

Intoxicação aguda por agrotóxicos organofosforados: uma revisão integrativa

Acute poisoning by organophosphorus pesticides: an integrative review

Envenenamiento agudo por plaguicidas organofosforados: una revisión integrativa

Recebido: 10/06/2022 | Revisado: 19/06/2022 | Aceito: 24/06/2022 | Publicado: 04/07/2022

Mariele Abadia Elias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-8400>
Universidade do Planalto Catarinense, Brasil
E-mail: marieleabadia@uniplaclages.edu

Ana Emilia Siegloch

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4200-8532>
Universidade do Planalto Catarinense, Brasil
E-mail: asiegloch@uniplaclages.edu.br

Lenita Agostinnetto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0468-883X>
Universidade do Planalto Catarinense, Brasil
E-mail: prof.leagostinnetto@uniplaclages.edu.br

Resumo

Agrotóxicos organofosforados podem ocasionar intoxicação nos indivíduos expostos. O trabalho objetivou a elaboração de uma revisão integrativa sobre a intoxicação aguda humana por agrotóxicos organofosforados. A busca foi realizada nas bases de dados do Portal de Periódicos da CAPES e Scopus, utilizando a combinação “organophosphates”, “cholinesterase” e “acute intoxication”. Foram considerados artigos em inglês e português, publicados entre 2016 e 2021. Após a seleção através do título/resumo e leitura completa dos potencialmente elegíveis, foram selecionados 19 artigos. Os estudos relatam a importância da dosagem de colinesterases na avaliação de intoxicação aguda por organofosforados, contudo, a maioria realiza a dosagem sem o valor basal destas enzimas. Apesar do método de Ellman ser o mais comum para a quantificação, existem muitas variações metodológicas. Assim, é fundamental o estudo de novos marcadores e a otimização das metodologias existentes. Os sintomas de intoxicação são inespecíficos e podem estar relacionados ao ingrediente ativo de cada organofosforado. Fatores como estilo de vida, alterações metabólicas, baixa escolaridade, idade avançada, baixo uso de EPIs e uso inadequado de agrotóxicos também estão associados. O treinamento e conscientização de manipuladores de organofosforados, além de ações do poder público são essenciais, a fim de evitar problemas de saúde na população.

Palavras-chave: Colinesterases; Envenenamento; Inseticida; Inibidores da colinesterase; Pesticidas.

Abstract

Organophosphate pesticides can cause intoxication in exposed individuals. The objective of this work was to carry out an integrative review on acute human intoxication by organophosphate pesticides. The search for scientific articles was carried out in the CAPES Journals Portal and in the Scopus database using the combination of the descriptors “organophosphates”, “cholinesterase” and “acute intoxication” interrelated by the Boolean localizer “AND”. Works in English and Portuguese, published between 2016 and 2021 were considered. 146 articles were identified and after reading the title and abstract, 26 potentially eligible articles were selected, which were read in full, observing if, in fact, they met the criteria settled down. After reading, 19 articles were selected to compose the review. Studies report the importance of measuring cholinesterases in the assessment of acute poisoning by organophosphate pesticides, however, most perform the dosage without the basal value of these enzymes. Although the Ellman method is the most common form of quantification, there are many methodological variations. Thus, it is essential to study new markers for acute intoxication and to optimize existing methodologies. The symptoms that affect individuals are nonspecific and may be related to the specific active ingredient of each organophosphate. Factors such as lifestyle, presence of metabolic alterations, low education, advanced age, low use of PPE and inappropriate use of pesticides are also associated with cases of intoxication. The training and awareness of individuals who handle organophosphates, in addition to actions by the government, are essential to strengthen regulations on the use of these substances, in order to avoid health problems in the population.

Keywords: Cholinesterases; Cholinesterase inhibitors; Insecticide; Pesticides; Poisoning.

Resumen

Los pesticidas organofosforados pueden causar intoxicación en las personas expuestas. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión integradora sobre la intoxicación humana aguda por plaguicidas organofosforados. La búsqueda de artículos científicos se realizó en el Portal de Revistas de la CAPES y en la base de datos Scopus utilizando la

combinación de los descriptores “organofosforados”, “colinesterasa” e “intoxicación aguda” interrelacionados por el localizador booleano “AND”. Se consideraron trabajos en inglés y portugués, publicados entre 2016 y 2021. Se identificaron 146 artículos y después de la lectura del título y el resumen, se seleccionaron 26 artículos potencialmente elegibles, que se leyeron en su totalidad, observando si, de hecho, cumplían con los criterios establecidos. abajo. Después de la lectura, 19 artículos fueron seleccionados para componer la revisión. Estudios reportan la importancia de la medición de las colinesterasas en la evaluación de intoxicaciones agudas por plaguicidas organofosforados, sin embargo, la mayoría realiza la dosificación sin el valor basal de estas enzimas. Aunque el método de Ellman es la forma más común de cuantificación, existen muchas variaciones metodológicas. Por tanto, es fundamental estudiar nuevos marcadores de intoxicación aguda y optimizar las metodologías existentes. Los síntomas que afectan a los individuos son inespecíficos y pueden estar relacionados con el ingrediente activo específico de cada organofosforado. Factores como el estilo de vida, presencia de alteraciones metabólicas, baja educación, edad avanzada, bajo uso de EPP y uso inadecuado de pesticidas también están asociados a casos de intoxicación. La capacitación y concientización de las personas que manipulan organofosforados, además de las acciones del gobierno, son fundamentales para fortalecer las regulaciones sobre el uso de estas sustancias, a fin de evitar problemas de salud en la población.

Palabras clave: Colinesterasas; Envenenamiento; Insecticida; Inhibidores de la colinesterasa; Pesticidas.

1. Introdução

Os agrotóxicos de uso agrícola são amplamente utilizados em todo o mundo para combater pragas e doenças de plantas. No entanto, o uso crescente e intensivo tem ocasionado impactos negativos tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente (Terziev & Petkova-Georgieva, 2019). De acordo com dados do Ministério da Saúde, no ano de 2020 foram notificados 3.948 casos de intoxicações exógenas por agrotóxicos agrícolas no Brasil, e destes, 202 foram em Santa Catarina (Brasil, 2021). Neste mesmo ano, o Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Estado prestou 705 atendimentos relacionados a intoxicações por agrotóxicos em humanos (CIATox/SC, 2020).

Dentre os grupos químicos de agrotóxicos utilizados em larga escala no Brasil estão os organofosforados (OP), um grupo de inseticidas que têm sido frequentemente detectados em tecidos humanos (Tsai & Lein, 2021). Eles são agrotóxicos orgânicos sintéticos, constituídos por um fósforo pentavalente ligado ao enxofre ou oxigênio por meio de uma ligação dupla covalente (Terziev & Petkova-Georgieva, 2019; Tsai & Lein, 2021). A partir desta estrutura, estes produtos são capazes de ligar-se ao sítio ativo de enzimas chamadas colinesterases, evitando a quebra da acetilcolina, um importante neurotransmissor (Terziev & Petkova-Georgieva, 2019). Esta inibição é irreversível e resulta no acúmulo de acetilcolina nas sinapses, levando a uma hiperestimulação dos receptores muscarínicos e nicotínicos no sistema nervoso central e periférico (Figueiredo *et al.*, 2018). Este é o principal mecanismo de ação dos OPs, causando várias manifestações como consequência, tais como dor de cabeça, tontura, fraqueza muscular, dentre outros (Kapeleka *et al.*, 2019).

A natureza ubíqua das colinesterases e seu papel fisiológico na regulação da neurotransmissão significa que animais não-alvo (incluindo humanos) estão em risco no caso de exposição a OP (Joshi & Sukumaran, 2019). Comumente a neurotoxicidade é estabelecida como o desfecho primário associado às exposições a OP, porém, existem várias possibilidades tóxicas relacionadas à exposição a eles, tais como: crise colinérgica aguda desencadeada pela inibição aguda das colinesterases; efeitos de longo prazo associados à intoxicação aguda por OP; neurotoxicidade associada a exposições repetidas de OP de baixo nível que podem inibir colinesterases, mas não causa sinais de crise colinérgica (Tsai & Lein, 2021).

Uma das justificativas para a toxicidade são as características lipofílicas dos OP, que facilmente ultrapassam as membranas da pele, do trato gastrointestinal e das células pulmonares (Klein *et al.*, 2018). Essa propriedade favorece a distribuição e acúmulo em tecido enriquecido com lipídeos, incluindo o cérebro (Todd *et al.*, 2020). Os OP podem afetar vários alvos, inclusive causando déficits de transporte axonal, neuroinflamação e autoimunidade (Naughton & Terry, 2018).

A exposição aos OP pode provocar sintomas de intoxicação aguda, sendo os mais relatados irritação dos olhos, cansaço e quadro de cefaleia (Klein *et al.*, 2018). Níveis baixos de colinesterases somados à exposição contínua podem resultar em alterações estruturais no cérebro muito tempo após a exposição (Figueiredo *et al.*, 2018). Além disso, pacientes com histórico de intoxicação por OP têm um risco aumentado de convulsões (Chuang *et al.*, 2019).

