



BIOMONITORAMENTO DE SAÚDE DE TRABALHADORES RURAIS E AGROTÓXICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

BIOMONITORING THE HEALTH OF RURAL WORKERS AND AGROCHEMICALS: AN INTEGRATIVE REVIEW

LA BIOMONITORIZACIÓN DE LA SALUD DE LOS TRABAJADORES RURALES Y LOS PRODUCTOS AGROQUÍMICOS: UN EXAMEN INTEGRADOR

Mariana Ivo Costa¹, Ivens Bruno Vieira Cabral², José Anderson dos Santos³, Maryanne Ferreira Soares⁴, Meirielly Kellya Holanda Silva⁵, Karol Fireman Farias⁶

RESUMO

Objetivo: Analisar a utilização do biomonitoramento como ferramenta de avaliação da saúde de trabalhadores rurais que fazem o uso de agrotóxicos. **Método:** Trata-se de uma revisão da literatura, com buscas realizadas em outubro de 2020, nas bases de dados BVS, Pubmed, Scopus, Science Direct e Web of Science. Foram incluídos artigos sem restrição de idioma, disponíveis integralmente, publicados nos últimos cinco anos. Já os critérios de exclusão foram duplicatas, artigos que não abordavam o tema e revisões. **Resultados:** Foram encontrados 113 artigos, dos quais 10 atenderam aos critérios e foram incluídos nesta revisão. Nestes, os materiais biológicos citados e usados na avaliação biológica foram sangue, urina e células epiteliais bucais. Nessas amostras foram avaliadas a atividade enzimática (acetilcolinesterase e butirilcolinesterase), danos no DNA e creatinina, como importantes biomarcadores da exposição a agrotóxicos. **Conclusão:** Portanto, o monitoramento biológico se apresenta como uma ferramenta eficaz na avaliação da saúde de trabalhadores rurais, podendo servir de base para subsidiar programas públicos de saúde voltados para essa população. Desta forma, se faz necessário maiores investimentos em pesquisas para aprimorar o uso do biomonitoramento e servir de base para programas públicos voltados à saúde da população rural.

Palavras-chave: Monitoramento Biológico. Saúde Rural. Defensivo Agrícola.

ABSTRACT

Objective: To analyze biomonitoring as a tool for assessing the health of rural workers who use pesticides. **Method:** This is a literature review, with searches conducted in October 2020, in the VHL, Pubmed, Scopus, Science Direct and Web of Science databases. Articles in any language, available in full, published in the last five years were included. The exclusion criteria were duplicates, articles that did not address the topic and reviews. **Results:** 113 articles were found, of which 10 met the criteria and were included in this review. In these, the biological materials mentioned and used in the biological evaluation were blood, urine and oral epithelial cells. In these samples, enzymatic activity (acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase), DNA damage and creatinine were evaluated, as important biomarkers of exposure to pesticides. **Conclusion:** Therefore, biological monitoring presents itself as an effective tool in assessing the health of rural workers, and can serve as a basis to subsidize public health programs aimed at this population. Thus, greater investments in research are needed to improve the use of

^{1,2,3,4,5,6} Universidade Federal de Alagoas. Arapiraca (AL), Brasil.

biomonitoring and serve as a basis for public programs aimed at the health of the rural population.

Keywords: Biological Monitoring. Rural Health. Agrochemicals.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el biomonitoreo como herramienta para evaluar la salud de los trabajadores rurales que utilizan plaguicidas. **Método:** Se trata de una revisión de la literatura, con búsquedas realizadas en octubre de 2020, en las bases de datos VHL, Pubmed, Scopus, Science Direct y Web of Science. Se incluyeron artículos en cualquier idioma, disponibles en su totalidad, publicados en los últimos cinco años. Los criterios de exclusión fueron duplicados, artículos que no abordaron el tema y revisiones. **Resultados:** Se encontraron 113 artículos, de los cuales 10 cumplieron con los criterios y fueron incluidos en esta revisión. En estos, los materiales biológicos mencionados y utilizados en la evaluación biológica fueron sangre, orina y células epiteliales orales. En estas muestras se evaluó la actividad enzimática (acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa), daño al ADN y creatinina, como importantes biomarcadores de exposición a plaguicidas. **Conclusión:** Por lo tanto, el monitoreo biológico se presenta como una herramienta eficaz en la evaluación de la salud de los trabajadores rurales y puede servir como base para subsidiar programas de salud pública dirigidos a esta población. Por tanto, se necesitan mayores inversiones en investigación para mejorar el uso del biomonitoreo y servir de base a programas públicos dirigidos a la salud de la población rural.

