

RELAÇÃO DA EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E DANOS NO DNA HUMANO EM MORADORES DA ZONA RURAL: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

RELATIONSHIP OF EXPOSURE TO PESTICIDES AND DAMAGE TO HUMAN DNA IN RESIDENTS OF RURAL AREA: NARRATIVE LITERATURE REVIEW

Suelen Caroline dos Santos da Luz

Bióloga, Mestre em Sistemas Ambientais e Sustentabilidade – UNIJUI, Ijuí
Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Agronomia – UFPR
suelendaluz@outlook.com

Eniva Miladi Fernandes Stumm

Doutora em Ciências – UNIFESP
Docente Adjunta da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI. *In memoriam*
eniva@unijui.edu.br

Christiane de Fatima Colet

Doutora em Ciências Farmacêuticas – UFRGS
Docente Adjunta da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI
christiane.colet@unijui.edu.br

Juliana Maria Fachinetto

Doutora em Genética e Biologia Molecular – UFRGS
Docente Adjunta da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI
julianafachinetto@yahoo.com.br

RESUMO

Na última década o Brasil passou a se destacar, em âmbito mundial, no consumo de agrotóxicos. Estudos sugerem que os agrotóxicos podem causar danos à saúde humana, como transtornos mentais, autismo, depressão, câncer, malformações, entre outros. O objetivo deste estudo foi analisar o que está publicado na literatura sobre exposição a agrotóxicos e danos no DNA humano em moradores da zona rural. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura composta por artigos originais que utilizaram o ensaio de DNA cometa, publicados entre os anos de 2008 e 2019 nas bases Lilacs, PubMed, Scopus, Web of Science e SpingerLink. O respectivo trabalho foi desenvolvido com 19 artigos, que responderam à questão norteadora, PubMed Central = 2; Web of Science = 2; Scopus = 4; Springer = 10; Lilacs = 1. Os artigos mostram que a exposição a pesticidas pode causar danos ao material genético e representam risco potencial à saúde de moradores rurais que trabalham constantemente com agrotóxicos. A literatura evidencia, ainda, o risco de dano genético associado à exposição a pesticidas e a importância da avaliação das populações vulneráveis para abordar e superar o risco potencial de genotoxicidade induzido pelas respectivas substâncias.

Palavras-chave: Danos no DNA. Genotoxicidade. Pesticidas. População rural.

ABSTRACT

In the last decade, Brazil started to stand out, worldwide, in the consumption of pesticides. Studies suggest that pesticides can damage human health, such as mental disorders, autism, depression, cancer and malformation, among others. The objective of this study was to analyze what is published in the literature on exposure to pesticides and damage to human DNA in rural residents. This is a narrative review of the literature, consisting of original articles that used the comet DNA assay, published between 2008 and 2019, in Lilacs, PubMed, Scopus, Web of Science and SpingerLink databases. The respective work was developed with 19 articles, which answered the guiding question, PubMed Central = 2; Web of Science = 2; Scopus = 4; Springer = 10; Lilacs = 1. The articles indicate that exposure to pesticides can cause damage to genetic material and it represents a potential health risk for rural residents who constantly work with pesticides. The literature also shows the risk of genetic damage associated with exposure to pesticides and the importance of assessing vulnerable

Recebido em: 14/07/2021
Aceito para publicação em: 05/02/2022.

populations to address and overcome the potential risk of genotoxicity induced by the respective substances.

Keywords: DNA damage. Genotoxicity. Pesticides. Rural population.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o elevado crescimento demográfico incentivou o aumento da produção e o consumo de alimentos, e, como consequência, a utilização de agrotóxicos, com vistas à obtenção de maior índice de produção. A descoberta do potencial de algumas substâncias em relação ao controle de pragas, plantas daninhas e fungos indesejáveis na agricultura, possibilitou o aumento das áreas para o cultivo e proteção das culturas além da produção de alimentos, e, conseqüentemente, a geração de lucros. Essas substâncias podem ser conhecidas como agrotóxicos, agroquímicos, pesticidas, entre outras (MELLO *et al.*, 2019).

O termo agrotóxico passou a ser adotado no Brasil a partir da Lei Federal nº 7.802, de 1989, regulamentada pelo Decreto nº 4.074, de 2002, e traz o seguinte conceito (BRASIL, 1989): “Compostos de substâncias químicas destinadas ao controle, destruição ou prevenção, direta ou indiretamente, de agentes patogênicos para plantas e animais úteis e às pessoas”.

Assim, pela ideologia do capitalismo, que visa o lucro, estes produtos lhes são apresentados como uma solução que traz somente benefícios à produção. O Brasil está entre os principais países com maior força na economia mundial, isto porque a agricultura é uma base forte no país, e faz com que o agronegócio seja um importante meio gerador de riqueza devido à elevada produção e território para cultivo. Com isso, aliado ao interesse de ordem lucrativa na produção agrícola, o Brasil coloca-se na liderança no uso de agrotóxicos. A literatura relata que 10% da média mundial da utilização de agroquímicos do mundo é feita no Brasil (LARA *et al.*, 2019; SOUZA; GORRI, 2019).

Dos agrotóxicos comercializados no Brasil, 80% são destinados às culturas de soja, cana-de-açúcar, milho e algodão. Os Estados brasileiros que lideram esta utilização são Mato Grosso, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e Goiás. Muitos agrotóxicos usados no país são proibidos na União Europeia, por serem considerados extremamente tóxicos, e os mais usados são o glifosato e o 2,4-D (Ácido diclorofenoxiacético). Existe também facilidade de adquirir e usar estas substâncias tóxicas por meio do incentivo da mídia, pela flexibilidade da lei, pelo poder da bancada ruralista no Congresso Nacional e pelo uso do crédito rural (HESS, 2018; VOLLMER; TONDATO, 2020).

Com base na aprovação da nova Lei de Agrotóxicos, estima-se o aumento de uso, uma vez que muitos produtos, antes classificados como extremamente tóxicos, passaram para tóxicos ou para classes mais baixas, o que facilita sua aquisição (CIOCCARI; PERSICHETTI, 2020). Em 2019, a classificação toxicológica dos agroquímicos sofreu mudanças no Brasil. De quatro classes, passaram a ser seis classes: 1: Produto extremamente tóxico (faixa vermelha escura); 2: Produto altamente tóxico (faixa vermelha clara); 3: Produto moderadamente tóxico (faixa amarela); 4: Produto pouco tóxico (faixa azul escura); 5: Produto improvável de causar dano agudo (faixa azul clara); 6: não classificado: Produto não classificado (faixa verde). No total, 1.942 produtos foram reavaliados e o aval para a liberação das substâncias passou por três órgãos reguladores: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama) e Ministério da Agricultura, post que 1.924 foram reclassificados. De acordo com a reclassificação, 43 produtos foram enquadrados na categoria de produtos extremamente tóxicos, 79 na altamente tóxicos, 136 moderadamente tóxicos, 599 pouco tóxicos e outros 899 foram classificados como produtos improváveis de causar dano agudo. Outros 168 produtos, ainda, foram categorizados como “não classificados” (ANVISA, 2019; CIOCCARI; PERSICHETTI, 2020).

