacientes de ambos os sexos, e foi aplicado um questionário antes do início do plantio e ao final da colheita e processamento do tabaco. A colinesterase e os marcadores hepáticos e renais foram mensurados no início e no final do plantio, de acordo com protocolos estabelecidos pela fabricante LABTEST Diagnóstica®. Quando comparadas a primeira e a segunda coleta, observou-se uma diminuição significativa ($p=0,0006$) da colinesterase na segunda análise, evidenciando o contato que os produtores apresentaram com os agrotóxicos. O mesmo foi observado com a creatinina; não foram observadas diferenças significativas nos níveis de ureia, TGO e TGP. Verificou-se, também, uma média de tempo de plantio de 19 anos. Outro ponto é que 60,8% dos agricultores afirmaram utilizar menos de três equipamentos de proteção individual (EPIs) durante a aplicação dos agrotóxicos. Evidenciou-se falta de critérios e de cuidados no momento do uso dos organofosforados, o que propiciou o contato com os agrotóxicos e a diminuição da colinesterase, a qual é um importante mediador bioquímico utilizado na avaliação de intoxicações. Com este estudo se evidencia a importância do uso de EPIs na manipulação de agrotóxicos, e que medidas de saúde pública devem incentivar a monitoração da intoxicação em agricultores com dosagens de colinesterase sérica, para evitar intoxicações graves e o desenvolvimento de doenças associadas.

Palavras-chave: Colinesterase. Agrotóxicos. Tabaco.

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é considerado um dos maiores produtores agrícolas do mundo, sendo o segundo maior produtor mundial de fumo em folha, característica esta que coloca o País como um dos maiores consumidores mundiais de agrotóxicos, em 2008 assumindo a primeira colocação (GOETHEL et al., 2013; FARIA et al., 2009). Em 2007, a região Sul produziu 880 mil toneladas de fumo, representando 96,9% do total da produção brasileira, e Santa Catarina ocupou o segundo lugar na produção brasileira de tabaco (INÁCIO, 2011).

Com essa produção excessiva de fumo e utilização de agrotóxicos, é crescente a preocupação em relação à contaminação do meio ambiente e à saúde dos trabalhadores, motivada, principalmente, pelo uso de organofosforados e carbamatos. Mesmo sendo utilizados corretamente, os praguicidas produzem efeitos secundários, pois seu uso contínuo e em grande escala danifica a saúde da população exposta, em curto e em longo prazos (GOETHEL et al., 2013; STROPARO; BRAGUINI, 2011).

* Professor do Departamento de Ciências da Vida da Universidade do Oeste de Santa Catarina de São Miguel do Oeste; eduardochielle@yahoo.com.br

** Graduando do Curso de Biomedicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina de São Miguel do Oeste; wilian_bergmann@hotmail.com

*** Graduando do Curso de Biomedicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina de São Miguel do Oeste.

O Serviço Integrado de Informação Tóxico-Farmacológica do Ministério da Saúde registra anualmente inúmeros casos de intoxicações provocadas por agrotóxicos no País; os maiores índices de intoxicação concentram-se, basicamente, nos três estados da região Sul (PIRES et al., 2005; STROPARO; BRAGUINI, 2011).

Estudos que visam observar a saúde do trabalhador mostram que em diversos países os indivíduos que estão em contato constante com diferentes tipos de praguicidas apresentam algum tipo de alteração. Uma das tentativas de mensurar e controlar a exposição dos trabalhadores aos agentes toxicológicos agrícolas é por meio da dosagem da enzima colinesterase sérica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990; PEREIRA et al., 2010).

Os organofosforados e os carbamatos, que são os inseticidas mais utilizados, apresentam um mecanismo comum de ação, que se baseia na inibição da enzima acetilcolinesterase. Caso essa enzima esteja inibida, ocorre um acúmulo de neurotransmissor acetilcolina, levando à indução de três tipos de sinais clínicos: muscarínicos, caracterizados por sudorese, sialorreia, hipermotilidade gastrointestinal, diarreia e bradicardia; efeitos nicotínicos, que são resultantes da ação da acetilcolina sobre as placas motoras, causando rigidez muscular, tremores, parestesia e paralisia, e, também, no sistema nervoso central, levando à inquietação, ataxia, convulsão, depressão e coma (GOETHEL et al., 2013; FARIA et al., 2009).