Por estes motivos, a determinação da atividade de colinesterases tem sido usada como medida de exposição a OP (Pothu *et al.*, 2019). O tempo de latência após a exposição e os níveis plasmáticos de colinesterase estão relacionados às taxas de mortalidade (Amin *et al.*, 2018). A inibição da atividade das enzimas mostra-se um excelente indicador da intoxicação e, uma vez que ocorre a diminuição em suas dosagens, o indivíduo exposto deve ser removido da exposição (Klein *et al.*, 2018).

No Brasil, a Norma Regulamentadora 7 (NR 7) estabelece que todos os trabalhadores rurais devem realizar exames médicos ocupacionais, sendo que para inseticidas como os OP e carbamatos (CAR) são exigidas dosagens das colinesterases no mínimo, semestralmente (Brasil, 2020).

A colinesterase pode se apresentar de duas formas: a plasmática (butirilcolinesterase - BChE) e a eritrocitária (acetilcolinesterase - AChE). São vários os métodos analíticos utilizados para a dosagem, sendo o método de Ellman o principal. Ambas as colinesterases são utilizadas para indicar intoxicação, mas a faixa de normalidade pode variar entre indivíduos, populações, patologias, substâncias consumidas, ambiente, laboratório e o método utilizado para a sua análise (Benitez-Medina & Ramírez-Vargas, 2021). Além disso, apesar de existirem vários métodos de análise de colinesterase, há pesquisas que têm indicado muitas variações entre eles, ainda há baixa sensibilidade ao detectar a colinesterase, mesmo quando há evidências de intoxicação (Salvi *et al.*, 2003; Faria *et al.*, 2007; Faria *et al.*, 2009; Kofod *et al.*, 2016; Shabka, 2017).

Neste sentido, este trabalho teve como objetivo elaborar uma revisão integrativa sobre intoxicação aguda humana por agrotóxicos organofosforados.

2. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, metodologia que sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinado tema e direciona à prática, fundamentando-se em conhecimento científico, permitindo uma abordagem mais ampla, incluindo estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado (Souza *et al.*, 2010). Os procedimentos metodológicos adotados para a realização da revisão foram: formulação da pergunta de pesquisa e dos objetivos; definição e aplicação dos critérios para seleção de artigos; categorização dos estudos; análise e interpretação dos dados e síntese dos achados da revisão.

A busca de artigos científicos foi realizada nas bases de dados do Portal de Periódicos da CAPES e na base de dados Scopus em outubro de 2021 utilizando a combinação dos descritores “organophosphates”, “cholinesterase” e “acute intoxication”, sendo também utilizados os mesmos descritores em português. Os descritores foram identificados no título, resumo e/ou palavras-chave dos artigos pesquisados. Utilizou-se entre os descritores o operador booleano “AND” a fim de buscar trabalhos científicos que abordassem sobre as três temáticas em questão.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção foram: artigos completos em português e inglês, publicados entre o período de 2016 e 2021, que tivessem livre acesso e que fossem pesquisas completas realizadas com seres humanos e/ou artigos de revisão sobre a temática. Foram excluídos livros, capítulos de livro, resenhas, trabalhos apresentados e publicados em eventos, artigos de revisão, duplicados e que não se enquadraram nos critérios de inclusão e no tema pesquisado.

Para a primeira seleção dos artigos procedeu-se à leitura do título seguida da leitura do resumo. A partir disso, os que foram selecionados com potencial de elegibilidade foram lidos na íntegra, e ao atender os critérios e temática investigada foram incluídos na pesquisa.

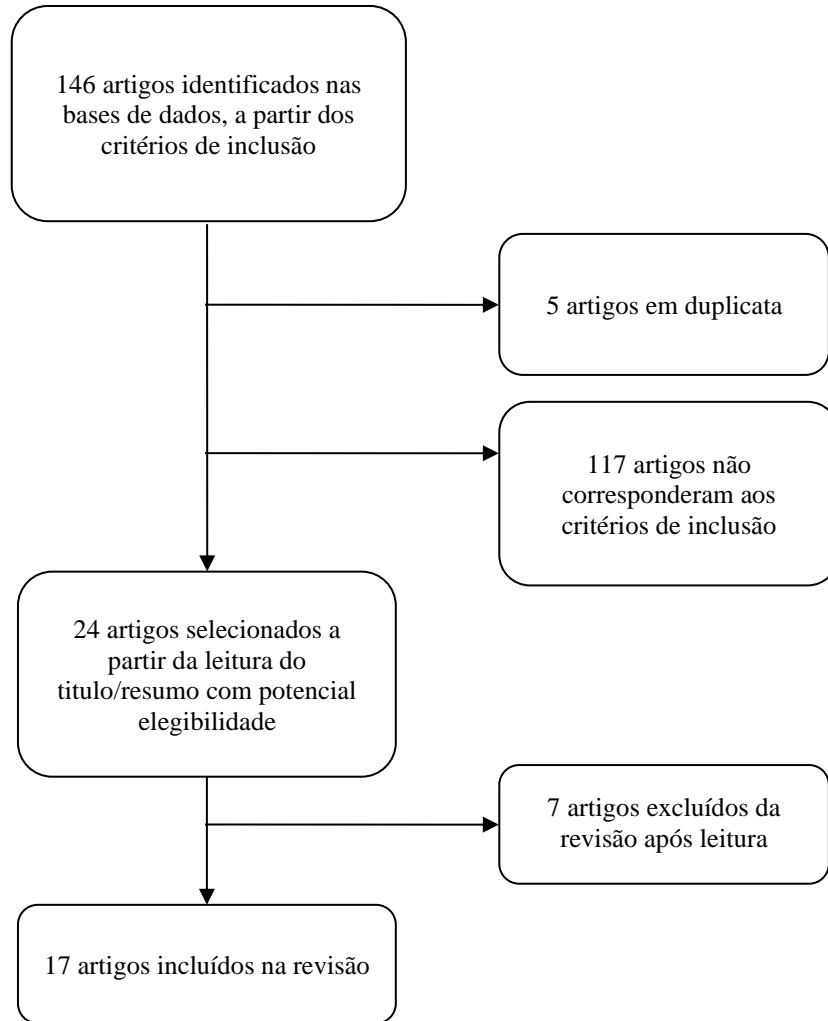
Os artigos selecionados foram compilados em um quadro de revisão com informações sobre os autores, objetivo principal, tipo de estudo, aspectos relacionados à dosagem de colinesterase, principais resultados e conclusão.

3. Resultados

Um total de 146 artigos foram identificados nas bases de dados Portal CAPES e Scopus, seguindo os critérios de inclusão

propostos. Após a leitura dos títulos e resumos foram excluídos 117 artigos, pois não contemplavam o assunto proposto. Também foram excluídos 5 artigos pois estavam duplicados. Desta forma, foram selecionados 24 artigos potencialmente elegíveis, os quais foram lidos na íntegra, a fim de verificar se de fato atendiam os critérios estabelecidos. Após a leitura, foram selecionados 17 artigos para a construção da revisão. O procedimento de seleção dos artigos científicos pode ser observado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa.



Fonte: Autores.

A partir dos 17 trabalhos selecionados foi elaborado um quadro contendo as principais informações de interesse, descritas nos artigos (Quadro 1).

Quadro 1. Informações sobre o objetivo, tipo de estudo, aspectos relacionados à dosagem de colinesterase, resultados e conclusões extraídas dos artigos utilizados na revisão.