Palabras clave: Monitoreo biológico. Salud Rural. Agroquímicos

INTRODUÇÃO

O biomonitoramento (BM) é uma conduta quantitativa utilizada para analisar a exposição às circunstâncias específicas, principalmente a agentes químicos. O BM mede e avalia produtos químicos e seus metabólitos no organismo humano, por meio de análises de sangue, cabelo, urina, leite materno, entre outros. O objetivo do BM é fornecer uma dimensão dos níveis biológicos na identificação de possíveis fontes de contaminação, a fim de avaliar os riscos à saúde.⁽¹⁾

A população geral está exposta a uma mistura de diversos grupos de pesticidas, além de poluentes ambientais que possivelmente tem efeito aditivo ao ser humano.⁽²⁾ A exposição de agrotóxicos é responsável por diversos danos aos humanos de relevância clínica, como broncoespasmo, náuseas, hipersalivação, bradicardia, sudorese e fraqueza muscular.⁽³⁾ Além disso, há a relação dessa exposição a pesticidas com a doença de Alzheimer.⁽⁴⁾

Os trabalhadores rurais sofrem maior impacto da exposição à agroquímicos, principalmente, por via dérmica e em menor frequência pela inalação, em que a principal forma de atenuação dos impactos dessa exposição prolongada é o uso contínuo de Equipamento de Proteção Individuais (EPIs).⁽⁵⁾

No Brasil, o Ministério do Trabalho e Emprego instituiu a Norma Regulamentadora 31 (NR31) que denota a obrigatoriedade do empregador fornecer EPI's para os empregados rurais ou equiparados, sendo esse um agravo frequente em trabalhadores autônomos e de pequeno porte que muitas vezes não

possuem condições de manter o uso de todos esses equipamentos e receber capacitações, permanecendo, assim, expostos.⁽⁶⁾ Além disso, a legislação prevê uma Comissão Interna de Prevenção de Acidentes do Trabalhador Rural (CIPATR), quando a unidade rural apresentar número igual ou maior que 20 empregados. Essa comissão tem o intuito de mitigar as atividades perigosas e insalubres de forma mais direcionada para aquela realidade, prevenindo acidentes e doenças geradas na unidade rural.⁽⁷⁾

Outro ponto importante normatizado pela NR31, é o treinamento para os membros da CIPATR, com a abordagem voltada para os riscos aos quais estão expostos. Essa conscientização é o melhor instrumento para atenuar os danos, pois não basta fornecer os EPIs, é necessário que o trabalhador rural saiba usá-los e compreenda a importância da sua utilização. Os treinamentos precisam ser também um espaço para o diálogo e busca de soluções para quem vivencia o risco diário, respeitando também os costumes regionais.⁽⁷⁾

Segundo a Constituição Federal de 1988, a saúde é um direito de todos e é garantido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de forma universalizada e integral.⁽⁸⁾ Entretanto, quando se trata da saúde do trabalhador rural observa-se grande desigualdade de acesso, por conta, principalmente, de questões geográficas, mas também socioeconômica, cultural e por fim, organizacional.⁽⁹⁾ Então, as regiões rurais apresentam menor oferta de serviços de saúde, muitos deles de baixa qualidade e difícil acesso.⁽¹⁰⁾

O uso cotidiano de agrotóxicos e as dificuldades no acesso a serviços de saúde, leva os agricultores a apresentarem maiores efeitos nocivos à saúde, mostrando assim a importância do biomonitoramento nessa população. ⁽¹¹⁾

Diante do exposto, há o questionamento acerca do uso do biomonitoramento no processo de avaliação de saúde de trabalhadores rurais, em que se indaga sobre como esse monitoramento pode ser aplicado na análise de saúde desses trabalhadores expostos a agroquímicos. Por essa razão, o objetivo deste trabalho foi analisar a utilização do biomonitoramento como ferramenta de avaliação da saúde de trabalhadores rurais que fazem o uso de agrotóxicos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenho adotado por apresentar sínteses e análises de pesquisas já realizadas sobre a temática.⁽¹²⁾ Este tipo de revisão apresenta uma maior flexibilidade quanto à busca, permitindo a combinação de diferentes tipos de estudos.

A seleção de estudos para esta revisão ocorreu a partir da pergunta de pesquisa estruturada seguindo a estratégia PICO,⁽¹³⁾ que representa um acrônimo para População, Intervenção, Comparação e Desfecho (*Outcomes*). Esses elementos são fundamentais na construção da questão de pesquisa para busca bibliográfica de evidências, dentro da prática baseada em evidências.⁽¹⁴⁾ Desta forma, população (P) determinada para esta revisão foram trabalhadores rurais que fazem o uso de agrotóxicos; a intervenção (I) o monitoramento biológico; o comparador (C), não usuários de agrotóxicos; e o desfecho (O), a avaliação de saúde, por meio do biomonitoramento, de trabalhadores rurais que usam agrotóxicos.