Os agrotóxicos têm recebido atenção especial por sua capacidade genotóxica de causar danos ao material genético e afetar processos importantes, como a transcrição gênica e a replicação do DNA. Interrupção o ciclo natural destes processos pode levar a alterações cromossômicas, formação de células cancerosas e até morte celular (ALVES; ALBUQUERQUE, 2018). O aparecimento de doenças está diretamente ligado às lesões no material genético, por meio das quebras de fitas simples e duplas. As quebras de fitas simples são mais comuns e fáceis de reparar. As quebras de fitas duplas, no entanto, são mais graves, porque, ao se romperem, não sobra fita molde íntegra e homóloga para a construção de uma fita nova ilesa. Com isso, a nova fita de DNA será gerada com anomalias. A

permanência destas anomalias no material genético pode comprometer a integridade do genoma e levar à carcinogênese (ALVES; ALBUQUERQUE, 2018; KOZAK *et al*, 2009; NAKABEPPU, 2014).

Os danos no DNA podem causar alterações no sistema nervoso e alterações hormonais e metabólicas, como atrasos no desenvolvimento em crianças, problemas relacionados à reprodução e aborto (MELLO *et al.*, 2019). Outros estudos também afirmam que os agrotóxicos influenciam o sistema respiratório, causando broncoconstrição, dispneia e asma, e que é muito comum quem tem ou teve contato direto com agrotóxicos, durante longos períodos, até cinco anos ou mais, ter chances ou já apresentar câncer de fígado, intestino, pâncreas, linfoma não Hodgkin e câncer de mama (LARA *et al.*, 2019; MELLO *et al.*, 2019).

Além disso, é apontada forte associação entre o uso de determinados agrotóxicos organofosforados, carbamatos, piretroides sintéticos, dipirílicos, dentre outros e danos ao DNA, como malformação congênita, principalmente em crianças que residem na zona rural, e alto nível de incidência de portadores de Alzheimer, na maioria homens, que trabalharam mais de dez anos em propriedades rurais (CORCINO *et al.*, 2019; MORIN; STUMM, 2018).

A exposição aos agrotóxicos ocorre de diversas formas, desde a manipulação direta no manuseio, preparo e aplicação dos produtos, até armazenamento inadequado, reaproveitamento das embalagens, contaminação da água, alimentos e contato com roupas contaminadas (MORIN; STUMM, 2018). Diante da gravidade da problemática, faz-se necessário identificar informações existentes na literatura sobre a relação da exposição a agrotóxicos e lesões no DNA. O objetivo desta narrativa foi analisar o que tem sido publicado na literatura sobre exposição a agrotóxicos e danos no DNA humano em moradores da zona rural.

METODOLOGIA

Esta pesquisa é um estudo bibliográfico, do modelo de revisão narrativa da literatura, que inclui a análise de pesquisas relevantes. Essa categoria de artigos desempenha um papel fundamental para a propagação de conhecimentos e informação, porque permite ao leitor adquirir e atualizar aprendizados sobre uma temática específica em curto espaço de tempo (ROTHER, 2007). O presente trabalho compreendeu as seguintes etapas: escolha do tema; formulação da pergunta de pesquisa; coleta de dados, extração de informações; avaliação crítica dos estudos incluídos; interpretação e discussão dos resultados; síntese do conhecimento/apresentação da revisão.

Definiu-se, desse modo, como questionamento norteador: O que tem sido publicado na literatura sobre exposição a agrotóxicos e danos no DNA humano em moradores da zona rural?

Utilizaram-se as seguintes combinações de descritores: *Pesticides AND *rural population* AND *DNA damage* AND *genotoxicity**. Os descritores foram estabelecidos mediante os termos encontrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Buscaram-se artigos durante os meses de setembro e dezembro de 2019 nas bases Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online via US National Library of Medicine – National Institutes of Health –, PubMed Central (PMC), Banco Web of Science (coleção principal), Scopus e SpringerLink.

Após a escolha do tema e a formulação da questão de pesquisa, iniciou-se os procedimentos de busca nas bases de dados para identificação dos estudos que foram incluídos na revisão. Na seleção de busca foram aplicados critérios de exclusão e inclusão de artigos.

Determinaram-se como critérios de inclusão: artigos publicados de 2008 até setembro de 2019, artigos originais, com informações no título ou resumo que indicassem a relação de exposição a agrotóxicos e danos no DNA humano. Os artigos incluídos estavam disponíveis *on-line*, em inglês, espanhol ou português. Excluíram-se, nesta narrativa: teses; dissertações; artigos de revisão; cartas; editoriais; pesquisas em animais; estudos de caso e fora do período de tempo delimitado.

No início da combinação dos descritores obteve-se a primeira combinação com 156 artigos referentes à temática. Após mais análises nas cinco bases de dados, com a aplicação dos critérios de seleção, obteve-se 19 artigos, que respondiam à questão norteadora, sendo PubMed Central = 2; Web of Science = 2; Scopus = 4; Springer = 10; Lilacs = 1 (Quadro 1).

Quadro 1 – Fluxograma de análise de artigos que integraram a narrativa



Elaboração: os autores

Quanto aos aspectos éticos, por se tratar de uma revisão, não foi necessária aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, mas foram respeitadas as ideias e definições dos autores de todas as produções analisadas.

RESULTADOS

Foram incluídos, nesta narrativa, 19 artigos que relacionavam os danos no DNA e exposição a agrotóxicos, e que preenchiam os critérios de inclusão (Quadro 2).

Verificou-se que 8 artigos foram desenvolvidos no Brasil e 11 foram feitos em outros países (Tabela 1). Conforme a Tabela 2, observa-se que a maioria dos artigos incluídos optou pelos adultos como população amostral, três artigos usaram apenas crianças e um artigo analisou uma população composta por adolescentes maiores de 15 anos (Tabela 2). Quanto ao sexo, 15 artigos usaram uma amostra composta por homens e mulheres e 4 apenas homens (Tabela 3).