A exposição crônica a organoclorado pode levar ao aparecimento de efeitos tóxicos em vários órgãos, entre eles o fígado e os rins. Particularmente, o fígado se torna potencialmente suscetível às substâncias químicas por três fatores: primeiramente em razão do efeito de primeira passagem, pois a maioria dos xenobióticos é absorvida pela via digestiva e transportada pela veia hepática para o fígado, ou seja, o órgão é o primeiro a entrar em contato com as substâncias tóxicas (HODGSON, 2010). Em segundo lugar, ocorre uma alta concentração de xenobióticos sendo metabolizados, principalmente pelo sistema citocromo P450, formado por enzimas localizadas predominantemente na superfície do retículo endoplasmático liso, e que atua apreendendo e inativando vários xenobióticos que entram no organismo humano (MENDES, 2008). A terceira razão é o fato de que a formação da bile e a sua movimentação pelo trato gastrointestinal podem concentrar os xenobióticos, muitos deles sendo reabsorvidos e transportados novamente para o fígado (DOULL; CASARETT; KLASSEN, 2007).

Os organoclorados agem sobre o fígado causando alteração de enzimas hepáticas denominadas transaminases (TGO e TGP) e são indutores das enzimas hepáticas do citocromo P450, o que promove a ativação de substâncias carcinogênicas, hepatites aguda e subaguda e esteatose hepática. Da mesma forma, esses compostos podem lesionar os néfrons ao serem filtrados pelos rins e, conseqüentemente, dosagens de ureia e creatinina tornam-se uma ferramenta interessante no monitoramento desses pacientes (GAYOTTO, 2001).

Embora o Extremo-oeste catarinense tenha sua economia baseada na agricultura, existem poucos estudos avaliando a saúde, a qualidade de vida e se há intoxicação por organofosforados na população rotineiramente exposta. Em virtude do exposto e da preocupação com o uso indiscriminado de agrotóxicos, com este estudo se objetivou avaliar a atividade sérica da enzima colinesterase em plantadores de tabaco do Extremo-oeste catarinense, para determinar se houve uma exposição excessiva aos agrotóxicos antes e após o cultivo do fumo, bem como a utilização de EPIs pelos agricultores.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo foi composta por 53 indivíduos adultos, com idade acima de 18 anos, do sexo feminino ou masculino, que realizavam atividades relacionadas ao cultivo, colheita, limpeza e classificação do fumo. Os voluntários foram recrutados no município de Paraíso, SC, no período de junho de 2014 a março de 2015. Foi caracterizado como um estudo prospectivo, sendo considerado o processo de trabalho, as substâncias utilizadas, as práticas de segurança adotadas, o tempo de exposição e utilização dos produtos e relatos de patologias e intoxicações possivelmente relacionadas com o uso de agrotóxicos na produção de tabaco.

2.2 PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO

O protocolo de intervenção foi submetido à revisão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Oeste de Santa Catarina Unoesc, sendo aprovado pelo Parecer n. 1.025.353. Todos os

participantes selecionados assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido após fornecidas informações sobre os objetivos, os riscos e os benefícios do estudo.

2.2.1 Aplicação do questionário

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi aplicado um questionário com perguntas abertas e fechadas, para todos os participantes, a respeito do manejo e do plantio do tabaco, para conhecer os hábitos dos pesquisados.