As buscas pelos artigos foram realizadas *online*, em outubro de 2020, sem restrição de idioma, nas bases de dados em saúde Biblioteca Virtual em Saúde d Brasil (BVS), Pubmed, Scopus, Science Direct e Web of Science. A fim de realizar uma busca completa nessas bases, foram utilizados os seguintes descritores em saúde, indexados no Decs/MESH: "Biological Monitoring"; Biomonitoring; "Rural Workers"; "Rural Health"; Agrochemicals; Pesticide. Teve como estratégia de busca: "Biological Monitoring" AND ("Rural Workers" OR "Rural Health") AND (Agrochemicals OR Pesticide).

Para que os estudos selecionados fossem condizentes com o objetivo desta pesquisa, foram estabelecidos alguns critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de exclusão foram artigos que não tratassem do assunto proposto ou não estivessem de acordo com o objetivo desta revisão, revisões da literatura, fossem elas de qualquer tipo, editoriais, cartas ao editor, duplicatas, estudos com dados incompletos e estudos, de qualquer caráter, realizados com animais. Os critérios de inclusão foram estudos sem restrição de idioma, que estivessem disponíveis na íntegra, que abordassem o tema central, publicados nos últimos 5 anos, com dados completos e de participantes que exerciam trabalho rural, sem restrição de gênero.

Na análise de dados, feita por 4 revisores distintos, foram avaliadas as ferramentas propostas para realização do biomonitoramento de saúde de trabalhadores rurais que fazem o uso de agrotóxicos. A coleta de dados dos estudos selecionados se deu a partir da utilização de um instrumento de extração previamente elaborado e validado,⁽¹⁵⁾ e adaptada pelos autores desta revisão, a fim de simplificar, organizar e resumir os achados, permitindo assim a organização dos dados e facilitando a comparação e análise crítica dos estudos, em tópicos relevantes levantando as características das amostras, em que foram analisados

e extraídos o título do artigo, autor e ano, a amostragem do estudo, os dados clínicos dos participantes da pesquisa, a amostra biológica utilizada e os testes para avaliação da amostra aplicados para levantamento dos produtos agroquímicos e seus metabólitos no organismo humano. Os dados e informações extraídos foram tabulados e organizados em planilhas eletrônicas.

RESULTADOS

A fim de realizar uma análise acerca do uso do biomonitoramento como ferramenta de avaliação da saúde de trabalhadores rurais que fazem o uso de agrotóxicos, a pesquisa bibliográfica realizada para esta revisão levantou 113 títulos, dos quais foram eliminadas 11 duplicatas, restando assim 102 estudos para leitura de títulos e resumo. Desses, 86 foram excluídos nessa etapa, e 16 foram elegíveis para leitura completa dos artigos. Após leitura na íntegra, 6 artigos foram eliminados. Os principais motivos de eliminação nas etapas citadas foram: 11 revisões, 18 não tinham como foco o BM de saúde e 63 não abordavam o objetivo desta revisão. Deste modo, 10 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, assumidos previamente, e foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