Quadro 2 – Número de artigos encontrados e artigos incluídos por base

Base	Artigos Encontrados	Artigos Incluídos
PubMed	20	2
Web of Science	5	2
Scopus	10	4
SpringerLink	120	10
LILACS	1	1
Total	156	19

Elaboração: os autores

Tabela 1 – Países em que as pesquisas foram desenvolvidas

Variáveis	Autores	Total de artigos
Brasil	Franco <i>et al.</i> (2016); Guimarães <i>et al.</i> (2010); Khayat <i>et al.</i> (2013); Manzano <i>et al.</i> (2015); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Silvério <i>et al.</i> (2017) Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010)	8
Outros países	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Aiassa <i>et al.</i> (2019); Coster <i>et al.</i> (2008); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); How <i>et al.</i> (2014); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Lebailly <i>et al.</i> (2015); López <i>et al.</i> (2016); Martínez <i>et al.</i> (2014); Perafán <i>et al.</i> (2018); Zailina <i>et al.</i> (2014)	11

Elaboração: os autores

Tabela 2 – Faixa etária da população amostral

Variáveis	Autores	Total de artigos
Adultos	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Aiassa <i>et al.</i> (2019); Coster <i>et al.</i> (2008); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); Franco <i>et al.</i> (2016); Guimarães <i>et al.</i> (2010); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Khayat <i>et al.</i> (2013); Lebailly <i>et al.</i> (2015); López <i>et al.</i> (2016); Manzano <i>et al.</i> (2015); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Silvério <i>et al.</i> (2017); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010); Zailina <i>et al.</i> (2014)	15
Crianças	How <i>et al.</i> (2014); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014)	3
Adolescentes	Perafán <i>et al.</i> (2018)	1

Elaboração: os autores

Tabela 3 – Sexo da população amostral

Variáveis	Autores	Total de artigos
Apenas Homens	López <i>et al.</i> (2016); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Silvério <i>et al.</i> (2017); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010)	4
Apenas Mulheres		0

(continua)

Tabela 3 – Sexo da população amostral

		(conclusão)
Variáveis	Autores	Total de artigos
Ambos os sexos	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Aiassa <i>et al.</i> (2019); Coster <i>et al.</i> (2008); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); Franco <i>et al.</i> (2016); Guimarães <i>et al.</i> (2010); How <i>et al.</i> (2014); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Khayat <i>et al.</i> (2013); Lebailly <i>et al.</i> (2015); Manzano <i>et al.</i> (2015); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Perafán <i>et al.</i> (2018); Zailina <i>et al.</i> (2014)	15

Elaboração: os autores

A Tabela 4 identifica a quantidade de danos genéticos em cada sexo. Nota-se que a maioria das pesquisas não observou diferenças a nível de danos em comparação para mulheres e homens (Tabela 4).

Tabela 4 – Quantidade de danos genéticos em cada sexo

Variáveis	Autores	Total de artigos
Maiores danos para homens	Lebailly <i>et al.</i> (2015); López <i>et al.</i> (2016); Manzano <i>et al.</i> (2015); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Silvério <i>et al.</i> (2017); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010)	6
Maiores danos para mulheres		0
Sem diferença de sexo	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Aiassa <i>et al.</i> (2019); Coster <i>et al.</i> (2008); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); Franco <i>et al.</i> (2016); Guimarães <i>et al.</i> (2010); How <i>et al.</i> (2014); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Khayat <i>et al.</i> (2013); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Perafán <i>et al.</i> (2018); Zailina <i>et al.</i> (2014)	13

Elaboração: os autores

Quanto aos grupos estudados, a maioria das pesquisas analisou e comparou os danos entre dois grupos, sendo trabalhadores rurais (com contato direto ao agrotóxico) e moradores rurais (sem contato direto ao agrotóxico) (Tabela 5). A Tabela 6 mostra a quantidade de danos no DNA em cada grupo analisado. Os resultados dos 19 artigos incluídos mostraram danos significativos no DNA. Os maiores danos foram encontrados em moradores da zona rural com contato direto ao agrotóxico (Tabela 6).

Tabela 5 – Divisão dos grupos de população analisados

		(continua)
Variáveis	Autores	Total de artigos
Moradores rurais (com contato e sem contato direto) e moradores urbanos	Coster <i>et al.</i> (2008); Franco <i>et al.</i> (2016); Khayat <i>et al.</i> (2013); Zailina <i>et al.</i> (2014)	4
Trabalhadores rurais (com contato direto) e moradores rurais (sem contato direto)	Doğanlar <i>et al.</i> (2018); Guimarães <i>et al.</i> (2010); Lebailly <i>et al.</i> (2015); López <i>et al.</i> (2016); Manzano <i>et al.</i> (2015); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010)	7

Tabela 5 – Divisão dos grupos de população analisados

		(conclusão)
Moradores rurais (não especificado grau de contato direto)	How <i>et al.</i> (2014); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Perafán <i>et al.</i> (2018)	4
Trabalhadores rurais (com contato direto)	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Aiassa <i>et al.</i> (2019); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Silvério <i>et al.</i> (2017)	4
Elaboração: os autores		

Tabela 6 – Quantidade de danos no DNA por grupo analisado

Variáveis	Autores	Total de artigos
Danos no DNA	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Aiassa <i>et al.</i> (2019); Coster <i>et al.</i> (2008); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); Franco <i>et al.</i> (2016); Guimarães <i>et al.</i> (2010); How <i>et al.</i> (2014); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Khayat <i>et al.</i> (2013); Lebailly <i>et al.</i> (2015); Manzano <i>et al.</i> (2015); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Perafán <i>et al.</i> (2018); Silvério <i>et al.</i> (2017); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010); Zailina <i>et al.</i> (2014)	19
Danos no DNA maiores em moradores da zona rural (sem contato direto)	How <i>et al.</i> (2014); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Zailina <i>et al.</i> (2014)	4
Danos no DNA maiores em moradores da zona rural (com contato direto)	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Aiassa <i>et al.</i> (2019); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Khayat <i>et al.</i> (2013); Lebailly <i>et al.</i> (2015); Manzano <i>et al.</i> (2015); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Silvério <i>et al.</i> (2017); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010)	10
Danos no DNA maiores em moradores da zona rural (sem diferença para contato ou sem contato direto)	Coster <i>et al.</i> (2008); Guimarães <i>et al.</i> (2010); López <i>et al.</i> (2016); Perafán <i>et al.</i> (2018)	4
Danos no DNA maiores em moradores da zona urbana		0
Sem diferença entre rural e urbana	Franco <i>et al.</i> (2016)	1
Elaboração: os autores		

A maioria dos artigos optou por analisar células sanguíneas. Apenas dois dos artigos incluídos usaram outros tipos de células. Conforme os resultados, nota-se que as amostras de sangue se mostraram mais confiáveis para análise das lesões no material genético (Tabela 7). Quanto aos fatores de influência, como tabaco, álcool, dieta e idade, a maioria dos artigos não evidenciou efeitos que fossem considerados significativos na contagem dos danos (Tabela 8).