Autores	Objetivo principal	Tipo de estudo e tamanho amostral	Dados de colinesterase				Principais resultados	Principais conclusões
			Dosagem de colinesterase	Períodos de coleta	Tipo de colinesterase	Método de dosagem		
Kofod <i>et al.</i> (2016)	Avaliar os sintomas auto-relatados como um substituto para a intoxicação aguda por OP, examinando os sintomas autorreferidos e a atividade de BChE em resposta à exposição ocupacional de agricultores no Nepal.	Ensaio randomizado n=42	Sim	Dois períodos: antes e após a exposição	BChE	BChE Assay Test Kit (Modelo 470) - Teste rápido através de aparelho portátil, baseado do método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferença dos sintomas ou atividade BChE da linha de base para o acompanhamento entre os agricultores que pulverizaram com OP, placebo, ou ao comparar OP com placebo. - Agricultores relataram ter um ou mais sintomas tanto no início quanto no acompanhamento na sessão de pulverização de OP (linha de base 47,6%, acompanhamento de 45,2%) e sessão de pulverização de placebo (linha de base 35,7%, acompanhamento de 50,0%). - 14,3% dos agricultores relataram três ou mais sintomas após a sessão de pulverização de OP, bem como após a sessão de pulverização de placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os sintomas agudos auto-relatados após contato com OP parecem ser um indicador fraco para a intoxicação aguda, uma vez que a ocorrência desses sintomas são inespecíficos. - Estudos futuros não devem se basear apenas em sintomas auto-relatados ao avaliar envenenamento agudo por OP, mas incluir biomonitoramento para obter estimativas sólidas.
Mohapatra & Panda (2016)	Relatar o caso de um homem de 22 anos que desenvolveu características psicóticas e neuropatia motora após intoxicação aguda por OP.	Relato de caso	Sim	Um período: após a exposição	BChE	Não informado	<ul style="list-style-type: none"> - Após quatro horas da ingestão de OP clorpirifós desenvolvem-se sintomas de intoxicação aguda com internação, apresentando cólicas abdominais graves, hipersalivação e suor excessivo. - Sem histórico familiar de doenças neurológicas e psiquiátricas, ingestão de drogas e exposição a outros tóxicos, após a alta hospitalar apresentou medo, desconfiança, irritabilidade, diminuição do sono, dificuldade para andar e fraqueza de ambas as extremidades inferiores. - O exame do estado mental revelou delírio de perseguição. - Os níveis de colinesterase sérica estavam baixos (760 U/L; normal: 3500-8500 U/L). - OP não atuam meramente como anticolinesterases, mas exibem um efeito multi tóxico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações neuropsiquiátricas raramente são relatadas por OP. - O monitoramento dessas alterações neuropsiquiátricas pode reduzir a morbidade e a mortalidade. - É recomendado que todos os pacientes com intoxicação por OP sejam acompanhados por pelo menos um mês após a intoxicação aguda a fim de identificar qualquer manifestação neuropsiquiátrica.
Bianco <i>et al.</i> (2017)	Determinar o efeito tóxico da exposição a pesticidas em agricultores usando o teste para aberrações cromossômicas (AC) em linfócitos periféricos e medição de parâmetros	Transversal n=129	Sim	Um período: após a exposição	AChE	Método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Participaram 76 sujeitos expostos e 53 como grupo controle - Vários agrotóxicos foram aplicados e entre os OP estavam metidationa, metamidofós, triclorfon e sencorex. - Houve aumento de AC em indivíduos expostos a agrotóxicos em comparação com os do grupo controle, sugerindo que os agrotóxicos são agentes clastogênicos que causam danos ao DNA. - A atividade da AChE foi menor nos indivíduos expostos, 	<ul style="list-style-type: none"> - Os resultados sugerem a necessidade de monitoramento periódico desses biomarcadores, juntamente com a educação e o treinamento dos trabalhadores para a aplicação segura de agrotóxicos potencialmente nocivos.

	bioquímicos como atividade de AChE.						evidenciando a possível ocorrência de perturbações no sangue, bem como, neurotoxicidade em pulverizadores de pesticidas.	
Kadakol <i>et al.</i> (2017)	Estudar o nível de açúcar no sangue em relação com a BChE para prever o prognóstico e a mortalidade baseada em sua atividade.	Longitudinal prospectivo n=100	Sim	Um período: após a exposição	BChE	Não informado	<ul style="list-style-type: none"> - De 100 casos de suspeita de intoxicação por OP, 59% tinham nível de açúcar no sangue entre 60-200 mg e 41% tinham nível de açúcar acima de 200 mg. - 39% dos casos tinham valor normal de BChE - 39% dos pacientes com açúcar no sangue entre 60-200mg tinham nível de BChE abaixo do normal. 	- O nível de açúcar no sangue não altera a mortalidade dos casos de envenenamento por OP e a estimativa do nível de BChE pode ser mensurada na admissão para classificar os casos de envenenamento por OP.
Lee <i>et al.</i> (2017)	Examinar a associação de concentração de álcool no sangue (CBA) com a sobrevivência entre pacientes que foram admitidos em um pronto-socorro por intoxicação por OP.	Longitudinal retrospectivo n=135	Sim	Um período: após a exposição	BChE	Analisador Automático de Bioquímica Dimension Vista ® 1500.	<ul style="list-style-type: none"> - A taxa de mortalidade foi de 17% em pacientes admitidos em uma emergência por intoxicação por OP, - Os não sobreviventes também exibiram um CBA maior, em comparação com os sobreviventes. - Um CBA > 173 mg/dL foi associado a um risco aumentado de mortalidade em 6 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> - Houve correlação entre a quantidade ingerida de OP com CBA. - Um CBA de 173 mg/dL é um fator de risco para mortalidade entre pacientes com intoxicação por OP.
Muñoz-Quezada <i>et al.</i> (2017)	Avaliar as características de exposição a pesticidas OP e o estado de saúde em trabalhadores agrícolas chilenos da região de Maule.	Transversal n=207	Não	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> - 55,1% dos indivíduos eram trabalhadores agrícolas e 44,9% não agrícolas. - O principal problema de saúde do grupo exposto foi intoxicação prévia por agrotóxicos OP. - 56% dos trabalhadores agrícolas relataram sintomas consistentes com sintomas agudos de envenenamento por pesticida OP. - O uso de EPI respiratório e a idade mais jovem foram protetores contra esses sintomas. - O número de anos de exposição a pesticidas OP foi positivamente associado ao relato de sintomas de envenenamento. - Dos aplicadores de agrotóxicos 47% relataram o uso de clorpirifós. 	- Os regulamentos relativos ao uso e aplicação de agrotóxicos devem ser fortalecidos, assim como o treinamento e intervenção com os trabalhadores para melhorar o uso dos EPIs.
Neupane <i>et al.</i> (2017)	Comparar a atividade da enzima BChE antes e após a exposição a pesticidas OP	Longitudinal prospectivo n=25	Sim	Dois períodos: antes e após a exposição	BChE	BChE Assay Test Kit (Modelo 470) - Teste rápido através de aparelho portátil, baseado do método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Foram selecionados agricultores apenas do sexo masculino. - O nível médio de BChE antes e após a pulverização foi de 1,41 e 1,29 IU/L (redução de 8,51%) - Também houve redução de 9% na hemoglobina após a pulverização. - Os agricultores relataram pelo menos 2x mais sinais e sintomas clínicos de intoxicação após a pulverização de pesticidas - Nenhum dos agricultores usou todos os EPIs. 	<ul style="list-style-type: none"> - Um aumento no número de sintomas adversos à saúde auto-relatados e a diminuição no nível de BChE indicam intoxicação aguda por exposição aos OP. - Estas ocorrências indicam sério problema de saúde pública. - É necessário treinamento apropriado para os agricultores

							<ul style="list-style-type: none"> - Todos os agricultores usavam pulverizador costal. - Como os agricultores usaram pesticidas por muitos anos, há possibilidade de efeito residual da exposição aos agrotóxicos durante as coletas. - Os sintomas relatados ainda podem ser resultado da carga de trabalho pesada e estresse por calor, pois esses sintomas ocorrem em muitos tipos de doenças e os níveis de BChE não podem ser um único biomarcador. 	para reduzir a exposição aos OP.
Ramírez-Santana <i>et al.</i> (2018)	Determinar o padrão de atividade de AChE, BChE e acilpeptídeo hidrolase (APEH) em três populações: ambientalmente exposta (EE), ocupacionalmente exposta (OE) e um grupo de referência (RG) sem exposição a OP e CAR.	Caso-controle prospectivo n=253	Sim	Os grupos EE e OE foram amostrados durante o período de pré-fumigação e durante a fumigação. O grupo RG foi amostrado apenas uma vez ao ano. O estudo durou de 2011 a 2014 e recrutou anualmente novos voluntários para cada grupo.	AChE e BChE	Método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Participaram 66 indivíduos EE, 87 OE e 100 RG. - Pessoas sob exposição crônica a OP/CAR mostraram uma resposta adaptativa por meio de um aumento da atividade basal de BChE. - Durante a estação de pulverização, apenas a atividade de BChE foi diminuída nos grupos EE e OE. - BChE foi mais frequentemente inibida no grupo EE (53% dos indivíduos) e AChE no grupo OE (55% dos indivíduos). - Atividade APEH apresentou a maior frequência de inibição no grupo EE independente de sua magnitude (64%). 	<ul style="list-style-type: none"> - A população que vive próxima de estabelecimentos agrícolas apresenta altos níveis de exposição ambiental. - A atividade APEH parece ser um biomarcador sensível para a exposição aguda e deve ser explorada em estudos futuros. - Biomonitoramento é necessário, bem como a obtenção do valor basal de atividade da BChE e AChE para melhorar as políticas ambientais e de saúde ocupacional.
Dhananjayan <i>et al.</i> (2019)	Estimar os efeitos associado à exposição a pesticidas, ao determinar os danos ao DNA e as atividades da colinesterase em mulheres trabalhadoras expostas ocupacionalmente a pesticidas	Transversal n=143	Sim	Um período: após a exposição	AChE e BChE	Método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Participaram 77 trabalhadoras expostas a pesticidas e 66 sem histórico de exposição ocupacional. - 79,22% das trabalhadoras não faziam uso de nenhum tipo de medida de proteção individual. - As enzimas mostraram atividade significativamente menor (AChE 24,17% e BChE 23,31%) entre as trabalhadoras expostas e não expostas. - A BChE mais baixa foi observada com o aumento da idade. - Os parâmetros médios usados para medir o dano ao DNA foram elevados em trabalhadoras expostas. - Cerca de 68% das mulheres expostas tiveram exposição durante a gravidez até os 6 meses de gestação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Este estudo sugere que as trabalhadoras podem ter sido expostas a pesticidas durante sua ocupação em intervalos regulares. - Embora este estudo tenha conseguido associar a intoxicação a exposição ocupacional, o papel de outros fatores prejudiciais ao DNA não pode ser descartado.
Kapeleka, Sauli, Sadik, <i>et al.</i> (2019)	Comparar os níveis de exposição e sintomas auto-relatados com os níveis de AChE entre os agricultores e o grupo de controle, complementando estudos anteriores onde grupos de controle não	Transversal n=151	Sim	Um período: após a exposição	AChE	AChE Assay Test Kit (Modelo 470) - Teste rápido através de aparelho portátil, baseado do método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Participaram 90 agricultores expostos e 61 indivíduos como grupo controle. - Os OP eram utilizados por 97,6% dos agricultores - 67,8% dos agricultores tinham níveis de AChE mais baixos, enquanto 39,3% do grupo controle apresentou inibição. - 85,7% dos agricultores estavam parcialmente protegidos com EPIs, enquanto 14,3% estavam totalmente desprotegidos. Não houve diferença estatística na inibição da 	<ul style="list-style-type: none"> - O uso de pesticidas e a exposição ocupacional precisam ser controlados por meio do desenvolvimento de sistemas de monitoramento e vigilância aos agrotóxicos. - A capacitação das mulheres trabalhadoras, em particular, sobre autoproteção e observância dos