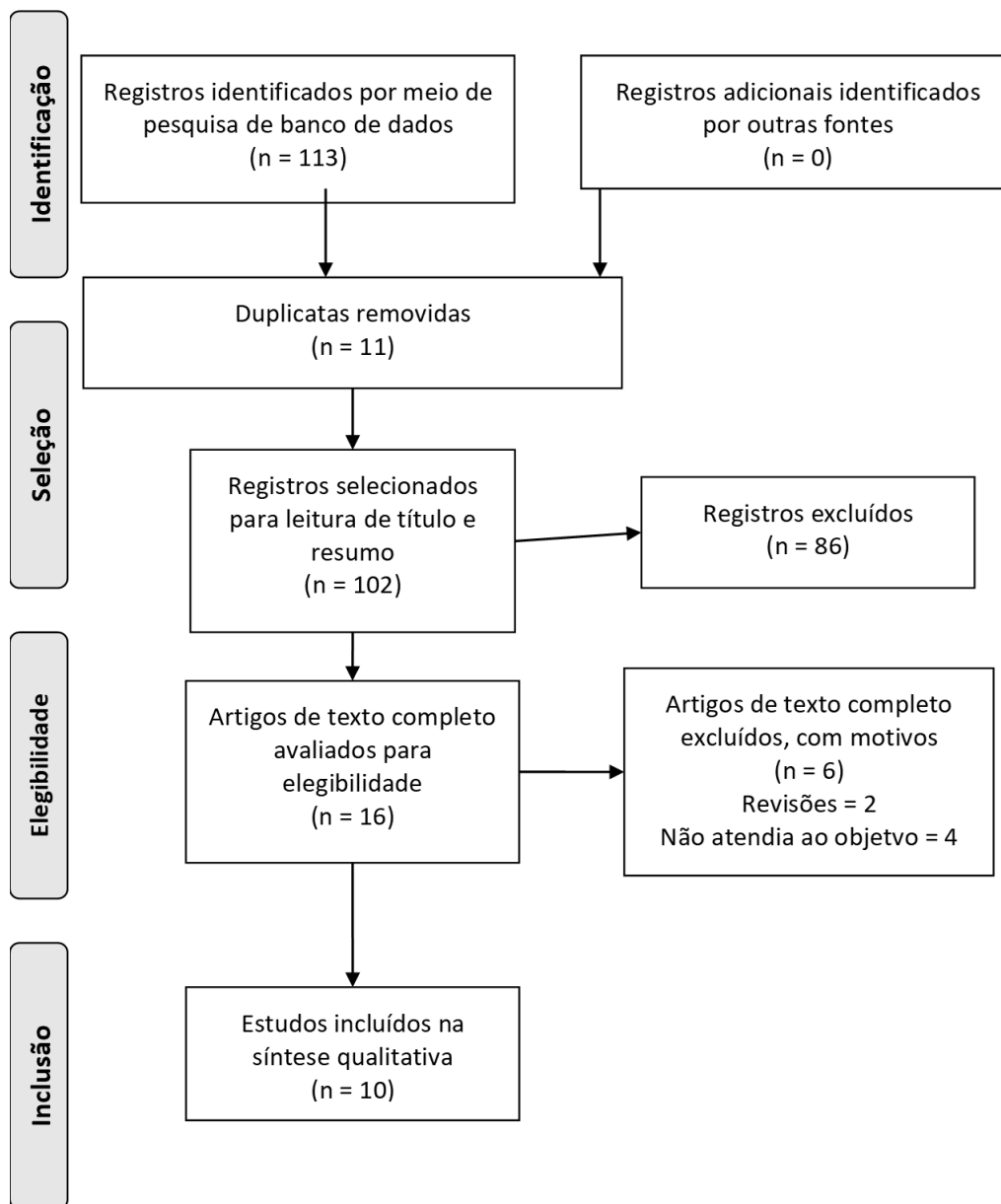


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos identificados para esta revisão
Fonte: Autoria própria

O biomonitoramento biológico perpassa por várias vias de conduta, as quais foram descritas nos estudos selecionados, de modo a avaliar o risco à saúde de trabalhadores rurais, principalmente expostos a agrotóxicos. Vários materiais biológicos podem ser utilizados no monitoramento dessas pessoas. Desses, o mais analisado nos estudos desta revisão foi o sangue, seguido da urina e de células epiteliais da boca (Quadro 1). Além desses, se mostrou bastante importante a análise de alguns dados sociodemográficos e clínicos, de modo a avaliar a extensão do risco à exposição com maior exatidão, evidenciando assim o efeito sobre o corpo e a saúde do agricultor.

Quadro1 - Caracterização dos estudos selecionados para esta revisão

| Autor, ano | n | Dados clínicos coletados | Amostra biológica | Avaliação do material biológico |
|---------------------------|----------|--|---------------------------|--|
| Cattelan et al., 2018 | 152 | Dados antropométricos, condições de saúde, práticas de trabalho dos participantes, agrotóxicos utilizados e frequência de uso, bem como o uso de proteção individual | Sangue | Hemograma, contagem de plaquetas, glicose, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, ácido úrico, ureia, creatinina, aminotransferase aspartate (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, GT Range, proteínas totais e medições de albumina, peroxidação lipídica (TBARS), carbonilação de proteínas (Carbonil), superóxido desmutase (SOD), catalase (CAT), glutathione redutase (GSH) e glutathione peroxidase (GPx), frequência de micronúcleos (MN) |
| Kapeleka et al., 2019 | 151 | Medidas antropométricas (altura e peso) para determinar o índice de massa corporal (IMC), pesticidas utilizados, práticas de uso e manuseio de pesticidas, frequência de aplicação, áreas pulverizadas, uso de EPI, idade, sexo, consumo de álcool e tabagismo | Sangue | Atividade de acetilcolinesterase (AChE) ajustada por hemoglobina |
| Yan et al., 2019 | 43 | Idade, sexo, altura, peso e pulverização de inseticidas neonicotinóides | Urina | Imidacloprido urinário e seu metabólito 6-CNA, creatinina urinária |
| Katsikantami et al., 2019 | 253 | Tipo de tarefa agrícola realizada, o uso de EPI e seu treinamento de manuseio, informações sociodemográficas, morbidade e sintomas subjetivos relacionados à síndrome colinérgica | Sangue | Atividades de AChE, concentração de proteínas, concentração de hemoglobina, |
| Lopez et al., 2016 | 111 | Idade; tempo de exposição, hábitos como tabagismo e consumo de álcool, drogas e dietas; o tipo de trabalho realizado; medidas de proteção utilizadas | Células epiteliais bucais | Frequências de MN e anomalias nucleares: brotos nucleares, karyolysis, karyorrhexis e células binucleadas |
| Mercadante et al., 2019 | 22 | Altura, peso corporal e informações ocupacionais úteis para explorar determinantes de exposição, | Urina | O nível de PEN-OH e PEN-COOH expressos em creatinina |