2.2.2 Análises laboratoriais em amostras de soro

Estabelecido um jejum de 8 horas, as amostras de sangue foram coletadas por punção venosa e colocadas em tubos de coleta sem anticoagulante e com gel separador. Foram deixadas à temperatura ambiente por 20 minutos e, posteriormente, centrifugadas por 10 minutos a 4000 rpm para a obtenção do soro, e, em seguida, foram realizadas as determinações de colinesterase, creatinina, ureia, AST/TGO e ALT/TGP; todos os testes foram realizados com reagentes da marca Labtest Diagnóstica®, conforme recomendações do fabricante. Os procedimentos técnicos foram seguidos rigorosamente, de acordo com os protocolos estabelecidos pelo fabricante. As determinações foram realizadas no analisador semiautomático Bioplus 2000.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (SD). Os dados foram analisados estatisticamente com o auxílio do Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0 (Chicago, EUA). A normalidade dos resultados foi verificada pela Kolmogorov Smirnov. As diferenças entre as medidas antes e depois do plantio do fumo foram analisadas pelo teste t de Student para amostras pareadas, quando apresentaram distribuição paramétrica, e pelo teste de Wilcoxon para amostras dependentes, quando a distribuição foi não paramétrica. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados significativos.

3 RESULTADOS

Para a realização da pesquisa, foram avaliados 53 voluntários de ambos os sexos em duas etapas de coleta, uma antes do plantio do tabaco, em agosto de 2014, e uma após a colheita em abril de 2015. Entre os 53 voluntários, 73,9% foram homens e 26,1% foram mulheres, com idades entre 20 e 60 anos.

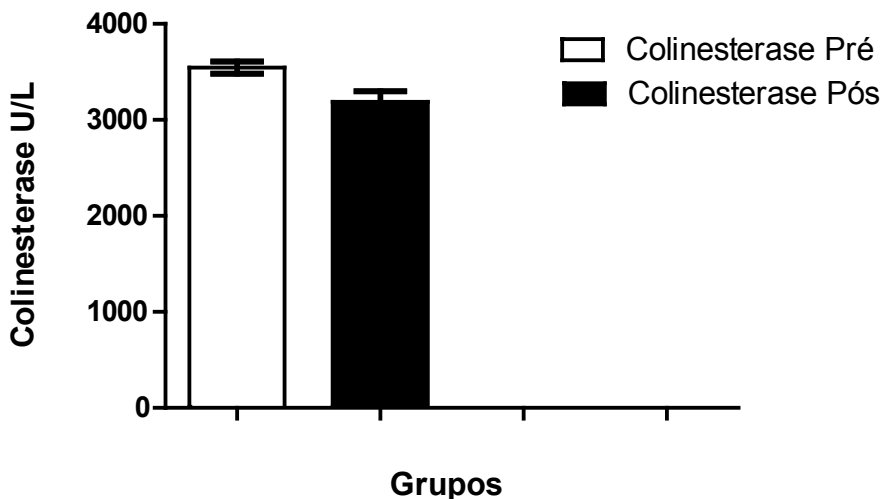
De acordo com o questionário aplicado, observou-se que a média do tempo de plantio de fumo da população pesquisada foi de 19 anos. Segundo os entrevistados, 95,6% admitiram que entram em contato diretamente com os agrotóxicos. Em relação à frequência da utilização de agrotóxicos, 78,2% declararam que utilizam agrotóxicos cinco ou mais vezes durante o ano, 13,1% quatro vezes por ano e 8,7% utilizam até três vezes por ano, destacando que 86,9% utilizam agrotóxicos nas lavouras há mais de 10 anos.

Quando questionados sobre a utilização de EPIs, 13,1% dos plantadores admitiram usar luvas, máscaras, óculos, botas e roupas adequadas. Entre os avaliados, 26,1% utilizam luvas, máscaras roupas adequadas e botas, mas não utilizam os óculos, e 60,8% utilizam menos de três EPIs. Em relação à higienização após a aplicação dos agrotóxicos, 86,9% dos agricultores lavam as mãos antes de fumar ou comer e 13,1% não fazem a higienização correta.

Quanto ao contato direto com o agrotóxico, como derramamento ou respingo na pele, olhos ou em outra parte do corpo, 69,5% afirmaram que já tiveram contato direto e 30,5% relataram não ter sofrido nenhuma contaminação direta. No entanto, 91,3% dos entrevistados relataram que já apresentaram algum sintoma após a aplicação do agrotóxico sendo os mais comuns tontura, dor de cabeça, irritabilidade e mal-estar, e 13,1% dos agricultores relataram terem sido hospitalizados por intoxicação a agrotóxicos.