	expostos não foram incluídos.						<p>AChE entre os agricultores sem proteção e aqueles que se cobriram parcialmente durante a pulverização.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mulheres, agricultores mais jovens, mais velhos, com baixo peso, com sobrepeso e obesos apresentam correm maior risco de inibição da AChE. - 38 manifestações clínicas típicas de exposição a OP e CAR foram relatadas pelos agricultores e correlacionadas com menor AChE. - Sintomas de intoxicação diferiram estatisticamente entre grupo exposto e controle. 	períodos de pré-natal e de retorno ao trabalho, deve ser enfatizada nas comunidades agrícolas.
Sine <i>et al.</i> (2019)	Estudar os riscos associados à exposição a agrotóxicos entre agricultores e trabalhadores agrícolas e analisar as variações na resposta de um biomarcador de exposição a agrotóxicos: atividade da colinesterase sérica.	Caso-controle prospectivo n= 133	Sim	Um período: após a exposição	BChE	Método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Participaram 71 agricultores e 62 não agricultores. - A atividade de BChE foi 25% menor em agricultores expostos a agrotóxicos em comparação com o grupo controle. - 74,6% dos agricultores relataram que embalagens vazias são queimadas a céu aberto. - 11,3% dos agricultores relataram que resíduos de embalagens vazias são derramados na propriedade. -Agricultores e não agricultores são analfabetos com proporções de 47,8% e 54,8%, respectivamente. Considerando que 37,6% e 25,8% tinham o ensino fundamental completo, respectivamente. 	<ul style="list-style-type: none"> - A diminuição do BChE indica um sério problema de saúde pública entre os agricultores que usam agrotóxicos OP. - O monitoramento regular da colinesterase e intervenções eficazes para reduzir a exposição a pesticidas devem ser fornecidos aos agricultores. - Há falta de conhecimento sobre o manuseio de pesticidas entre os agricultores.
Bento <i>et al.</i> (2020)	Avaliar o perfil ocupacional dos trabalhadores rurais	Transversal n=50	Sim	Um período: após a exposição	BchE	Doles®, método de Ellman modificado	<ul style="list-style-type: none"> - A amostra foi composta principalmente por homens. - A baixa escolaridade associada à carência técnica de instrução do uso racional dos agrotóxicos, o tempo prolongado de exposição e o não uso de EPIs contribuem para o perfil toxicológico. - 40% dos agricultores estavam com intoxicação aguda na análise da BChE, sem danos às funções renais e hepáticas. - 38% usavam todos os agrotóxicos disponíveis, sem orientação técnica. - 44% deles usavam apenas inseticida, independente da praga que estava causando danos na lavoura. - 44 % referiram ter aplicado os agrotóxicos na semana antecedente à entrevista, sendo o coquetel mais empregado constituído por inseticidas (OP e piretróide). - Somente 46% tinham disponibilidade de EPIs e 42% destes trabalhadores os utilizavam. - 34% tiveram sintomas de intoxicação. - 82% não procuraram assistência à saúde após sintoma de intoxicação. 	<ul style="list-style-type: none"> - O uso incorreto de agrotóxico tem provocado intoxicações ocupacionais. - É necessária uma maior fiscalização na aplicação dos agrotóxicos, treinamento dos agricultores sobre uso correto dos insumos agrícolas e estratégias de intervenção pelos órgãos de saúde e meio ambiente.

Mulyana <i>et al.</i> (2020)	Monitorar o valor da atividade da AChE em agricultores e avaliar a relação entre as condições clínicas ou sintomas com a atividade da AChE.	Coorte (Longitudinal) n=120	Sim	Dois períodos: antes e após a exposição	AChE	Método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Participaram indivíduos de três locais, todos do sexo masculino. - 50% possuía baixa escolaridade, 47% ensino médio e apenas 2,5% ensino superior. - O valor médio da atividade eritrocitária pseudo-basal da AChE foi de 8,10 U/g. - Na comparação entre a pseudo-linha de base e 3 meses após, a atividade da AChE de 36,84% tiveram atividade enzimática inferior a 70%. - Alguns sintomas de intoxicação foram relatados. - Os sintomas não foram associados à atividade eritrocitária da AChE, porém, a hipertensão foi. 	- A atividade eritrocitária da AChE está associada à frequência de exposições a inseticidas e hipertensão em agricultores.
Ramírez-Santana <i>et al.</i> (2020)	Avaliar o efeito da exposição cumulativa ou crônica a pesticidas OP/CB no desempenho neurocomportamental de trabalhadores agrícolas e determinar se as mudanças no desempenho neurocomportamental estão associadas a mudanças nos biomarcadores sanguíneos de pesticidas OP/CB.	Caso-controle prospectivo n=268	Sim	Dois períodos: antes e após a exposição	AChE e BChE	Método de Ellman	<ul style="list-style-type: none"> - Participaram 81 indivíduos EE, 87 OE e 100 RG. - Foi observado desempenho neurocomportamental inferior na avaliação pré-pulverização do grupo exposto ambientalmente (EE) e exposto ocupacionalmente (OE) em comparação com os não expostos, sendo OE o grupo de pior desempenho. - A exposição sazonal prejudicou o desempenho em ambos os grupos de exposição em todos os testes, exceto aqueles de atenção e humor. - Durante a pulverização, a inibição da atividade de BChE no grupo EE foi o melhor preditor de baixo desempenho em testes de medição de memória lógica, auditiva e visual, controle inibitório de interferência cognitiva, habilidades construtivas e de planejamento, funções executivas e velocidade e coordenação motora. 	<ul style="list-style-type: none"> - A exposição ocupacional ou ambiental de longo prazo a agrotóxicos causou prejuízo no funcionamento neurocomportamental, que piorou durante a temporada de pulverização, principalmente em EE. - A inibição de BChE foi o melhor preditor para mudanças neurocomportamentais sazonais em EE.
Shentema <i>et al.</i> (2020)	Avaliar o uso de pesticidas em fazendas e os níveis de BChE em trabalhadores.	Transversal n=588	Sim	Um período de coleta em dias aleatórios, sem considerar se a pulverização foi feita ou não.	BChE	Método eletrométrico de mudança de pH "Michel"	<ul style="list-style-type: none"> - Participaram 277 homens (148 pulverizadores e 129 não pulverizadores) e 311 mulheres (156 trabalhando em estufas de flores e 155 trabalhando fora das estufas). - 17,6% das mulheres e 11,9% dos homens não sabiam ler e escrever - Foi descrito o uso de 154 diferentes pesticidas, sendo que 8,9% eram OP. - Níveis anormais de BChE (acima de 140 unidades Michel) foram encontrados em 98 participantes. - Não houve diferença entre os quatro grupos de trabalho em relação aos níveis de BChE. - A alta prevalência de níveis anormais de BChE pode indicar a presença de intoxicação por pesticidas OP. - A maioria dos agrotóxicos utilizados pelas plantações de flores estudadas não eram registrados pelo Ministério da Agricultura. 	<ul style="list-style-type: none"> - Há necessidade de monitoramento de rotina de todos os trabalhadores expostos e não expostos aos agrotóxicos. - Medidas de proteção e prevenção parecem ser necessárias para normalizar os níveis de colinesterase entre os trabalhadores.