| | | | | |
|-------------------------------|-----|--|---|--|
| Jacobsen-Pereira et al., 2018 | 125 | Condições de exposição, uso de EPI, idade e tabagismo, agrotóxicos mais utilizados | Sangue | Danos no DNA e estresse oxidativo, atividade de catalase, atividades de AChE e butyrylcholinesterase (BChE). |
| Silvério et al., 2017 | 188 | Demográficos (idade, sexo, etc.), estilo de vida (tabagismo, consumo de café e álcool, dieta, etc.) e ocupação (número de horas de trabalho por dia, número de dias trabalhados por ano e EPI) | Sangue, urina e células epiteliais bucais | Atividade de AChE, BChE e colina total, determinação de DAPs, ensaio de citome MN bucal |
| Mandic-Rajcevic et al., 2019 | 27 | Sexo, idade, dados antropométricos, mão dominante (esquerda/direita), experiência na aplicação de agrotóxicos, proteção pessoal adotada | Urina | O metabólito primário de Mancozeb, etileno-bis-thiourea (ETU) |
| Ramos et al., 2020 | 360 | Dados sociodemográficos (idade, sexo, hábito de fumar e consumo de álcool), histórico médico e ocupacional (exposição a agrotóxicos, marcas de pesticidas, tipo de pesticidas utilizados e uso de EPI) | Sangue | Danos de DNA, linfócitos CD4, análises de genotipagem |

Fonte: autoria própria

A avaliação adequada desses materiais biológicos, assim como manuseio das amostras de forma correta e testes adequados são extremamente importantes para o levantamento da saúde da população agrícola.⁽⁵⁾ Os estudos foram enfáticos ao evidenciar que os testes precisam de um rigor metodológico alto, para que essa avaliação seja feita com qualidade.

Em relação aos testes aplicados para avaliação do material biológico, destaca-se a análise das atividades das enzima acetilcolinesterase (AChE) e butyrylcholinesterase (BChE).^(5,16-18) Entre os testes relatados, observamos avaliações completas do sangue, como hemograma e contagem de plaquetas, glicose, colesterol total, entre outros, aminotransferase aspartate (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, GT Range, proteínas totais e medições de albumina, peroxidação lipídica (TBARS), carbonilação de proteínas (Carbonil), superóxido desmutase (SOD), catalase (CAT), glutathione redutase (GSH) e glutathione peroxidase (GPx), frequência dos micronúcleos (MN),⁽¹⁹⁾ imidacloprido urinário e seu metabólito 6-CNA, creatinina urinária, frequências de MN e anomalias nucleares,⁽²⁰⁾ o nível de PEN-OH e PEN-COOH expressos em

creatinina,⁽²¹⁾ danos no DNA e estresse oxidativo, o metabólito primário de Mancozeb, etileno-bis-thiourea (ETU), linfócitos CD4 e análises de genotipagem.⁽²²⁻²³⁾

Um fator presente em todos os estudos foi a avaliação dos níveis de exposição a agrotóxicos utilizados e a frequência desse uso. Mostrando-se, assim, um importante ponto a ser discutido e comparado com as outras variáveis durante o biomonitoramento. Porém, foram relatados também dados antropométricos, condições de saúde, práticas de trabalho dos participantes, uso de EPI's, tipo de tarefa agrícola realizada, dados demográficos (idade, sexo, etc.) e estilo de vida (tabagismo, consumo de café e álcool, dieta, etc.)