Tabela 7 – Tipos de células analisadas para verificar danos no DNA

Variáveis	Autores	Total de artigos
Células de sangue	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Aiassa <i>et al.</i> (2019); Coster <i>et al.</i> (2008); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); Franco <i>et al.</i> (2016); Guimarães <i>et al.</i> (2010); How <i>et al.</i> (2014); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Khayat <i>et al.</i> (2013); Lebailly <i>et al.</i> (2015); Manzano <i>et al.</i> (2015); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Perafán <i>et al.</i> (2018); Silvério <i>et al.</i> (2017); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010); Zailina <i>et al.</i> (2014)	17
Outros tipos de células	How <i>et al.</i> (2014); López <i>et al.</i> (2016)	2

Elaboração: os autores

Tabela 8 – Efeitos de outros fatores de influência sobre o material genético

Variáveis	Autores	Total de artigos
Efeito significativo do consumo de tabaco, álcool, dieta e idade sobre o material genético	Aiassa <i>et al.</i> (2019); Franco <i>et al.</i> (2016); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Perafán <i>et al.</i> (2018)	4
Nenhum efeito significativo do consumo de tabaco, álcool, dieta e idade sobre o material genético	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Coster <i>et al.</i> (2008); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); How <i>et al.</i> (2014); Khayat <i>et al.</i> (2013); Lebailly <i>et al.</i> (2015); López <i>et al.</i> (2016); Manzano <i>et al.</i> (2015); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Oliveira <i>et al.</i> (2019); Silvério <i>et al.</i> (2017); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010); Zailina <i>et al.</i> (2014)	15

Elaboração: os autores

A Tabela 9 mostra as demais comorbidades que foram relatadas pela população amostral e, também, observadas nas amostras de células. Além dos danos no DNA, os pesquisadores apontaram uma série de problemas, como estresse oxidativo anormal, relatos de intoxicação aguda, acetilcolinesterase alterada, aparecimento de doenças crônicas e relatos de aborto. Essas comorbidades são indícios de exposição recente a agrotóxicos.

Tabela 9 – Demais comorbidades encontradas e relatadas pela população amostral

(continua)

Variáveis	Autores	Total de artigos
Estresse oxidativo	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Doğanlar <i>et al.</i> (2018); Manzano <i>et al.</i> (2015); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014); Silvério <i>et al.</i> (2017)	6
Alterações hematológicas	Ahmadi <i>et al.</i> (2018); Martínez <i>et al.</i> (2014); Nascimento <i>et al.</i> (2014)	3

Tabela 9 – Demais comorbidades encontradas e relatadas pela população amostral (conclusão)

Variáveis	Autores	Total de artigos
Doenças crônicas	Franco et al. (2016); Martínez et al. (2014); Silvério et al. (2017)	3
Indícios de intoxicação	Aiassa et al. (2019); Doğanlar et al. (2018); How et al. (2014); Kaur; Bhardwaj; Arora (2017); Lebailly et al. (2015); Manzano et al. (2015); Perafán et al. (2018)	7
Acetilcolinesterase alterada	Coster et al. (2008); Franco et al. (2016); How et al. (2014); Manzano et al. (2015); Martínez et al. (2014); Perafán et al. (2018); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010)	6
Relato de intoxicação diagnosticada	Coster et al. (2008); Lebailly et al. (2015); Simoniello; Kleinsorge; Carvallo (2010)	3
Aborto (esposas dos trabalhadores rurais)	López et al. (2016)	1

Elaboração: os autores

Na base PubMed Central (PMC) foram encontrados 20 artigos e, a partir da análise dos critérios de inclusão, foram mantidos dois.

Na cidade de Jiroft, no sudeste do Irã, foi avaliado se a exposição contínua a misturas de pesticidas em trabalhadores rurais de determinadas áreas que possuem agricultura intensiva, poderia levar a alterações nos biomarcadores do estresse oxidativo e da genotoxicidade. Os autores constataram que os parâmetros de genotoxicidade, ensaio do DNA cometa e micronúcleo, foram significativamente altos nos casos expostos. Os resultados mostraram que a exposição ocupacional a uma mistura de pesticidas pode induzir hematotoxicidade, estresse oxidativo e genotoxicidade em trabalhadores de estufas (AHMADI et al., 2018).

Outro estudo também evidenciou danos ao DNA a partir do ensaio do DNA cometa. O mesmo teve como objetivo determinar concentrações de arsênio (As) e cádmio (Cd), metais pesados importantes na composição dos pesticidas, no sangue e urina de moradores, da área rural e urbana, que consumiam água potável dos rios Langat e Sempeneh, na Malásia, nas cidades de Cheras e Batu Kurau. Foram avaliados 50 voluntários como amostra em cada cidade, 25 da zona rural e 25 da urbana, perfazendo cem participantes. Mediante uma análise da água dos rios, em locais da zona urbana e da zona rural das duas cidades, foi concluído que os níveis de arsênio (As) e cádmio (Cd) na água foram significativamente maiores nos locais da comunidade rural das duas cidades, com correlações significativas entre danos no sangue e no DNA em moradores da comunidade rural. Ou seja, o estudo permite afirmar que quanto maior o nível de arsênio (As) e cádmio (Cd) na água maior era a quantidade de danos no material genético da população que consumia daquela água (ZAILINA et al., 2014).

Os dois estudos concluíram que os participantes da população rural tinham mais lesões no material genético quando comparados aos participantes da área urbana. Os autores sugerem que os níveis de danos nos moradores rurais podem ter sido influenciados por anos de residência e trabalho nas áreas rurais. É possível concluir, então, que os agrotóxicos possuem forte capacidade genotóxica e causam anomalias no DNA.

Na base Web of Science foram identificados cinco artigos. Destes, apenas dois foram selecionados para integrar a narrativa. Os artigos excluídos não se enquadravam nos critérios de inclusão. Dois deles fizeram testes em animais e um estava fora da linha de tempo determinada.