Na avaliação toxicológica, pôde-se observar que os valores da colinesterase sérica após a coleta de fumo foi significativamente menor ($p=0,0006$) quando comparados com os valores da primeira coleta, que foi realizada antes do plantio. As médias encontradas foram 3545 U/L \pm 62.9 para a primeira coleta e 3189 U/L \pm 108.3 para a segunda coleta, conforme apresentado no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Atividade da colinesterase sérica

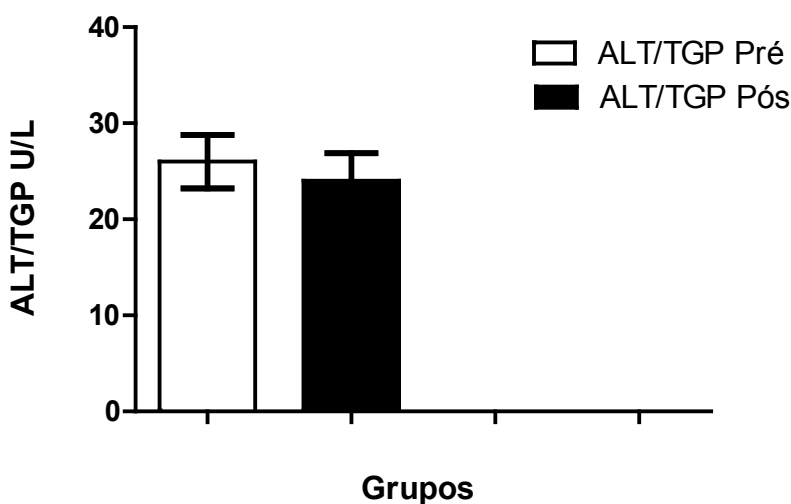


Fonte: os autores.

Nota: Os dados são expressos em média \pm SD. Eles foram analisados pelo teste t (dados paramétricos) e teste de Wilcoxon (dados não paramétricos). Diferença significativa foi considerada quando $p < 0,05$.

Conforme mostram os Gráficos 2 e 3, não houve diferença significativa nas suas atividades das enzimas hepáticas ALT (Alanina aminotransferase) e AST (Aspartato aminotransferase) antes e após a colheita.

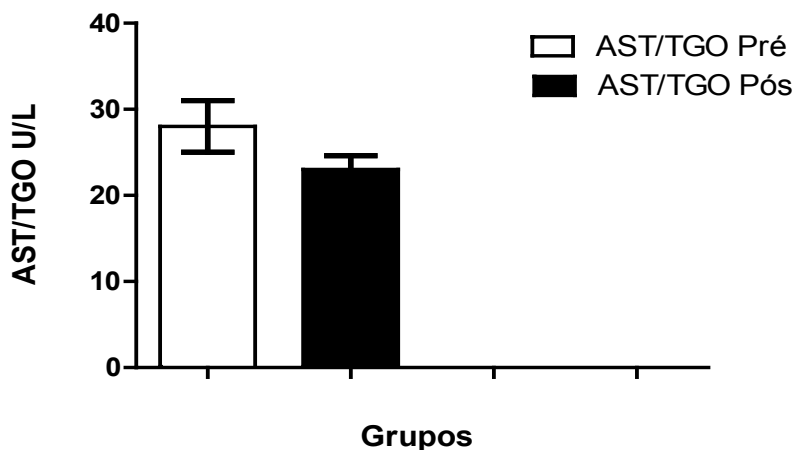
Gráfico 2 – Avaliação enzimática da ALT – Alanina Aminotransferase



Fonte: os autores.

Nota: Os dados são expressos em média \pm SD. Eles foram analisados pelo teste t (dados paramétricos) e teste de Wilcoxon (dados não paramétricos). Diferença significativa foi considerada quando $p < 0,05$.