Alves <i>et al.</i> (2021)	Avaliar os níveis de intoxicação por agrotóxicos em agricultores rurais, utilizando enzimas eritrocitárias e plasmáticas de acetilcolinesterase, como indicadores de intoxicação biológica.	Transversal n=56	Sim	Dois períodos: na estação de seca e na estação chuvosa, sendo a última o período de uso mais intenso de agrotóxicos.	AChE e BChE	AChE Assay Test Kit (Modelo 470) - Teste rápido através de aparelho portátil, baseado do método de Ellman BChE - Analisador Automático de Bioquímica COBAS INTEGRA® 400 Plus	<ul style="list-style-type: none"> - A maioria dos agricultores avaliados pertence ao sexo masculino (92,68% em um local e 86,6% em outro). - A faixa etária mais prevalente foi entre >40 e ≤60 (60%). - Não concluíram o ensino fundamental e não sabem ler em um local, respectivamente, 66,6% e 20% dos indivíduos. Em outro local, os valores chegam a 46,34% e 14,63%. - O maior número de indivíduos com valores reduzidos de colinesterase foi do grupo da agricultura convencional. - A atividade de AChE indicou 80% de intoxicados de um local e 21,73% em outro. - Na análise da BChE, obteve entre 18,75% e 30% de contaminados em um local e entre 10 e 21,73% em outro. - A estação chuvosa foi identificada como o período com maior risco de intoxicações. 	<ul style="list-style-type: none"> - O monitoramento de rotina da colinesterase pode permitir o reconhecimento precoce da exposição frequente e contínua aos agrotóxicos. - O sistema orgânico de cultivo continua sendo a melhor alternativa para a prevenção de futuras patologias, além de trazer qualidade de vida aos trabalhadores rurais, bem como para os consumidores.
Çelik <i>et al.</i> (2021)	Avaliar a associação entre a exposição ocupacional e ambiental a pesticidas em aplicadores e habitantes diretamente expostos por meio da análise de amostras de sangue e cabelo.	Transversal n=132	Sim	Um período: Os aplicadores de pesticidas pulverizaram no mesmo dia ou no dia anterior à análise.	AChE	Analisador automático Beckman Coulter DXC 800 - método de Ellman modificado	<ul style="list-style-type: none"> - As amostras de cabelo e sangue foram coletadas de 66 aplicadores e de 66 residentes não agricultores. - Todos eram do sexo masculino. - 74,2% afirmaram não usar qualquer EPI durante a mistura e aplicação do agrotóxico. - 78,8% dos trabalhadores pulverizavam a 10 anos ou mais. - Seis dos aplicadores afirmaram que estavam intoxicados, enquanto 69,7% expressaram queixas de sintomas de intoxicação - 31 pesticidas foram detectados em amostras de cabelo (7,6% OP) e 15 em amostras de sangue (27,3% OP). - 64,5% dos pesticidas detectados no cabelo e 20% detectados no sangue foram significativamente maiores nos aplicadores do que nos residentes não agricultores. - 16,1% dos pesticidas observados no cabelo e 46,6% no sangue eram proibidos. - Os níveis de AChE em aplicadores de pesticidas foram mais baixos do que em residentes não agricultores. - Não houve diferença estatística entre as atividades da AChE dos grupos em que foram detectados OP no cabelo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Além de indivíduos que estão ocupacionalmente expostos a agrotóxicos, indivíduos de todas as camadas da sociedade, principalmente aqueles que vivem na região agrícola, tem exposição a agrotóxicos.

Fonte: Autores.

Dos 17 artigos selecionados para inclusão na revisão, 11 publicações foram acessadas no Scopus e seis no Portal CAPES. Quanto ao período de publicação, oito artigos (47,1%) foram publicados entre 2016 e 2018, enquanto nove (52,9%) entre 2019 e 2021. Sobre a origem dos estudos observou-se que oito artigos (47,1%) foram desenvolvidos na Ásia, seis (35,3%) na América do Sul e três (17,6%) na África.

Em relação ao tipo de estudo, oito (47,1%) foram estudos transversais, três (17,6%) estudos longitudinais prospectivos, três (17,6%) caso-controle prospectivos, um (5,9%) ensaio randomizado, um (5,9%) longitudinal retrospectivo e um (5,9%) relato de caso.

No que se refere à dosagem de colinesterase, 16 (94,1%) dos estudos quantificaram pelo menos uma das formas desta enzima nos indivíduos participantes. Destes, oito estudos (50%) dosaram BChE, quatro (25%) AChE e outros quatro quantificaram ambas as formas. Além disso, 11 (68,75%) dos estudos que realizaram este exame o fizeram com apenas um período de coleta.

Dentre os que realizaram o exame de colinesterase, o método de Ellman foi utilizado em seis artigos (37,5%), outros métodos baseados em Ellman foram usados em seis e o método eletrométrico de mudança de pH “Michel” em um trabalho (6,25%). Nos demais estudos, a metodologia utilizada para a dosagem não foi informada ou apenas o equipamento utilizado foi indicado. Os testes rápidos foram utilizados em três (18,75%) dos trabalhos que dosaram a colinesterase, os testes automatizados em dois (12,50%), kits para determinação em dois e os meios utilizados para a realização do teste não foram informados em oito estudos (50%). Um artigo (6,25%) realizou a dosagem por meio de teste rápido e automatizado.

Os principais sintomas associados à intoxicação aguda por OP citados nos artigos selecionados foram dor de cabeça, fraqueza, reações cutâneas e visão turva. Os ingredientes ativos de OP e os sintomas relatados encontram-se descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Ingredientes ativos de organofosforados puro ou em misturas com outro(s) agrotóxicos e sintomas relatados nos artigos selecionados.

Ingrediente ativo de organofosforados puros ou em mistura	Sintomas	Autores / Ano
Azinfos metil, Clorpirifós, Clorpirifós 50% + cipermetrina 5% EC, Fenitrotona, Fentoato, Metamidofós, Metidationa, Metil parationa e Tiometon	cefaleia, tontura, visão turva, câibras nos membros inferiores, dificuldade em respirar ou falta de ar, fraqueza, ardor nos olhos, fadiga, tosse, náuseas, irritação da pele, erupção cutânea, tremores, cólicas abdominais graves, hipersalivação, suor excessivo, medo, desconfiança, irritabilidade, diminuição do sono, dificuldade para andar, fraqueza de ambas as extremidades inferiores, ansiedade e falta de coordenação.	Kofod <i>et al.</i> (2016); Mohapatra & Panda, (2016); Bianco <i>et al.</i> (2017); Muñoz-Quezada <i>et al.</i> (2017); Bento <i>et al.</i> (2020); Çelik <i>et al.</i> (2021).

Fonte: Autores.

Entre os fatores sociodemográficos e ocupacionais associados à intoxicação elencados nos estudos, o mais citado foi a baixa escolaridade em seis estudos (35,29%). Outro fator apontado, em quatro publicações, foi a idade, sendo os indivíduos de maior idade os mais intoxicados (17,65%). Já quanto aos fatores ocupacionais, o baixo uso de EPIs foi abordado em quatro artigos (23,53%), e o uso inadequado dos agrotóxicos, durante o preparo e a aplicação devido à falta de treinamento em um artigo (5,9%).

4. Discussão

De modo geral, esta pesquisa demonstra a importância da dosagem de colinesterase na avaliação de intoxicação aguda por agrotóxicos OP, apesar de muitos estudos ainda realizarem o exame de colinesterase apenas em um período de coleta de sangue. O método de Ellman e suas variações são ainda as formas mais comuns para a quantificação destas enzimas. Os sintomas que acometem os indivíduos com suspeita de intoxicação aguda são inespecíficos, mas nota-se que a toxicidade causadora desses males vai além da inibição de colinesterases, podendo estar relacionados ao ingrediente ativo específico de cada OP. Além disso, fatores como baixa escolaridade, idade avançada, não uso de EPIs ou de forma incompleta e uso inadequado de agrotóxicos também estão associados aos casos de intoxicação.

A maioria dos artigos tem como origem a Ásia e América do Sul, o que pode estar relacionado ao uso intensivo de agrotóxicos nos países destes continentes. De acordo com a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura - FAO (2019), o uso médio de agrotóxicos por área de terra cultivada é justamente maior na Ásia e nas Américas. Devido à possibilidade de contaminação ambiental e intoxicação humana, crescentes restrições regulatórias surgiram nos últimos anos sobre o uso de agrotóxicos nos Estados Unidos e na Europa, incluindo os OP (Tsai & Lein, 2021). Os mesmos autores salientam que apesar disto, este grupo de inseticidas continua sendo o mais usado em todo o mundo, particularmente em países em desenvolvimento, por causa de seu custo mais baixo em comparação com os inseticidas mais novos.

Quanto aos casos de intoxicação, a dosagem da colinesterase se mostra como um marcador importante. Nesta pesquisa, foi observada a quantificação de ao menos um tipo desta enzima na maioria dos estudos selecionados para averiguar a intoxicação por agrotóxicos em indivíduos expostos. Neste aspecto, é fundamental diferenciar temporalmente as intoxicações, escolhendo assim o tipo de colinesterase mais adequado para cada caso. A redução da BChE pode permanecer por trinta dias no sangue do indivíduo, sendo um marcador para intoxicações recentes, enquanto a redução de AChE pode permanecer por 90 dias após o último contato com o produto e a possível exposição, sendo, portanto, um marcador para intoxicações ocorridas a mais tempo (Klein *et al.*, 2018). Além disso, esses dois tipos de colinesterases são divididos de acordo com sua especificidade de substrato, suscetibilidade a inibidores e presença em diferentes tecidos, sendo que a AChE possui uma afinidade maior com a acetilcolina, enquanto a BChE também regula a concentração de outras colinas, como a butirilcolina (Benitez-Medina & Ramírez-Vargas, 2021).

Nota-se também que as quantificações de colinesterases ocorrem frequentemente em apenas um período. Entretanto, o valor da atividade enzimática pode variar entre indivíduos e alguns podem apresentar valores normais fora da faixa considerada como referência pelo laboratório, tornando difícil determinar se a inibição da colinesterase é real (Brasil, 2019). Desta forma, acredita-se que melhores resultados sejam obtidos quando há coleta do valor basal de colinesterase, medida antes da exposição aos agrotóxicos, para posterior comparação com o período de exposição (Benitez-Medina & Ramírez-Vargas, 2021). Os mesmos autores também indicam que quando isto não for possível, recomenda-se o uso de grupo-controle como amostras regionais de linha de base.