No Estado de Guerrero, no México, foi realizada a avaliação do efeito genotóxico de pesticidas em trabalhadores rurais expostos ocupacionalmente. Foi utilizado o teste do cometa e o de micronúcleos

para a avaliação de danos. Participaram 111 trabalhadores agrícolas de 3 comunidades rurais e 60 indivíduos não expostos para grupo controle que residiam na zona urbana. Todos eram do sexo masculino. Nenhum efeito significativo sobre o material genético foi observado como resultado do consumo de tabaco, álcool, dieta e idade, como citado em outros artigos. Foi identificado, porém, um nível maior de danos ao DNA em indivíduos que têm contato com pesticidas em relação aos não expostos. Embora o principal objetivo deste estudo não tenha sido o aborto espontâneo, é importante mencionar que houve relato da ocorrência de abortos em algumas esposas de indivíduos que trabalham com agroquímicos, e os autores relacionam o número de abortos como resultado provável da contaminação por pesticidas. Em outras palavras, quando o marido volta para casa, após ser exposto a estas substâncias, ele traz restos de compostos tóxicos que podem ter entrado em contato com a esposa grávida (LÓPEZ *et al.*, 2016).

Outra pesquisa levantou o efeito biológico da exposição a agrotóxicos no genoma de trabalhadores rurais. Foram incluídos 41 trabalhadores agrícolas e 32 indivíduos moradores da zona urbana (grupo controle) de municípios de Goiás que não tinham contato direto com agrotóxicos. Para o ensaio do DNA cometa avaliaram o sangue periférico, e para o teste do micronúcleo foram utilizadas amostras de células do epitélio bucal. Ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos exposto e controle, o que demonstra que os trabalhadores rurais sofreram mais danos genômicos e que estes danos do material genético podem estar relacionados com índices de autismo daquelas regiões, embora não tenha sido possível esta confirmação. O arraste da cauda do cometa na população exposta foi classificada em níveis de 3 a 4, enquanto na população controle de 1 a 2 (KHAYAT *et al.*, 2013).

Na Base Scopus foram encontrados dez artigos com os descritores selecionados. Após as análises destes dez artigos, quatro foram incluídos na narrativa.

Alguns estudos apresentaram objetivos e metodologias semelhantes. Todos usaram biomarcadores sensíveis a alterações genéticas para avaliar os danos no DNA causados pela exposição de pesticida. As pesquisas utilizaram entre 90 e 140 indivíduos de amostra, incluindo expostos e controles, e o ensaio DNA cometa para a análise de danos. O ensaio cometa identificou que os residentes da área agrícola tiveram uma concentração significativamente maior de lesões no material genético quando comparados com os da área controle. O nível de dano foi avaliado por meio do arraste da cauda do cometa, considerado o padrão de zero a quatro. Oliveira *et al.* (2019) também mostraram que durante o período de uso intensivo (janeiro e fevereiro) há uma maior atividade de lise celular e danos ao DNA, o que pode ser relacionado com o nível de agrotóxicos no sangue. Faz-se destaque ao trabalho de Silvério *et al.* (2017), o qual demonstrou que os dados da avaliação clínica dos trabalhadores rurais também indicaram alterações nos sistemas nervoso central, respiratório e auditivo (DOĞANLAR *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2019; SILVÉRIO *et al.*, 2017).

Também foi investigada a possível associação entre indivíduos com depressão, nível de acetilcolinesterase sanguínea e efeito genotóxico no material genético em crianças moradoras em fazendas rurais. Somente crianças clinicamente aptas foram recrutadas, totalizando 95 crianças de 9 a 11 anos. Foi usado o ensaio do cometa, exame da acetilcolinesterase eritrocitária e teste do micronúcleo. Os resultados do ensaio de micronúcleos e do cometa mostraram número significativo de lesões no material genético e aumento na quebra de cromossomos e na quebra de fitas de DNA. Um nível reduzido de acetilcolinesterase no sangue foi observado, o que pode estar associado com a exposição a pesticidas organofosforados. Esses resultados finais de genotoxicidade sugerem que as células das crianças da fazenda sofrem danos precoces no DNA que podem levar à proliferação descontrolada de células defeituosas durante a vida adulta. Assim, crianças de fazenda, que crescem perto de terras agrícolas tratadas com pesticidas, têm maior probabilidade de desenvolver câncer e transtornos neurológicos do que crianças com exposição mínima ou nula a pesticidas. A ligação entre a depressão e o uso de agrotóxicos, porém, não foi confirmada (HOW *et al.*, 2014).

Na base Lilacs foi encontrado e incluído apenas um artigo. O texto avaliou trabalhadores de propriedades de frutas e hortaliças expostos a pesticidas. Os participantes foram caracterizados por indivíduos expostos (zona rural com exposição direta) e indivíduos não expostos (controles da zona rural sem exposição direta). A avaliação foi por meio de biomarcadores, como a acetilcolinesterase, peroxidação lipídica e índices de danos no DNA. Nos grupos expostos todos os biomarcadores estavam com alterações significativas. Observou-se que, em relação ao ensaio do cometa, um aumento significativo de danos ao DNA, medido pelo tamanho da cauda de arraste do cometa e nenhum arraste, foi caracterizado com nível menor que 3. Foram identificados danos em alguns genes relacionados à doença de Alzheimer, o que pode concluir a ligação direta do aparecimento desta doença com a

exposição a agrotóxicos. Também, como concluído em estudos anteriores, idade, sexo, tabagismo e consumo de álcool não demonstram interferência significativa entre os grupos (SIMONIELLO; KLEINSORGE; CARVALLO, 2010).

Na base SpringerLink foram encontrados 120 artigos de livre-acesso que tinham relação com os descritores. Após a análise dos critérios de inclusão, dez foram escolhidos para integrar a narrativa.

Os artigos investigaram se a exposição a agrotóxicos pode constituir um fator de dano genético. Para a determinação de lesões no DNA e genotoxicidade, foram realizadas análises do ensaio do DNA cometa. Os participantes dos estudos relataram que, no momento da utilização dos pesticidas, sofreram dores de cabeça, irritação nos olhos ou lacrimejamento e, depois da aplicação, crises de alergias respiratórias e/ou reações cutâneas e problemas digestivos (dor de estômago, gastrite), indicativos de possível intoxicação. Além disso, afirmaram que tiveram intoxicação aguda diagnosticada pelo menos uma vez por ano. Quanto aos danos no DNA, o ensaio cometa mostrou nível de danos significativos nas células. Nenhum participante foi categorizado com nível menor que células com danos leves (nível 2). Os estudos também mostraram que não houve interferências, entre os grupos, nos fatores de idade, dieta e hábitos de vida em geral (AIASSA *et al.*, 2019; COSTER *et al.*, 2008; FRANCO *et al.*, 2016; LEBAILLY *et al.*, 2015; MANZANO *et al.* 2015; PERAFÁN *et al.*, 2018).