Gráfico 3 – Avaliação enzimática da AST – Aspartato Aminotransferase

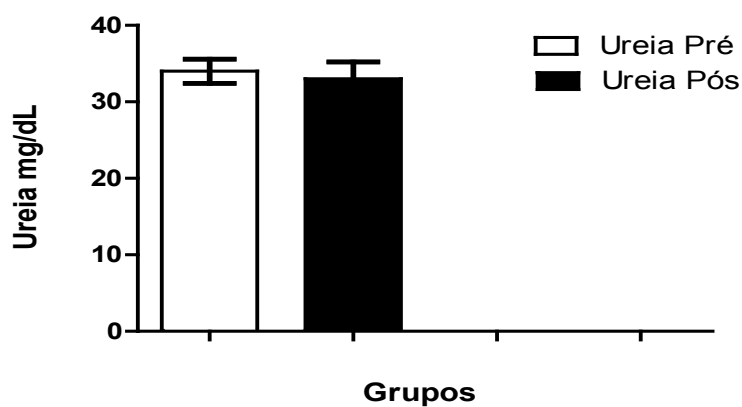


Fonte: os autores.

Nota: Os dados são expressos em média \pm SD. Eles foram analisados pelo teste *t* (dados paramétricos) e teste de Wilcoxon (dados não paramétricos). Diferença significativa foi considerada quando $p < 0,05$.

As concentrações dos marcadores renais, ureia e creatinina também foram avaliados em duas etapas de coleta. A média encontrada para a ureia, como apresentado no Gráfico 4, na primeira coleta ficou entre $34,1 \pm 1,6$ mg/dL, e na segunda coleta, $33,2 \pm 2,2$ mg/dL, não apresentando uma diminuição significativa ($p=0,7$). Na avaliação da creatinina, constatou-se uma diminuição significativa entre os resultados obtidos nas duas coletas. Na primeira coleta a média da creatinina ficou entre $1,2 \pm 0,5$ mg/dL, e na segunda coleta, $0,8 \pm 0,5$ mg/dL ($p=0,001$).

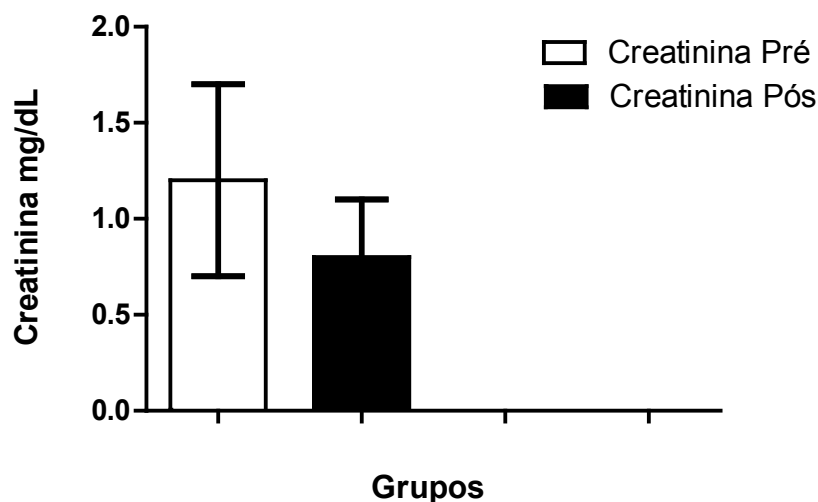
Gráfico 4 – Determinação da concentração da ureia sérica



Fonte: os autores.

Nota: Os dados foram expressos em média \pm DP. Os dados foram analisados pelo teste *t* Student Significativos os valores com $P < 0,05$.

Gráfico 5 – Determinação da concentração da creatinina sérica



Fonte: os autores.

Nota: Os dados foram expressos em média ± DP. Os dados foram analisados pelo teste *t* Student's. Significativos os valores com $P < 0,05$.