Do mesmo modo, a NR 7 determina o monitoramento de trabalhadores expostos a OP e CAR indicando os níveis máximos de redução das colinesterases, sendo de 30% para a AChE, 50% para BChE ou 25% de ambas em comparação com a linha de base (Brasil, 2020). Entretanto, esta norma regulamentadora não estabelece o método analítico que deve ser utilizado para determinação destes marcadores.

Para o exame de colinesterase, o método de Ellman e suas variações foram a forma mais utilizada, corroborando com Benitez-Medina & Ramírez-Vargas (2021), que citam o mesmo método como o mais comumente encontrado em artigos. De acordo com os autores, a variabilidade entre valores de referência impede a comparação entre os resultados em diferentes estudos, tanto pela população investigada quanto pelas variações nas análises. A falta de sensibilidade dos testes também é um problema e pode ser observada no trabalho de Kofod e colaboradores (2016), por exemplo, que não encontraram diferença na atividade de

BChE entre a linha de base e o acompanhamento entre os agricultores que pulverizaram com OP ou placebo, mesmo com presença de sintomas agudos em ambas situações.

Por isso, recomenda-se que pesquisadores que realizam estudos com colinesterases não necessariamente busquem que os resultados fiquem abaixo de uma faixa estabelecida pelo laboratório, mas que levem em consideração também o aparecimento de sintomas ao interpretar os resultados (Benitez-Medina & Ramirez-Vargas, 2021). Apesar disso, estudos destacam a importância do biomonitoramento para a determinação de intoxicação aguda por OP, sem se basear apenas nos sintomas, visto que são inespecíficos (Kofod *et al.*, 2016; Neupane *et al.*, 2017). No entanto, é importante levar em consideração que dois sintomas de intoxicação relatados por um mesmo indivíduo são considerados um possível caso de intoxicação aguda por agrotóxico, enquanto quando há três ou mais sintomas é considerado um caso provável de intoxicação (Thundiyl *et al.*, 2008).

De todo modo, o exame clínico de qualquer paciente exposto, independentemente da via de administração, deve incluir a avaliação de todos os sinais de inibição da colinesterase (Figueiredo *et al.*, 2018). Uma anamnese detalhada e exames devem ser realizados, pois o rápido desenvolvimento de sintomas pode levar à morte, dependendo do agente específico, da rota de exposição, da quantidade de agente e do tempo de exposição (Figueiredo *et al.*, 2018). Um dos estudos selecionados recomenda que todos os pacientes sejam acompanhados por pelo menos um mês após a intoxicação aguda por OP, a fim de monitorar um possível desenvolvimento de qualquer manifestação neuropsiquiátrica (Mohapatra & Panda, 2016). Porém, Chuang e colaboradores (2019) observaram que o risco de convulsão foi maior durante o primeiro ano após ao episódio de exposição, indicando a necessidade de um acompanhamento mais próximo durante este período. No entanto, a maioria dos agricultores não procuram serviços de saúde ao constatar algum tipo de sintoma relacionado à intoxicação (Bento *et al.*, 2020). Dentre os motivos está a recorrência dos sintomas, que faz com que os agricultores se habituem a tais manifestações clínicas quando utilizam agrotóxicos, o receio de admitir falhas no uso dos EPIs, e o medo de represálias por parte do agronegócio (Taveira; Albuquerque, 2018).

Alguns estudos selecionados também suscitaram novas possibilidades de biomarcadores para a exposição aguda à OP. Em um artigo foi notada redução de 9% na hemoglobina de agricultores após a pulverização, levantando a questão sobre sua utilização como indicador de intoxicação aguda (Neupane *et al.*, 2017). Em outro estudo os autores também recomendam a inclusão da hemoglobina como marcador toxicológico, contudo, em suas análises os indivíduos ocupacionalmente expostos aos OP apresentaram valores de hemoglobina superiores aos de referência (Esparza-Olalla *et al.*, 2020).

Outro trabalho aponta que os dialquil-fosfatos urinários (DAP) são um modo eficaz de avaliar a exposição aos OP (Kapeleka *et al.*, 2019). Estes marcadores são reconhecidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) como não tóxicos, assintomáticos e não inibidores de colinesterases. Eles são produtos da metabolização dos OP pelo organismo, e desta forma, são considerados adequados para o monitoramento biológico da exposição a este grupo de agrotóxicos (CDC, 2017).

A atividade de acilpeptídeo hidrolase (APEH) também parece ser um biomarcador sensível para a exposição aguda e deve ser explorada em estudos futuros (Ramírez-Santana *et al.*, 2018). Outra pesquisa também sugeriu a APEH para monitoramento de intoxicações, indicando que a atividade diminui em pacientes intoxicados por OP, sendo um marcador alternativo e confiável (Darwish *et al.*, 2016).

Há possíveis biomarcadores, além das colinesterases que poderiam ser usados para mensurar intoxicação a aguda por OP, contudo, ainda são necessários mais estudos sobre este tema (Darwish *et al.*, 2016; Neupane *et al.*, 2017; Ramírez-Santana *et al.*, 2018; Esparza-Olalla *et al.*, 2020).

Níveis elevados de exposição à OP também estão associados a outras questões além da diminuição de colinesterase. Kadakol e colaboradores (2017) afirmam que os OP têm a propensão de causar hiperglicemia, perturbações no metabolismo de carboidratos e desregulações endócrinas em animais, apesar do nível de açúcar no sangue não alterar a mortalidade dos casos de envenenamento por OP (Joshi & Sukumaran, 2019). A alteração no metabolismo da glicose, elevação dos lipídios séricos e

consequentemente, aumento do risco de doenças cardiovasculares já é notada em experimentos com humanos (Pothu *et al.*, 2019). No estudo de Mulyana e colaboradores (2020) a atividade eritrocitária da AChE foi associada à frequência de exposição a inseticidas, mas também a hipertensão em agricultores.

A quantidade de OP ao qual os indivíduos foram expostos foi correlacionada com concentração de álcool no sangue sendo um fator de risco para mortalidade entre pacientes com intoxicação por estes agrotóxicos (Lee *et al.*, 2017). Um risco de convulsão significativamente maior também foi observado em pacientes com intoxicação por OP e comorbidades como cirrose e histórico de derrame (Chuang *et al.*, 2019). Também é interessante conhecer os estilos de vida dos indivíduos expostos, visto que certos hábitos como uso de tabaco e álcool, além de outros fatores como depressão, presença de doença crônica e analfabetismo podem estar relacionados ao risco de intoxicação (Archanjo *et al.*, 2017).

Dessa forma, nota-se que estes inseticidas não atuam meramente como anticolinesterases na intoxicação aguda, mas exibem um efeito multi tóxico (Mohapatra & Panda, 2016). A neurotoxicidade, tanto por meios colinérgicos quanto não colinérgicos, é o aspecto mais estudado, no entanto, atualmente é reconhecido que a toxicidade dos OP vai além deste campo (Joshi & Sukumaran, 2019). Eles são capazes de causar efeitos mediados por mecanismos adicionais, não relacionados à acetilcolinesterase, alterando a neuroquímica e a integridade estrutural dos neurônios e das células gliais (Todd *et al.*, 2020).

Além disso, os agricultores expostos aos OP podem sofrer danos à saúde ao longo do tempo, caracterizando uma intoxicação crônica (Lorenzatto *et al.*, 2020). A exposição contínua a agrotóxicos, incluindo OP, foi associada a estresse oxidativo (Kapeleka *et al.*, 2019; Tsai & Lein, 2021) e a morte celular (Kapeleka *et al.*, 2019; Todd *et al.*, 2020). Estes compostos são genotóxicos, causando danos ao DNA dos indivíduos expostos (Bianco *et al.*, 2017; Dhananjayan *et al.*, 2019; Kapeleka *et al.*, 2019; Patel & Sangeeta, 2019), e podem levar ao desenvolvimento de neoplasias (Kapeleka *et al.*, 2019; Patel & Sangeeta, 2019).

Os agrotóxicos da classe dos OP, organoclorados e carbamatos podem levar a várias patologias, incluindo a teratogenicidade (Patel & Sangeeta, 2019). Este fato é crítico, visto que no estudo de Dhananjayan e colaboradores (2019), cerca de 68% das mulheres expostas trabalharam durante a gravidez até os seis meses de gestação. As exposições pré-natais a OP estão associadas à integridade funcional e estrutural do cérebro de crianças, pois podem afetar processos como a proliferação e diferenciação celular, além da mielinização e sinaptogênese durante as fases críticas do desenvolvimento (Todd *et al.*, 2020).

A toxicidade depende da concentração e dos mecanismos de cada OP (Todd *et al.*, 2020). É importante identificar se os sinais e sintomas de intoxicação por agrotóxicos são devidos ao ingrediente ativo, ingredientes inativos, solventes ou aditivos que podem variar de acordo com a região, país, fabricante ou preferência individual (Thundiyl *et al.*, 2008). Desembaraçar essas relações é complicado pela natureza dinâmica desses processos, mas há uma necessidade de determinar se os mecanismos tóxicos se generalizam entre os OP para o desenvolvimento de biomarcadores de diagnóstico (Tsai & Lein, 2021).