DISCUSSÃO

Todos os estudos foram enfáticos ao afirmarem que o Biomonitoramento em saúde é uma ferramenta eficaz para avaliar o risco de saúde de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos, de modo que esse método é útil na análise dos níveis de exposição de agroquímicos, estimando o seu risco à saúde em curto e longo prazo, relacionando também efeitos sob alterações corporais, além das biológicas.⁽²⁶⁾

A avaliação dos dados antropométricos esteve presente na maioria dos estudos e se mostrou relevante na análise de alterações exercidas pela exposição a agrotóxicos, uma vez que observou-se aumento na circunferência do pescoço, ao comparar os participantes expostos e não expostos a agrotóxicos, e a tendência a baixo estado nutricional e IMC baixo ou mais elevado, quando comparados os níveis de exposição.^(17,19,22) Na avaliação dos indicadores antropométricos, como o IMC, é possível analisar o estado nutricional dos indivíduos, considerado assim, um método não invasivo e de fácil aplicação, além do baixo custo.⁽²⁹⁾

A verificação dos níveis da atividade da Acetilcolinesterase (AChE) e da Butirilcolinesterase (BChE) são importantes biomarcadores dos níveis de exposição a agrotóxicos, pois elas têm suas atividades inibidas, quando expostas à alguns agroquímicos,^(16,18,27) tornando-se assim, um ponto importante a ser monitorado, quando se está tentando avaliar os riscos à saúde de trabalhadores rurais. A AChE e a BChE são os marcadores mais sensíveis de exposição a organofosforados e carbamatos.⁽²³⁾ Atualmente, a avaliação dessas enzimas é o método mais utilizado para avaliar a exposição humana a agrotóxicos, através da análise sanguínea.⁽²⁴⁾

O biomonitoramento biológico é capaz de quantificar dados acerca da exposição por agentes químicos, revelando potenciais riscos à saúde. A avaliação da urina pode evidenciar as concentrações nos momentos antes e depois da

aplicação de agrotóxicos, de forma que os valores de dose diária absorvida indicam a presença de riscos a essa exposição. A creatinina, quantificável nas amostras de urina, é produzida proporcionalmente à massa do indivíduo, e sua taxa de excreção se altera em condições de exposição, se mostrando assim um biomarcador importante quando avaliado em trabalhadores rurais.^(21,25)

Os riscos genotóxicos desses agroquímicos podem ser medidos a partir da avaliação de danos no DNA, o qual a exposição contínua está diretamente associada à quebra das fitas simples e duplas. Nos estudos que abordaram esses danos, o grupo exposto apresentou uma diferença significativa em comparação ao grupo não exposto. O dano se mostrou mais frequente, principalmente, em diferentes subgrupos observados, como pessoas de idade mais avançada, os trabalhadores que não faziam o uso de EPIs e mulheres.^(18,23) Desta forma, fica evidente que a avaliação de danos no DNA é uma importante análise a ser realizada durante o biomonitoramento.

As mulheres apresentaram riscos relacionados principalmente à saúde reprodutiva, uma vez que foram relatados abortos em esposas de agricultores expostos, demonstrando assim a importância da avaliação dos familiares. A avaliação completa, tanto biológica quanto física, considerando as diferentes manifestações que a exposição pode causar, é imprescindível quando se está monitorando a saúde de trabalhadores rurais, uma vez que esses podem apresentar intoxicações, demonstradas por meio de dores de cabeça, náuseas, irritações na pele e nas mucosas, entre outros.⁽²⁰⁾

A saúde dos trabalhadores rurais compete, quase que exclusivamente, ao SUS,⁽⁸⁾ isso se dá principalmente pela localização geográfica, que são distantes dos grandes centros, dificultando o recrutamento e permanecimento de profissionais de saúde nas zonas rurais.⁽²⁸⁾ Desse modo, o acesso à saúde especializada para o agricultor rural é bastante negligenciada e ele fica à mercê do que há disponível em sua proximidade.⁽⁸⁾ Esse cenário apresenta distanciamento dos princípios doutrinários do SUS e de todo o modelo que se direciona à atenção integral da população rural.

O surgimento dos problemas de saúde, oriundos do uso de agrotóxicos, demonstra a importância da avaliação de saúde dos usuários do SUS, sobretudo dos trabalhadores rurais. Nesta perspectiva, o biomonitoramento se apresentou nesta revisão, como um método eficiente para avaliar as populações expostas a agrotóxicos.

CONCLUSÃO

Os pesticidas possuem características que são nocivas à saúde humana, e, por essa razão, a qualidade de vida de quem os manipula é diminuída, visto os problemas que estes causam. Deste modo, o monitoramento biológico se apresenta como uma ferramenta eficaz na avaliação de riscos à saúde da população rural, em especial aos agricultores expostos a agrotóxicos.