4 DISCUSSÃO

A grande utilização de agrotóxicos por parte dos agricultores tem ocasionado intensos problemas relacionados à saúde do trabalhador. Intoxicações agudas, crônicas, problemas ambientais, fatores de depredação da natureza são exemplos de como o uso indiscriminado desses agentes afetam a vida humana e a natureza. A aplicação de agrotóxicos nas lavouras é um trabalho geralmente braçal, o que acarreta o contato direto dos aplicadores com o agente. Foi observado neste estudo que 95,6% dos entrevistados já entraram em contato diretamente com os agrotóxicos, sendo a média do tempo de utilização de agrotóxicos nas lavouras mais de 10 anos. Resultados observados também no trabalho de Stroparo e Braguini (2011), em uma pesquisa realizada em produtores de tabaco no Município de Irati, PR, mostrou-se que todos os indivíduos tiveram contato direto com os agrotóxicos, e 93% dos pesquisados responderam que utilizam, especificamente, organofosforados nas lavouras. A média de tempo de utilização de agrotóxicos encontrada na pesquisa foi de 10 a 20 anos para 69% dos pesquisados.

Em relação à utilização de equipamentos de segurança, apenas 13,1% admitem que usam mais de cinco EPIs (luvas, máscaras, óculos, botas e roupas adequadas), e 60,8% utilizam menos de três equipamentos, sendo os mais comuns luvas, botas e roupas adequadas. Os dados desta pesquisa são semelhantes aos encontrados por Goethel et al., (2013), em fumicultores do Município de Venâncio Aires, RS, em que 75% dos pesquisados relataram utilizar algum tipo de EPI frequentemente, mas nenhum deles informou fazer uso do equipamento completo. Os 25% restantes relataram não fazer uso de nenhum tipo de EPI por falta de hábito, dificuldade de trabalhar com os EPIs ou por reterem a umidade e o calor na superfície do corpo.

Faria et al. (2009), em sua pesquisa avaliando 241 trabalhadores por meio da dosagem da colinesterase em duas etapas de coleta, observaram que 14,9% dos voluntários sofreram intoxicação progressiva com inseticidas. Neste estudo, 13,1% dos agricultores relataram já ter sido hospitalizados por intoxicação a agrotóxicos. Ainda, Faria et al. (2009) destacam que os casos possíveis de intoxicação foram mais frequentes entre trabalhadores que não utilizavam máscaras e nenhum tipo de proteção na cabeça, sendo os sintomas mais encontrados irritação ocular, lacrimejamento, dor de cabeça e tonturas, dados compatíveis com os desta pesquisa, visto que 91,3% dos entrevistados relataram ter sintomas após a aplicação dos organofosforados, como tontura, dor de cabeça, irritabilidade, lacrimejamento e mal-estar.

Na avaliação bioquímica, os marcadores hepáticos AST e ALT obtiveram uma média condizente entre as duas coletas, não apresentando diferenças significativas, apresentando valores dentro dos valores de referência. Entre os marcadores renais, a ureia manteve-se dentro da normalidade em ambas as coletas. As concentrações de creatinina na primeira coleta tiveram média de 1,2 mg/dL ± 0,5 DP, com padrões dentro da normalidade para pessoas adultas. Na segunda coleta, a média foi de 0,8 mg/dL ± 0,5, apresentando uma moderada diminuição, que resultou em uma dife-

rença significativa entre os avaliados. Ainda dentro dos valores referenciais, no entanto, essa diminuição não representa risco à saúde e não é um parâmetro para monitoração de intoxicações por pesticidas.

Esses dados também foram avaliados no trabalho de Goethel et al (2013), que avaliou 40 fumicultores, em apenas uma etapa de coleta, e os resultados de AST, ALT e ureia ficaram todos dentro dos limites da normalidade. Entretanto, constatou-se um grande número de agricultores com os valores de creatinina aumentados (hipercreatinemia) com uma média de $1,28 \text{ mg/dL} \pm 0,34$, dados condizentes com a primeira etapa de coleta desta pesquisa, na qual a creatinina obteve resultados próximos a esses níveis.

O ponto importante desta pesquisa foi a avaliação da colinesterase sérica nos voluntários pesquisados. Na primeira coleta, a colinesterase sérica apresentou uma média de $3545 \text{ U/L} \pm 62,9$, enquadrando-se no valor de referência para o kit utilizado que vai de 3200 a 9000 U/L, condizente com o que acreditávamos obter, pois os agricultores não estavam na época da aplicação dos agrotóxicos, conseqüentemente, a exposição foi menor, não ocorrendo, assim, uma diminuição do marcador.