Sobre os fatores sociodemográficos e ocupacionais, um dos estudos indicou que mulheres, agricultores mais jovens, idosos com baixo peso, sobrepeso e obesos correm maior risco de inibição da AChE (Kapeleka, *et al.*, 2019). Destaca-se o maior risco de intoxicação em indivíduos idosos (Muñoz-Quezada *et al.*, 2017; Dhananjayan *et al.*, 2019). As complicações podem ser mais graves nesta população devido às suas funções basais relativamente prejudicadas pela idade e seu estado de saúde associado a comorbidades (Yu *et al.*, 2021).

Além disso, a baixa escolaridade, a falta de instrução técnica, o tempo prolongado de exposição e o não uso de EPIs também são fatores importantes, pois contribuem para o perfil toxicológico (Bento *et al.*, 2020). No estudo de Kapelaka *et al.* (2019), mesmo quando a maioria dos agricultores estavam parcialmente protegidos com EPIs, não houve diferença estatística na inibição da AChE em relação aos que não utilizavam nenhuma proteção (Kapelaka *et al.*, 2019). Além disso, é notório no campo que nem todos os trabalhadores os utilizam mesmo quando possuem EPI (Corcino *et al.*, 2019; Bento *et al.*, 2020; Prado *et al.*, 2021). O desconforto térmico e a falta de ergonomia são citados como motivos para a não utilização dos EPIs (Corcino *et al.*,

2019; Prado *et al.*, 2021).

Não só o treinamento e intervenção com os trabalhadores devem ser fortalecidos, mas também os regulamentos relativos ao uso e aplicação de agrotóxicos (Muñoz-Quezada *et al.*, 2017) pois a exposição prolongada pode ter consequências graves para a saúde.

O reconhecimento da complexidade do problema e a adoção de alternativas agrícolas mais sustentáveis são urgentes para reduzir o uso dessas substâncias e os danos à saúde humana e ao meio ambiente (Lorenzatto *et al.*, 2020). É fundamental que os governos implementem planos de ação para melhorar a gestão de agrotóxicos através de um controle efetivo sobre o seu uso na agricultura (Terziev & Petkova-Georgieva, 2019), principalmente em tempos onde flexibilizações na legislação brasileira de registro e comércio destes químicos está acontecendo e podem estar potencializando os riscos de intoxicação e comprometer a saúde pública.

5. Conclusão

A dosagem de colinesterases ainda é a forma mais utilizada para a avaliação de intoxicação aguda por agrotóxicos OP, porém, a falta de quantificação de valores basais, variações metodológicas e falta de sensibilidade são empecilhos para uma análise consistente. Desta forma é importante levar em consideração os sintomas apresentados pelos indivíduos expostos, mesmo que inespecíficos.

Desse modo, enfatiza-se a necessidade de estudos sobre possíveis marcadores para a intoxicação aguda por OP, além das colinesterases comumente utilizadas, e o aperfeiçoamento das técnicas já utilizadas.

Nota-se que a toxicidade está relacionada a cada OP, entretanto, fatores como estilo de vida dos indivíduos expostos, presença de alterações metabólicas, baixa escolaridade, idade avançada, baixo uso de EPIs e uso inadequado de agrotóxicos também estão associados aos casos de intoxicação. Portanto, é primordial o treinamento e conscientização dos indivíduos que manipulam os OP, bem como o papel do poder público no fortalecimento da regulamentação sobre o uso destas substâncias, a fim de evitar problemas de saúde na população.

Agradecimentos

Ao Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina - UNIEDU/ Fundo de Apoio à Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior – FUMDES, através da concessão de bolsa de estudo de Mestrado pela Chamada Pública 471/SED/2021.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação de Santa Catarina - FAPESC (Termo de Outorga N. 2021TR001748 e N. 2021TR1030).

Referências

- Alves, H. H. F., Silva, A. T., Pavão, J. M. S. J., Matos-Rocha, T. J., Souza, M. A., Costa, J. G., Fonseca, S. A., Pires, L. L. S., Faé, J., & Santos, A. F. (2021). The acetylcholinesterase as indicative of intoxication for pesticide in farmers of conventional and organic cultivation. *Brazilian Journal of Biology*, 81(3), 632–641. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.227875>
- Amin, D. M., Abaza, M. T., Azawy, D. S. El, & Ahmed, A. I. (2018). Morbidity and Mortality Indicators in Acute Organophosphate Poisoning in Zagazig University Hospital, Egypt: Retrospective Study. *Occupational Diseases and Environmental Medicine*, 06(04), 130–140. <https://doi.org/10.4236/odem.2018.64011>
- Archanjo, A. B., Aline, R., Borçoi, A. L. E. M. de, Assis, Camila Vieira Chagas David, C., Cesar Jorden Almança, C. C., Couto, C. V. M. da S., Diego Camuzi, É. A. S., de Freitas, Ester Ribeiro Cunha, F., Vitorino Freitas, G. M. da S., Guanaes, Gabriela Tonini Peterle, G., Assis Robe, Guilherme Colli Valiate, J., Batista Pavesi Simão, J. G., Santos, Julia de Assis Pinheiro, J., Dalbó, Juliana Krüger Arpini, L., Bettcher Brito, L. O. T., Letícia Parmanhani Romão, L. de L., Maia, Marcelo dos Santos, M. V., Moreira Vianna, M. M. de O., Miranda, M. D. de O., & Álvares-da-Silva, M. (2017). Alcoolismo, tabagismo e exposição aos agrotóxicos: avaliação epidemiológica e molecular como auxiliar na prevenção e questões de saúde TT - Alcoholism, smoking and exposure to pesticides: epidemiological and molecular evaluation as support to prevention. *Comun. Ciênc. Saúde*, 28(1), 40–44. http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/periodicos/ccs_artigos/alcoolismo_questoes_saude.pdf