Na literatura evidenciada nesta revisão, a urina, o sangue e células epiteliais bucais foram as amostras biológicas utilizadas na análise do biomonitoramento. A partir dessas, foi possível mensurar níveis de metabólitos, como a creatinina, e avaliar os efeitos genotóxicos dos agentes químicos utilizados, demonstrando o aumento do risco aos problemas de saúde. As atividades enzimáticas investigadas foram acetilcolinesterase e butirilcolinesterase.

Portanto, o biomonitoramento é uma importante ferramenta de avaliação de saúde, podendo servir de base para subsidiar programas públicos de saúde voltados para trabalhadores rurais. Sendo necessários maiores investimentos em pesquisas para identificar situações de risco e conseqüentemente melhorar a saúde pública destinada a esse público, com uma equipe direcionada à saúde do trabalhador rural.

REFERÊNCIAS

1. Viegas S, Zare JM, Hopf N, Bessems J, Palmén N, Galea K, et al. Biomonitoring as an Underused Exposure Assessment Tool in Occupational Safety and Health Context-Challenges and Way Forward. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Out 13]; 17(16):58-84. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/16/5884>.
2. Tsatsakis AM, Docea AO, Tsitsimpikou C. New challenges in risk assessment of chemicals when simulating real exposure scenarios; simultaneous multi-chemicals' low dose exposure. *Food Chem Toxicol*. [Internet]. 2016 [cited 2020 Out 11]; 96:174-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691516302770?via%3Dihub>.
3. Costa, LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta* 2006 [cited 2020 Out 13]; 366:1-13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898105006273?via%3Dihub>.
4. Zaganas I, Kapetanaki S, Mastorodemos V, Kanavouras K, Colosio C, Wilks MF, et al. Linking pesticide exposure and dementia: what is the evidence? *Toxicology*. [Internet]. 2013 May 10 [cited 2020 Out 13]; 307:3-11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X13000322?via%3Dihub>
5. Katsikantami I, Colosio C, Alegakis A, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Rizos AK, et al. Estimation of daily intake and risk assessment of organophosphorus pesticides based on biomonitoring data - The internal exposure approach. *Food Chem Toxicol*. [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Out 11]; 123:57-71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691518307804>.

6. Menegat RP, Fontana RT. Condições de trabalho do trabalhador rural e sua interface com o risco de adoecimento. *Cienc. Cuid. Saúde* [Internet]. 2010 Jul 1º [citado 2020 Out 10]; 9(1): 52-9. Disponível em: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/7810>.
7. Ministério do Trabalho (BR). Portaria nº 1.086, de 18 de dezembro de 2018. Altera a Norma Regulamentadora nº 31 (NR-31) - Segurança e Saúde no Trabalho na Agricultura, Silvicultura, Exploração Florestal. *Diário Oficial União*. 19 dez 2018; Seção 1.
8. Pereira LL, Pacheco L. O desafio do Programa Mais Médicos para o provimento e a garantia da atenção integral à saúde em áreas rurais na região amazônica, Brasil. *Interface (Botucatu)* [Internet]. 2017 [citado 2020 Out 10]; 21 (Suppl 1): 1181-92. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832017000501181&lng=en.
9. Travassos C, Viacava F. Acesso e uso de serviços de saúde em idosos residentes em áreas rurais, Brasil, 1998 e 2003. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2007 Out [citado 2020 Out 10]; 23(10): 2490-2502. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007001000023&lng=en.
10. Arruda NM, Maia AG, Alves LC. Desigualdade no acesso à saúde entre as áreas urbanas e rurais do Brasil: uma decomposição de fatores entre 1998 a 2008. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2018 [citado 2020 Out 13]; 34(6): e00213816. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000605003&lng=en.
11. Pupin SAC, Martins I, Nogueira DA, Mello MAS, Loyola EAC, Graciano MMC. Avaliação da atenção primária à saúde de trabalhadores rurais expostos a praguicidas. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2020 [citado 2020 Out 10]; 54:09. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102020000100207&lng=pt.
12. Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais. *GeS* [Internet]. 2011 [citado 2020 Out 11]; 5(11): 121-36. Disponível em: <https://www.gestoesociedade.org/gestoesociedade/article/view/1220>.
13. Richardson S, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP journal club*. [Internet]. 1995 Nov [cited 2020 Nov 19]; 123(3):A12-3. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ACPJC-1995-123-3-A12>
14. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2007 June [citado 2020 Nov 19]; 15(3): 508-511. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en.
15. Ursi ES, Gavão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2006 Feb [citado 2020 Out 13]; 14(1): 124-131. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692006000100017&lng=en.