Já na segunda coleta, na qual os agricultores estavam finalizando a safra do fumo, os níveis de colinesterase sérica se apresentaram com uma média de $3189 \text{ U/L} \pm 108,3$, com um valor abaixo do valor de referência estabelecido pelo kit utilizado. Esses resultados nos indicam que houve uma diminuição significativa da enzima, mostrando o contato com os agrotóxicos que os voluntários tiveram durante o processamento do fumo. Outro fator notável foi o desvio padrão ocorrido nas amostras, em que não houve uma variação expressiva entre os participantes nos valores da colinesterase sérica, tanto na primeira quanto na segunda coleta. Cabe ressaltar que na cultura do fumo existe uma particularidade importante, na qual a seleção das folhas de fumo é realizada manualmente, expondo os fumicultores aos agrotóxicos aplicados previamente.

No estudo de Goethel et al. (2013), observou-se uma semelhante diminuição da colinesterase sérica. Sua coleta foi realizada nos dias em que os agricultores estavam realizando a passagem dos agrotóxicos nas lavouras, mostrando também o contato com esses produtos. Os resultados obtidos mostraram uma diminuição mais acentuada para os homens, tendo 74% de inibição da atividade da colinesterase, enquanto para as mulheres a inibição ficou em torno de 24%.

No estudo feito por Araújo et al. (2007), na cidade de Nova Friburgo no Rio de Janeiro, foram avaliados a acetilcolinesterase (AChE) e o butiril-colinesterase (BuChE) de 102 agricultores de ambos os sexos. Nesse estudo, a colinesterase eritrocitária (AChE) estava reduzida em 12,8% dos trabalhadores, com sinais sugestivos de intoxicação, e em 3,7% dos casos sem intoxicação, enquanto a colinesterase plasmática (BuChE) se encontrava reduzida em 25% dos casos de intoxicação e em 17% dos casos sem intoxicação.

Em ambos os estudos, percebeu-se significância com esta pesquisa, pois os resultados obtidos com a dosagem da colinesterase plasmática nos dois casos foi em plantadores que entraram em contato com os agrotóxicos. Os resultados da presente pesquisa corroboram os dados já evidenciados no Extremo-oeste catarinense em relação ao uso de agrotóxicos organofosforados de forma indiscriminada e sem cuidado e reforçam a necessidade de um acompanhamento mais rigoroso dessa prática, bem como maior esclarecimento dos trabalhadores rurais quanto à importância do uso correto dos EPIs, a fim de evitar intoxicações graves e problemas de saúde.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo se demonstrou que, ao longo do processo de plantio, manipulação de produtos químicos, classificação e colheita do fumo, os plantadores estão em constante contato com os pesticidas, acarretando uma diminuição da colinesterase sérica principalmente no final desse processo, em que os níveis de agrotóxicos no organismo estão mais elevados, ocasionando, assim, sintomas à saúde do trabalhador. A diminuição na atividade da colinesterase sérica na segunda análise, quando comparada à primeira, evidenciou o contato que os produtores apresentam com os agrotóxicos, destacando a utilização equivocada ou não utilização dos EPIs pelos voluntários da pesquisa. Este estudo contribuiu para alertar sobre a importância do uso de EPIs na manipulação de agrotóxicos e incentivar a dosagem da colinesterase sérica nesses agricultores rotineiramente, melhorando a qualidade de vida dessas pessoas e contribuindo para evitar casos de intoxicações graves.