Aiassa *et al.* (2019) relacionaram, por intermédio da aplicação de questionário com perguntas de informação pessoal dos participantes e o ensaio cometa, que a maioria dos indivíduos da amostra que manuseia agrotóxicos a mais de oito anos (independendo da sua idade) apresentou células altamente danificadas. Kaur, Bhardwaj e Arora (2017) também levantaram a questão de que muitos destes participantes sofrem constantemente com intoxicações agudas, e que os acúmulos, durante anos, destas intoxicações, podem resultar em problemas crônicos.

Guimarães *et al.* (2010) determinaram a genotoxicidade e risco de carcinogênese induzida pela exposição natural ao urânio e ao radônio nas populações de três cidades do Estado do Pará: Monte Alegre, Prainha e Alenquer. Foi usado o ensaio do DNA cometa em linfócitos eritrocitários para avaliar as lesões no material genético em 80 participantes que viviam nas zonas rurais, não necessariamente trabalhadores em contato direto com urânio e radônio, e 40 participantes controles que residem próximos às áreas rurais. Este estudo mostrou-se um tanto contraditório, uma vez que foi o único que não identificou efeito de genotoxicidade do radônio e urânio entre o grupo controle e expostos. Quanto aos danos no DNA, todos foram considerados dentro do padrão, com arraste de cauda de 1 a 3, ou seja, o máximo de danos encontrados estava na faixa de poucos danos ou “clássico cometa”. Alguns problemas deste estudo podem ser atribuídos à proximidade dos dois grupos de estudo (expostos e controles).

Outras pesquisas analisaram a genotoxicidade e os efeitos hematológicos em crianças expostas ambientalmente a pesticidas. Os danos no DNA foram avaliados com o uso do teste do ensaio cometa. Os resultados demonstraram que crianças expostas ambientalmente a agrotóxicos na área rural têm nível de danos significativos no material genético, evidenciado pelo tamanho da cauda do cometa e o número de células, e que podem estar relacionados com disfunção renal precoce, alterações hematológicas, além de danos aos lipídios e proteínas (MARTÍNEZ *et al.*, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2014).

DISCUSSÃO

A narrativa foi desenvolvida com 19 artigos que respondiam à questão norteadora, sendo PubMed Central = 2; Web of Science = 2; Scopus = 4; Springer = 10; Lilacs = 1. A partir da seleção dos descritores, os itens de inclusão foram temática, metodologia (foram analisados apenas artigos que aplicavam o ensaio do DNA cometa), linha de tempo determinada (2008 a 2019) e estudos originais.

Diante dos dados desta pesquisa, observa-se que o estudo sobre a relação de danos no DNA e exposição a pesticidas é um tema relevante, alvo das mais diversas pesquisas nos últimos anos, e, ainda, tais problemas não estão bem-definidos. Este enigma é o que move pesquisadores a estudar esta problemática.

Todos os estudos utilizaram o ensaio do DNA cometa para a identificação de danos ao DNA. Este teste também é conhecido por eletroforese de células únicas, mais utilizado para avaliação de danos genéticos. O ensaio cometa tem se mostrado um método muito sensível para a detecção de danos ao genoma, induzidos por diferentes agentes genotóxicos, como metais pesados e pesticidas. Na maioria dos trabalhos, que utilizou o ensaio do DNA cometa, os autores relatam que fatores como tabagismo, alcoolismo, dieta e estilo de vida em geral, não criam interferências significativas aos danos do DNA.

O teste mostrou-se efetivo em todos os artigos e fornece informações valiosas sobre características do material genético e suas respostas a fatores externos. Estas informações podem ser relevantes no diagnóstico, prognóstico e entendimento de muitas doenças crônicas (SILVÉRIO *et al.*, 2017).

Existem vários fatores que podem levar à ocorrência de mutações no material genético. Esses podem ser divididos em endógenos e exógenos. Enquanto os endógenos são causados principalmente pelas espécies reativas de oxigênio (ERO), os exógenos incluem exposição a raios UV, uso de cigarro e álcool, contato com alimentos e ar contaminados, além de exposição à radiação, agentes tumorais e pesticidas (COSTER *et al.*, 2008; MANZANO *et al.*, 2015). A genotoxicidade está entre os mais sérios danos ao DNA causados pelos agrotóxicos. Os agentes genotóxicos interagem quimicamente com o material genético e causam alterações. Se esta lesão no DNA for fixada, provoca mutações hereditárias que podem se perpetuar nas células filhas, gerando efeito mutagênico de geração em geração e que pode comprometer todo o futuro da humanidade (SILVÉRIO *et al.*, 2017). Estes genes danificados que são herdados também podem estar relacionados a malformações congênitas e abortos espontâneos (HOW *et al.*, 2014; LÓPEZ *et al.*, 2016).

Também é importante ressaltar que danos no DNA que não são corrigidos levam ao acúmulo de desenvolvimento de células comprometidas, e este fator pode resultar em problemas crônicos, que só vão aparecer ao longo dos anos, e isto pode explicar o motivo de muitos antigos trabalhadores rurais terem o aparecimento de doenças na velhice (HOW *et al.*, 2014).

Destaca-se, nesta narrativa, um estudo que fez um levantamento e mostrou a prevalência de câncer nos participantes da pesquisa, principalmente no sexo masculino. Dos participantes, 80% dos masculinos já sofreram ou sofriam de algum tipo de câncer, fato este que pode ser relacionado com o maior tempo de exposição aos agrotóxicos (LEBAILLY *et al.*, 2015). Outros artigos expuseram que os participantes já tiveram o diagnóstico de intoxicações agudas ao menos uma vez ao ano. Os participantes também relataram sentir sintomas de intoxicação agudas antes e depois da preparação e utilização dos agrotóxicos, mas que nunca dão importância ou procuram atendimento médico. Este fato pode levantar a questão de que os moradores rurais sofrem constantemente de intoxicações agudas que não são relatadas e, ainda, continuam expostos aos respectivos produtos. Ao longo dos anos o acúmulo de intoxicações agudas resulta em distúrbios crônicos, como o desenvolvimento de câncer, doenças neurológicas, entre outras. Esta situação pode estar relacionada com o aumento da ocorrência de câncer e malformações na população brasileira nos últimos três anos, principalmente na área rural (SIMONIELLO; KLEINSORGE; CARVALLO, 2010; AIASSA *et al.*, 2014; LEBAILLY *et al.*, 2015; KAUR; BHARDWAJ; ARORA, 2017).