16. Silvério ACP, Machado SC, Azevedo L, Nogueira DA, Castro GMM, Simões JS, et al. Assessment of exposure to pesticides in rural workers in southern of Minas Gerais, Brazil. *Environ Toxicol Pharmacol*. [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Oct 11]; 55:99-106. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668917302338>.
17. Kapeleka J.A, Sauli E, Sadik O, NdakidemI PA. Biomonitoring of Acetylcholinesterase (AChE) Activity among Smallholder Horticultural Farmers Occupationally Exposed to Mixtures of Pesticides in Tanzania. *Journal of Environ. and Public Health* [Internet]. 2019 Set [cited 2020 Oct 11]; 2019 (11). Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jep/2019/3084501/>.
18. Jacobsen PCH, Santos CR, Maraslis FT, Pimentel L, Feijó AJL, Silva CI, et al. Markers of genotoxicity and oxidative stress in farmers exposed to pesticides. *Ecotoxicol Environ Saf*. [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Oct 11]; 148:177-83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147651317306735?via%3Dihub>.
19. Cattelan MDP, Maurer P, Garcia F, Berro LF, Machado MM, Manfredini V, et al. Occupational exposure to pesticides in family agriculture and the oxidative, biochemical and hematological profile in this agricultural model. *Life Sci*. [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2020 Oct 13]; 203: 177-83. Available from: <https://europepmc.org/article/med/29689275>.
20. López YC, Arroyo SG, Pietrini RV, Segura MEC, Arroyo AM. Biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticide mixtures in Guerrero state, Mexico, with comet assay and micronucleus test. *Environ Sci Pollut Res Int*. [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Oct 13]; 23(3):2513-20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-5474-7>.
21. Mercadante R, Polledri E, Rubino FM, Mandic-Rajcevic S, Vaiani A, Moretto CCA, et al. Assessment of penconazole exposure in winegrowers using urinary biomarkers. *Environ. Res*. [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 11]; 68: 54-61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935118305000>.
22. Mandić-Rajčević S, Colosio C. Methods for the Identification of Outliers and Their Influence on Exposure Assessment in Agricultural Pesticide Applicators: A Proposed Approach and Validation Using Biological Monitoring. *Toxics*. [Internet]. 2019 Jul 12 [cited 2020 Oct 11]; 7(3):37. Available from: <https://www.mdpi.com/2305-6304/7/3/37>.
23. Ramos JSA, Pedroso TMA, Godoy FR, Batista RE, Almeida FB, Francelin C, et al. Multi-biomarker responses to pesticides in an agricultural population from Central Brazil. *Sci Total Environ*. [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2020 Oct 11]; 754:141893. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004896972035422X>.
24. Roncada C, Perini T, Costa DD, Dias CP, Rodrigues AD, Poeta J. Avaliação do manuseio de agrotóxicos, qualidade de vida, função pulmonar e marcadores bioquímicos de agricultores da região serrana do Rio Grande do Sul. *Ciênc & Saúde*. [Internet]. 2019 [citado 2020 Oct 10]; 12 (2). Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/view/32740>.
25. Tao Y, Phung D, Dong F, Xu J, Liu X, Wu X, et al. Urinary monitoring of neonicotinoid imidacloprid exposure to pesticide applicators. *Sci Total Environ*. [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2020 Oct 11]; 669:721-28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969719310186#:~:te>

xt=Imidacloprid%20was%20detected%20in%20100,and%20after%20pesticide%20application%2C%20respectively.

26. Bento AJ, Andrade ABA, Santos JM, Moura MABF, Goulart HF, Santana AEG. Exposição ocupacional aos agrotóxicos pelos agricultores da região de Coruripe, Alagoas. *Rev. Verde de Agroeco. e Des. Sustentável* [Internet]. 2020 [citado 2020 Out 13]; 15(2). Disponível em: <https://gvaa.com.br/revista/index.php/RVADS/article/view/7642/7828>.
27. Ramírez-Santana M, Gómez CF, Venegas LZ, Sandoval R, Roeleveld N, Van der Velden K, et al. Biomonitoring of blood cholinesterases and acylpeptide hydrolase activities in rural inhabitants exposed to pesticides in the Coquimbo Region of Chile. *PLoS One*. [Internet]. 2018 May 2 [cited 2020 Out 11];13(5):e0196084. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196084>.
28. Pitilin EB, Lentsck MH. Atenção Primária à Saúde na percepção de mulheres residentes na zona rural. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet]. 2015 Oct [citado 2020 Out 14]; 49(5): 726-32. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342015000500726&lng=en.
29. Mota JF, Rinaldi AEM, Pereira AF, Orsatti FL, Burini RC. Indicadores antropométricos como marcadores de risco para anormalidades metabólicas. *Ciênc Saúde Coletiva*. [Internet]. 2011 [citado 2020 Out 10]; 16(9): 3901-8. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011001000026&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.