- Benitez-Medina, A., & Ramírez-Vargas, M. A. (2021). Cholinesterase as a biomarker to identify cases of pesticide poisoning. *Mexican Journal of Medical Research ICSA*, 9(17), 47–55. <https://doi.org/10.29057/mjmr.v9i17.5577>
- Bento, A. J., Andrade, A. B. A. de, Santos, J. M. dos, Moura, M. A. B. F. de, Goulart, H. F., & Santana, A. E. G. (2020). Exposição ocupacional aos agrotóxicos pelos agricultores da região de Coruripe, Alagoas. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, 15(2), 193–201. <https://doi.org/10.18378/rvads.v15i2.7642>
- Bianco, G. E., Suarez, E., Cazon, L., de la Puente, T. B., Ahrendts, M. R. B., & De Luca, J. C. (2017). Prevalence of chromosomal aberrations in Argentinean agricultural workers. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(26), 21146–21152. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9664-3>
- Brasil. Ministério da Saúde. (2021). DATASUS. tabnet. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/Intoxbr.def>
- Brasil. Ministério da Saúde. (2019). Secretaria de Vigilância em Saúde. *Nota Informativa nº 16/2019-CGLAB/DAEVS/SVS/MS*. Parâmetros para monitoramento da colinesterase nos agentes de saúde que utilizam inseticidas organofosforados e carbamatos nas atividades de controle vetorial. Brasília. <https://central3.to.gov.br/arquivo/481149/>
- Brasil. Ministério da Economia. (2020). Secretaria Especial de Previdência e Trabalho. *Portaria nº 6.734, de 9 de março de 2020*. Aprova a nova redação da Norma Regulamentadora nº 07 - Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional - PCMSO. Brasília. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-6.734-de-9-de-marco-de-2020-247886194>
- CDC - Centros de Controle e Prevenção de Doenças. (2017). *Resumo de Biomonitoramento - Inseticidas Organofosforados: Metabólitos de Dialquil Fosfato*. Programa Nacional de Biomonitoramento. EUA. https://www.cdc.gov/biomonitoring/OP-DPM_BiomonitoringSummary.html
- Çelik, S., Akbaba, M., Nazlıcan, E., Gören, İ. E., Yavuz Güzel, E., & Daglıoğlu, N. (2021). Association between occupational and environmental pesticide exposure in Cukurova region by hair and blood biomonitoring. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(44), 63191–63201. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15227-0>
- CIATox/SC - Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina. (2020). *Estatísticas anuais: Ano: 2019*. Florianópolis. <https://ciatox.sc.gov.br/estatisticas/>
- Chuang, C. Sen, Yang, K. W., Yen, C. M., Lin, C. L., & Kao, C. H. (2019). Risk of seizures in patients with organophosphate poisoning: A nationwide population-based study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(17), 1–9. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173147>
- Corcino, C. O., De Andrade Teles, R. B., Da Silva Almeida, J. R. G., Da Silva Lirani, L., Araújo, C. R. M., De Assis Gonsalves, A., & De Azevedo Maia, G. L. (2019). Avaliação do efeito do uso de agrotóxicos sobre a saúde de trabalhadores rurais da fruticultura irrigada. *Ciencia e Saude Coletiva*, 24(8), 3117–3128. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.14422017>
- Darwish, R. T., Megahed, H. M., Ayad, M. W., & Barakat, A. A. A. (2016). Study of acyl-peptide hydrolase as a probable marker of severity in cases of acute poisoning by cholinesterase enzyme inhibitor insecticides. *Tanta Medical Journal*, 44, 4–11. <https://doi.org/10.4103/1110-1415.180542>
- Dhananjayan, V., Ravichandran, B., Panjakumar, K., Kalaiselvi, K., Rajasekar, K., Mala, A., Avinash, G., Shridhar, K., Manju, A., & Wilson, R. (2019). Assessment of genotoxicity and cholinesterase activity among women workers occupationally exposed to pesticides in tea garden. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 841(March), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.03.002>
- Esparza-Olalla, J. E., Forero-Lugo, F. C., & Mardones-Montanares, M. A. (2020). Uso de organofosforados por agricultores de la comunidad de Guaslán-Ecuador y los cambios hematológicos. *Ciencia y Agricultura*, 17(1), 31–50. <https://doi.org/10.19053/01228420.v17.n1.2020.10603>
- Faria, N. M. X., Fassa, A. G., & Facchini, L. A. (2007). Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: Os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. *Ciencia e Saude Coletiva*, 12(1), 25–38. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232007000100008>
- Faria, N. M. X., Rosa, J. A. R. da, & Facchini, L. A. (2009). Intoxicações por agrotóxicos entre trabalhadores rurais de fruticultura, Bento Gonçalves, RS. TT - [Poisoning by pesticides among family fruit farmers, Bento Gonçalves, Southern Brazil]. *Rev Saude Publica*, 43(2), 335–344. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0034-89102009000200015%0Ahttp://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0034-89102009000200015
- FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations - Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (2019). *Estatística da FAO. Indicadores de pesticidas*. <https://www.fao.org/faostat/en/#data/EP/visualize>.
- Figueiredo, T. H., Apland, J. P., Braga, M. F. M., & Marini, A. M. (2018). Acute and long-term consequences of exposure to organophosphate nerve agents in humans. *Epilepsia*, 59(August), 92–99. <https://doi.org/10.1111/epi.14500>
- Joshi, A. K. R., & Sukumaran, B. O. (2019). Metabolic dyshomeostasis by organophosphate insecticides: Insights from experimental and human studies. *EXCLI Journal*, 18, 479–484. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1492>
- Kadakol, N. S., Biradar, S. S., Smitha, M., & Biradar, M. K. (2017). A study of organo-phosphorous compound poisoning with reference to blood sugar and pseudo-cholinesterase levels. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 8(4), 33–36. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2017.00308.4>
- Kapeleka, J. A., Sauli, E., & Ndakidemi, P. A. (2019). Pesticide exposure and genotoxic effects as measured by DNA damage and human monitoring biomarkers. *International Journal of Environmental Health Research*, 00(00), 1–18. <https://doi.org/10.1080/09603123.2019.1690132>
- Kapeleka, J. A., Sauli, E., Sadik, O., & Ndakidemi, P. A. (2019). Biomonitoring of Acetylcholinesterase (AChE) Activity among Smallholder Horticultural Farmers Occupationally Exposed to Mixtures of Pesticides in Tanzania. *Journal of Environmental and Public Health*, 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/3084501>
- Klein, B., Staudt, K., Missio, R., Peruzzi Hammad, M., & Almeida Alves, I. (2018). Análise do impacto do uso de organofosforados e carbamatos em trabalhadores rurais de um município da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul. *Acta Toxicológica Argentina*, 26(3), 104–112.

- Kofod, D. H., Jørs, E., Varma, A., Bhatta, S., & Thomsen, J. F. (2016). The use of self-reported symptoms as a proxy for acute organophosphate poisoning after exposure to chlorpyrifos 50% plus cypermethrin 5% among Nepali farmers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0205-1>
- Lee, Y. H., Oh, Y. T., Lee, W. W., Ahn, H. C., Sohn, Y. D., Ahn, J. Y., Min, Y. H., Kim, H., Lim, S. W., Lee, K. J., Shin, D. H., Park, S. O., & Park, S. M. (2017). The association of alcohol consumption with patient survival after organophosphate poisoning: a multicenter retrospective study. *Internal and Emergency Medicine*, 12(4), 519–526. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1484-9>
- Lorenzatto, L. B., Da Silva, M. I. G., Roman Junior, W. A., Rodrigues Junior, S. A., De Sá, C. A., & Corralo, V. (2020). Exposição De Trabalhadores Rurais a Organofosforados E Carbamatos. *Revista Brasileira de Ciências Ambientais (Online)*, 55(1), 19–31. <https://doi.org/10.5327/z2176-947820200528>
- Mohapatra, S., & Panda, U. K. (2016). Neuropsychiatric manifestations following acute organophosphate poisoning. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*, 9(5), 654–656. <https://doi.org/10.4103/0975-2870.192163>
- Mulyana, Sugiarta, I., Fuk, L. J., Yunia, P. D., Fitrianti, Y., Adi, N. P., & Soemarmo, D. S. (2020). Biomonitoring of Acetylcholinesterase (AChE) Inhibitor and the Association with Hypertension among Farmers in Bandung, Indonesia. *Indonesian Biomedical Journal*, 12(4), 325–332. <https://doi.org/10.18585/INABI.V12I4.1220>
- Muñoz-Quezada, M. T., Lucero, B., Iglesias, V., Levy, K., Muñoz, M. P., Achú, E., Comejo, C., Concha, C., Brito, A. M., & Villalobos, M. (2017). Exposure to organophosphate (OP) pesticides and health conditions in agricultural and non-agricultural workers from Maule, Chile. *International Journal of Environmental Health Research*, 27(1), 82–93. <https://doi.org/10.1080/09603123.2016.1268679>
- Naughton, S. X., & Terry, A. V. (2018). Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology*, 408, 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.08.011>
- Neupane, D., Jørs, E., & Brandt, L. P. A. (2017). Plasma Cholinesterase Levels of Nepalese Farmers Following Exposure to Organophosphate Pesticides. *Environmental Health Insights*, 11, 117863021771926. <https://doi.org/10.1177/1178630217719269>
- Patel, S., & Sangeeta, S. (2019). Pesticides as the drivers of neuropsychotic diseases, cancers, and teratogenicity among agro-workers as well as general public. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(1), 91–100. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3642-2>
- Pothu, U., Thammisetty, A., & Nelakuditi, L. (2019). Evaluation of cholinesterase and lipid profile levels in chronic pesticide exposed persons. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(6), 2073. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_239_19
- Ramírez-Santana, M., Farías-Gómez, C., Zúñiga-Venegas, L., Sandoval, R., Roeleveld, N., Van der Velden, K., Scheepers, P. T. J., & Pancetti, F. (2018). Biomonitoring of blood cholinesterases and acylpeptide hydrolase activities in rural inhabitants exposed to pesticides in the Coquimbo Region of Chile. *PLoS ONE*, 13(5), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196084>
- Ramírez-santana, M., Zúñiga-venegas, L., Corral, S., Roeleveld, N., Groenewoud, H., Velden, K. Van Der, Scheepers, P. T. J., & Pancetti, F. (2020). Reduced neurobehavioral functioning in agricultural workers and rural inhabitants exposed to pesticides in northern Chile and its association with blood biomarkers inhibition. *Environmental Health*, 6, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00634-6>
- Salvi, R. M., Lara, D. R., Ghisolfi, E. S., Portela, L. V., Dias, R. D., & Souza, D. O. (2003). Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicological Sciences*, 72(2), 267–271. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kgf034>
- Shabka, O. (2017). Characteristics of Organophosphate Poisoned Patients Admitted to Emergency Hospital. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 25(2), 25–32. <https://doi.org/10.21608/mjfmct.2018.47243>
- Shentema, M. G., Kumie, A., Brätveit, M., Deressa, W., Ngowi, A. V., & Moen, B. E. (2020). Pesticide use and serum acetylcholinesterase levels among flower farm workers in Ethiopia—a cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph17030964>
- Sine, H., Grafel, K. El, Alkhammal, S., Achbani, A., & Filali, K. (2019). Serum cholinesterase biomarker study in farmers—Souss Massa region-, Morocco: case-control study. *Biomarkers*, 24(8), 771–775. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1684564>
- Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Terziev, V., & Petkova-Georgieva, S. (2020). Human Health Problems and Classification of the Most Toxic Pesticides. *SSRN Electronic Journal*, V(15). <https://doi.org/10.2139/ssrn.3513837>
- Thundiyl, J. G., Stober, J., Besbelli, N., & Pronczuk, J. (2008). Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(3), 205–209. <https://doi.org/10.2471/blt.08.041814>
- Todd, S. W., Lumsden, E. W., Aracava, Y., Mamczarz, J., Albuquerque, E. X., & Pereira, E. F. R. (2020). Gestational exposures to organophosphorus insecticides: From acute poisoning to developmental neurotoxicity. *Neuropharmacology*, 180, 108271. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108271>
- Tsai, Y.-H., & Lein, P. J. (2021). Mechanisms of organophosphate neurotoxicity. *Current Opinion in Toxicology*, 26, 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2021.04.002>