Evaluation of the serum expression of the enzyme cholinesterase and liver and kidney biochemical markers for tobacco growers

Abstract

The World Health Organization (WHO) estimates that occur worldwide each year about 3 million poisonings caused by exposure to pesticides, with approximately 220,000 deaths. Brazil is the second largest tobacco producer in the world, with great use of organophosphates that significantly interfere with the expression of enzymes such as cholinesterase causing serious damage to workers' health. This study evaluated the serum expression of the enzyme cholinesterase and liver and kidney biochemical markers for tobacco growers before and after cultivation, as well as the management of pesticides habits of these producers. Blood samples were collected from 53 patients of both sexes and a questionnaire before the planting and the end of the harvesting and processing of tobacco. The cholinesterase and liver and kidney markers were measured at the beginning and end of planting, according to protocols established by LABTEST Diagnostic[®] manufacturer. When compared the first and second collection, a significant decrease was observed ($p = 0.0006$) cholinesterase in the second analysis, showing the contact that producers have with pesticides. The same was observed with the creatinine and no significant differences were observed in urea levels, AST and ALT. There was also an average time of planting 19, and 60.8% of farmers use less than 3 personal protective equipment (PPEs) during application of pesticides. It was evident lack of criteria and care at the use of organophosphates, which allowed contact with pesticides and decreased cholinesterase which is an important chemical mediator used in the evaluation of poisoning. This study highlights the importance of using PPEs in pesticide handling, and that public health measures should encourage the monitoring of intoxication farmers with dosages of serum cholinesterase, to avoid serious poisoning and the development of associated diseases.

Keywords: Cholinesterase. Pesticides. Tobacco.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Alberto José de et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, p. 115-130, 2007.

DOULL, John; CASARETT John; KLAASSEN, Curtis. **Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons**. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2007.

GAYOTTO, Luiz Carlos da Costa. **Doenças do fígado e vias biliares**. São Paulo: Atheneu, 2001.

GOETHEL, Gabriela et al. Avaliação de parâmetros bioquímicos e toxicológicos de fumicultores do município de Venâncio Aires/RS. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, Vitória, v. 1, p. 105-112, jan./mar. 2013.

HODGSON, Ernest. **A textbook of modern toxicology**. 4th ed. North Carolina: Wiley, 2010.

INÁCIO, Alan Ferreira. **Exposição ocupacional e ambiental a agrotóxicos e nicotina na cultura de fumo do município de Arapiraca/Al**. Dissertação (Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente)–Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <<http://bvssp.icict.fiocruz.br/cgi-bin/wxis1660.exe/lildbi/iah/>>. Acesso em: 15 set. 2014.

MENDES, Rene. **Patologia do trabalho**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008.

PEREIRA, Anderson do Espírito Santo et al. Análise citogenética em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos. **Bioikos**, Campinas, v. 1, p. 57-62, jan./jun. 2010.

PIRES, Dario Xavier; CALDAS, Eloísa Dutra; RECENA, Maria Celina Piazza. Uso de agrotóxicos e suicídios no Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 598-605, mar./abr., 2005.

ROSA, José Antônio Rodrigues da; FACCHINI, Luiz Augusto. Poisoning by pesticides among family fruit farmers, Bento Gonçalves, Southern Brazil. **Revista Saúde Pública**, p. 335-344, 2009.

SILVA, Jefferson José Oliveira et al. Influence of social-economic factors on the pesticide poisoning, Brazil. **Revista Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 130-135, abr. 2001.

SIQUEIRA, Maria Elisa Pereira Bastos de; FERNÍCOLA, Nilda Alícia Gallego Gándara de; BORGES, Eustáquio Linhares. Determinação de níveis normais de colinesterase plasmática e eritrocitária. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 12, p. 340-344, 1978.

SOGORB Miguel A.; VILANOVA Eugenio; CARRERA Victoria. Future applications of phosphotriesterases in the prophylaxis and treatment of organophosphorus insecticide and nerve agent poisonings. **Toxicol let**, v. 151, n. 1, p. 219-233, 2004.

STROPARO, Lucimara de Fátima; BRAGUINI, Welligton Luciano. Avaliação da exposição à organofosforados entre produtores de tabaco de uma localidade do município de Irati – Paraná. **Publicatio UEPG**, Ponta Grossa: Universidade Estadual de Ponta Grossa, v. 17, n. 1, p. 39-50, jan./jun. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Public health impact of pesticides used in agriculture**. Geneva: World Health Organization, 1990.