Apesar de a grande maioria das publicações não fazerem diferenças de lesões para ambos os sexos, chama-se a atenção que seis artigos evidenciaram, em seus resultados, um número maior de lesões genéticas para os homens (SIMONIELLO; KLEINSORGE; CARVALLO, 2010; LEBAILLY *et al.*, 2015; MANZANO *et al.*, 2015; LÓPEZ *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2019). Novamente isto pode estar relacionado ao fato de que o homem ainda é majoritário no trabalho de campo, tendo um maior contato direto com agrotóxicos.

A maioria dos estudos usou adultos como amostra de análise, e isto pode estar relacionado ao tempo e nível de exposição, os quais, por consequência, poderão ter mais tempo expostos e também maior número de danos (KHAYAT *et al.*, 2013; ZAILINA *et al.*, 2014; LÓPEZ *et al.*, 2016; AHMADI *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Além disso, os pesticidas podem danificar alguns genes específicos. O estudo de Zailina *et al.* (2014) identificou danos no Gene CCL. Este gene CCL codifica a proteína CCL3, que é inflamatória de macrófagos, e níveis aumentados de CCL3 no sangue em pacientes expostos a pesticidas indicam possível inflamação e podem induzir hematotoxicidade nas células sanguíneas.

Os resultados dos artigos mostram que a exposição a pesticidas pode causar danos no material genético e representa risco potencial à saúde de moradores rurais brasileiros que são expostos constantemente a agrotóxicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa na área de toxicologia genética aplicada à saúde pública tem grande significado social, pois permite o reconhecimento precoce de efeitos cancerígenos e mutagênicos em indivíduos expostos a agentes genotóxicos, como os pesticidas. Embora os resultados relatados sirvam para descrever riscos e impactos ao DNA e à saúde dos moradores rurais expostos a agrotóxicos, existem algumas limitações a serem consideradas para o resultado final, como o tipo de alimento, a suscetibilidade genética e os

hábitos da vida cotidiana. Esta narrativa mostra que existem evidências na literatura de risco genético associado à exposição ao uso intensivo de pesticidas. Essa análise pode oferecer auxílio às evidências fornecidas e é indicativa de que pesquisas futuras devem ser orientadas. Além disso, mostra a necessidade de uma avaliação mais aprofundada de populações vulneráveis e a importância para abordar e superar o risco potencial de genotoxicidade induzida por pesticidas.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Novo Marco Regulatório para a Avaliação Toxicológica de Agrotóxicos**. Brasília: Anvisa, 2019.
- AHMADI, N.; MANDEGARY, A.; JAMSHIDZADEH, A.; SARDOO, M. M.; SALARI, E.; POURGHOLI, L. Hematological abnormality, oxidative stress, and genotoxicity induction in the greenhouse pesticide sprayers; investigating the role of NQO1 gene polymorphism. **Toxics**, v. 6, n. 13, p. 2-15, 2018. <https://doi.org/10.3390/toxics6010013>
- AIASSA, D. E.; MANAS, F. J.; GENTILE, N. E.; BOSCH, B.; SALINERO, M. C.; GORLA, N. B. M. Evaluation of genetic damage in pesticides applicators from the province of Córdoba, Argentina. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 20, p. 20.981-20.988, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05344-2>
- ALVES, C. V. L.; ALBUQUERQUE, G. S. C.; Agrochemicals and their impacts on human and environmental health. **Saúde em Debate**, v. 42, n. 117, p. 518-534, 2018. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811714>
- BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília, 11 de julho de 1989; 168º da Independência e 101º da República.
- CIOCCARI, D.; PERSICHETTI, S. Agrarian Brazil: Conservatism and Right on the Ruralist Bench. **Em Tese**, Florianópolis, v. 17, n. 1, p. 7-32, 2020. <https://doi.org/10.5007/1806-5023.2020v17n1p7>
- CORCINO, C. O.; TALES, R. B. A.; ALMEIDA, J. R. G. S.; LIRANI, L. D. S.; ARAÚJO, C. R. M.; GONSALVEZ, A. A.; MAIA, G. L. A. Evaluation of the effect of pesticide use on the health of rural workers in irrigated fruit farming. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 8, p. 3.117-3.128, 2019. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.14422017>
- COSTER, S.; KOPPEN, G.; BRACKE, M.; SCHROIJEN, C.; DEN HOND, E.; NELEN, V., *et al.* Pollutant effects on genotoxic parameters and tumor-associated protein levels in adults: a cross sectional study. **Environmental Health Perspectives**, v. 7, n. 26, p. 1-19, 2008. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-7-26>
- DOĞANLAR, Z. B.; DOĞANLAR, O.; TOZKIR, H.; GOKALP, F. D.; DOGAN, A.; YAMAC, F. *et al.* Nonoccupational Exposure of agricultural area residents to pesticides: pesticide accumulation and evaluation of genotoxicity. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 75, n. 4, p. 530-544, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00244-018-0545-7>
- FRANCO, F. C.; ALVES, A. A.; GODOY, F. R.; AVELAR, J. B.; RODRIGUES, D.D.; PEDROSO, T. M. *et al.* Evaluating genotoxic risks in Brazilian public health agents occupationally exposed to pesticides: a multi-biomarker approach. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 19, p. 19.723-19.734, 2016. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7179-y>
- GUIMARÃES, A. C.; ANTUNES, L. M.; RIBEIRO, H. F.; SANTOS, A. K.; CARDOSO, P. C.; LIMA, P. L. *et al.* Cytogenetic biomonitoring of inhabitants of a large uranium mineralization area: the municipalities of Monte Alegre, Prainha, and Alenquer, in the State of Pará, Brazil. **Cell Biology and Toxicology**, v. 26, n. 5, p. 403-419, 2010. <https://doi.org/10.1007/s10565-010-9152-8>
- HESS, C. S. **Ensaios sobre poluição e doenças no Brasil**. 1. ed. São Paulo: Editora Outras Expressões, 2018. p. 125-145. V. 1.
- HOW, V.; HASHIM, Z.; ISMAIL, P.; SAID, M. D. S.; OMAR, D.; TAMRIN, S. B. M. Exploring cancer development in adulthood: cholinesterase depression and genotoxic effect from chronic exposure to

- organophosphate pesticides among rural farm children. **Journal of Agromedicine**, v. 19, n. 1, p. 35-43, 2014. <https://doi.org/10.1080/1059924X.2013.866917>
- KAUR, T.; BHARDWAJ, R.; ARORA, S. Evaluating groundwater for its probable mutagenicity and genotoxicity using in vitro bioanalytical tools. **Exposure and Health**, v. 11, p. 21-31, 2017. <https://doi.org/10.1007/s12403-017-0263-9>
- KHAYAT, C. B.; COSTA, E. O.; GONÇALVES, M. W.; CRUZ, D. M. C.; CRUZ, A. S.; ARAÚJO, C. O. M.; BASTOS, R. P.; CRUZ, A. D.; SILVA, D. M. Assessment of DNA damage in Brazilian workers occupationally exposed to pesticides: a study from Central Brazil. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 20, n. 10, p. 7.334-7.340, 2013. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1747-1>
- KOZAK, J.; WEST, C. E.; WHITE, C.; NUNCES, J. A. C.; ANGELIS, K. J. Rapid repair of DNA double strand breaks in *Arabidopsis thaliana* is dependent on proteins involved in chromosome. **DNA Repair**, v. 8, n. 3, p. 413-419, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2008.11.012>
- LARA, S. S.; PIGNATI, W. A.; PIGNATTI, M. G.; LEÃO, L. H. C.; MACHADO, J. M. H. A. A agricultura do agronegócio e sua relação com a intoxicação aguda por agrotóxicos no Brasil. **Hygeia – Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 15, n. 32, p. 1-19, 2019. <https://doi.org/10.14393/Hygeia153246822>
- LEBAILLY, P.; MIREY, G.; HERIN, F.; LECLUSE, Y.; SALLES, B.; ROBINE, E. B. DNA damage in B and T lymphocytes of farmers during one pesticide spraying season. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 88, n. 7, p. 963-972, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1024-3>
- LÓPEZ, Y. C.; ARROYO, S. G.; PIETRINI, R. V.; CALDERÓN, M. E. S.; ARROYO, A. M. Biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticide mixtures in Guerrero state, Mexico, with comet assay and micronucleus test. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 23, p. 2.513-2.520, 2016. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5474-7>
- MANZANO, B. C.; ROBERTO, M. M.; HOSHINA, M. M.; MENEGÁRIO, A. A.; MORALES, M. M. A. Evaluation of the genotoxicity of waters impacted by domestic and industrial effluents of a highly industrialized region of São Paulo State, Brazil, by the comet assay in HTC cells. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 22, n. 2, p. 1.399-1.407, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3476-5>
- MARTÍNEZ, N. A. P.; ESQUIVEL, L. B.; YÁNEZ, L. C.; BARRIGA, F. M. D. Genotoxic and hematological effects in children exposed to a chemical mixture in a petrochemical area in Mexico. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 67, n. 1, p. 1-8, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00244-014-9999-4>
- MELLO, F. A.; FAGIANI, M. A. B.; SILVA, R. C. R.; NAI, G. A. Agrotóxicos: Impactos ao meio ambiente e saúde humana. **Saúde em Debate**, v. 11, n. 2, p. 37-44, 2019. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811714>
- MORIN, P. V.; STUMM, E. M. F. Transtornos mentais comuns em agricultores, relação com agrotóxicos, sintomas físicos e doenças preexistentes. **Psico**, v. 49, n. 2, p. 196-205, 2018. <https://doi.org/10.15448/1980-8623.2018.2.26814>
- NAKABEPPU, Y. Cellular levels of 8-Oxoguanine in either DNA or the nucleotide pool play pivotal roles in carcinogenesis and survival of cancer cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 7, p. 12.543-12.557, 2014. <https://doi.org/10.3390/ijms150712543>
- NASCIMENTO, S. N.; GOETHEL, G.; BAIERLE, M.; BARTH, A.; BRUCKER, N.; CHARÃO, M. F. *et al.* Environmental exposure and effects on health of children from a tobacco-producing region. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 3, p. 2.851-2.865, 2014. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8071-5>
- OLIVEIRA, A. F. B.; SOUZA, M. R.; BENEDETTI, D.; SCOTTI, A. S.; PIAZZA, L. A.; GARCIA, A. L. H. *et al.* Investigation of pesticide exposure by genotoxicological, biochemical, genetic polymorphic and in silico analysis. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 179, n. 15, p. 135-142, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.04.023>

- PERAFÁN, F. M.; SANTOLI, M. F.; LOPEZ, M. N.; CARBALLO, M. A. Assessment of the health status and risk of genotoxic and cytotoxic damage in Argentinian adolescents living near horticultural crops. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 6, p. 5.950-5.959, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0969-z>
- ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **ACTA-Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 1-2, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- SILVÉRIO, A. C. P.; MACHADO, S. C.; AZEVEDO, L.; NOGUEIRA, D. A.; CASTRO, M. M. G.; SIMÕES, J. S. *et al.* Assessment of exposure to pesticides in rural workers in southern of Minas Gerais, Brazil. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 55, p. 99-106, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.08.013>
- SIMONIELLO, M. F.; KLEINSORGE, E. C.; CARVALLO, M. A. Evaluación bioquímica de trabajadores rurales expuestos a pesticidas. **Revista de Medicina – Buenos Aires**, v. 70, n. 6, p. 489-498, 2010.
- SOUZA, P. S.; GORRI, A. P. Agrotóxicos no Brasil: uma visão relacional a partir da articulação Freire-CTS. **Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências**, v. 19, p. 399-422, 2019. <https://doi.org/10.28976/1984-2686rbpec2019u399422>
- VOLLMER, L. C.; TONDATO, M. P. Veneno ou defensivo? Uma análise do discurso acerca do projeto de lei que visa à mudança na regulamentação do uso de agrotóxicos no Brasil. **Comunicação & Inovação**, v. 21, n. 45, p. 165-183, 2020. <https://doi.org/10.13037/ci.vol21n45.6271>
- ZAILINA, H.; NAJIBAH, H.; AIEZZATI, A. N.; PRAVEENA, S. M.; PATIMAH, I. Comparison of the health implications on the use of As and Cd contaminated water supply between urban and rural communities. **BioMed Research International**, v. 2014, n. 4, p. 1-5, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/797603>