

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CERRO LARGO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE E TECNOLOGIAS
SUSTENTÁVEIS**

ADRIANI MARQUES DORNELES BORGES

**MICRONÚCLEO DA MUCOSA BUCAL COMO BIOMARCADOR PARA
IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS EM
DÍADES - MÃE/BEBÊ**

CERRO LARGO

2024

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Borges, Adriani Marques Dorneles
MICRONÚCLEO DA MUCOSA BUCAL COMO BIOMARCADOR PARA
IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS EM
DÍADES - MÃE/BEBÊ / Adriani Marques Dorneles Borges. --
2025.
47 f.

Orientadora: DRA Iara Denise Endruweit Battisti
Co-orientadora: DRA Liziara da Costa Cabrera
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ambiente e
Tecnologias Sustentáveis, Cerro Largo,RS, 2025.

1. SAÚDE HUMANA. 2. BIOMARCADOR DE EXPOSIÇÃO A
AGROTÓXICOS. 3. ANÁLISE DE MICRONÚCLEO DA MUCOSA BUCAL.
I. Battisti, Iara Denise Endruweit, orient. II. Cabrera,
Liziara da Costa, co-orient. III. Universidade Federal
da Fronteira Sul. IV. Título.

ADRIANI MARQUES DORNELES BORGES

**MICRONÚCLEO DA MUCOSA BUCAL COMO BIOMARCADOR PARA
IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS EM
DÍADES - MÃE/BEBÊ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambientes e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 06/11/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Iara Denise Endruweit Battisti – UFFS
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Liziara da Costa Cabrera – UFFS
Co-orientadora

Prof.^a Dr.^a Suzymeire Baroni – UFFS
Avaliador

Prof.^a Dr.^a Beatriz dos Santos Carvalho – UNIJUÍ
Avaliador

Dedico este trabalho ao meu esposo Davi, que não poupou esforços para que eu pudesse concluir meus estudos. A minha filha Louise por ser a minha força e determinação. E a toda a minha família pelo incentivo incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado força e persistência para concluir este trabalho com saúde. Agradeço a meu esposo e companheiro Davi Borges, por me incentivar a iniciar essa trajetória e por ser meu apoio emocional nas dificuldades, por ter me dado a nossa pequena Louise Sophia Dorneles Borges durante essa jornada acadêmica, o que apesar de aumentar a dificuldade e reduzir o tempo, multiplicou a determinação em concluir.

Também agradeço a minha família pelo apoio incondicional, em especial a meu pai Zilmar Dorneles por sempre me colocar em suas orações, a minha sogra Ivanilda Aparecida Borges, meu sogro Valmor Lopadela Borges e minhas cunhadas Adriana Borges Bertuli e Adrieli Cassia Borges, por não medirem esforços para que este trabalho fosse concluído, sem vocês isso tudo não seria possível.

Agradeço às minhas professoras orientadoras Iara Denise Endruweit Battisti e Liziara da Costa Cabrera pela insistência em concluir esse trabalho, apesar das mudanças na trajetória, sempre estiveram ao meu lado orientando cada passo e acreditando no meu potencial de chegar ao fim.

Agradeço em especial a professora Suzymeire Baroni, por ter me acompanhado desde a graduação, seu carinho, conselhos e ensinamentos me fizeram chegar até aqui. Também agradeço a Beatriz Dos Santos Carvalho pela parceria durante todo este trabalho. Agradeço a toda a equipe de pesquisa, as bolsistas e os técnicos, pelo trabalho duro nesta trajetória.

Agradeço a Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo, pela oportunidade de um ensino público e de qualidade com profissionais qualificados, preparados e dedicados com a docência. Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio, incentivo e oportunidade de dedicação exclusiva para com a pesquisa.

Agradeço aos secretários de saúde, enfermeiros e agentes pela parceria e auxílio nas coletas. E a todos aqueles que estiveram envolvidos em minha formação e jornada acadêmica, quero deixar a minha gratidão.

RESUMO

A população mundial tem crescido cada vez mais e com isso a necessidade acelerada de produção agrícola em grande escala, e com a alta produção veio o uso intensivo de agrotóxicos químicos sintéticos. Diversos estudos já têm relatado os efeitos dos agrotóxicos na saúde humana e, o uso de biomarcadores para identificar os riscos precoce da exposição a agrotóxicos, tem sido fundamental para a promoção da saúde. A comunidade mais afetada é a população agrícola, que vive cercada pelas lavouras e animais dos quais se utilizam de agrotóxicos. Sendo assim, o presente estudo teve por objetivo verificar a exposição e intoxicação por agrotóxicos de díades mãe-bebê do meio rural na região das Missões-RS, através de coleta de amostra de mucosa bucal da mãe e do bebê de 32 díades. As mães foram selecionadas a partir de critérios de inclusão. Foram analisadas 64 amostras de células de mucosa bucal das díades em forma de triplicata para a análise da presença de micronúcleo em 3.000 células da mãe e 1.000 do bebê, como também foi aplicado um instrumento de coleta de dados para verificar o estilo de vida, hábitos alimentares e possíveis fatores de exposição à agrotóxicos. Os resultados mostram uma associação não significativa entre os fatores de exposição e a presença de micronúcleo. Este resultado pode ser favorável às díades mediante as análises de micronúcleo. Esse é um estudo pioneiro na região, com base econômica agrícola, visto que é o primeiro que estuda exposição de díades aos agrotóxicos,

Palavras-chave: Biomarcadores, Saúde, Saúde Materno-infantil, Agroquímicos.

ABSTRACT

The world population has been growing more and more, and with it the accelerated need for large-scale agricultural production. However, with high production came the intensive use of synthetic chemical pesticides. Several studies have already reported the effects of pesticides on human health. The use of biomarkers to identify the early risks of exposure to pesticides has been fundamental for the formulation of health promotion. The most affected community is the agricultural population, which lives surrounded by crops and animals on which pesticides are used. Therefore, the present study aims to verify the exposure and poisoning by pesticides of mother-infant dyads in rural areas in the Missões region. through collection of oral mucosa samples from the mother and baby of 32 dyads. The selected mothers went through strict inclusion criteria. Sixty-six samples of buccal mucosa cells from the dyads were analyzed in triplicate to determine the presence of micronuclei in 3,000 cells from the mother and 1,000 from the baby. A questionnaire was also used as a data collection tool to assess lifestyle, eating habits, and possible factors that could be influencing possible exposure to pesticides. According to the statistical test, the p-value showed no significance between the association of the exposure factors from the questionnaire and the presence of micronuclei. This result may be favorable to the dyads through micronucleus analysis. Therefore, we can suggest that other tests should be performed based on breast milk and urine analyses to reduce confounding factors and identify whether or not there is possible exposure to pesticides among the dyads in this study. However, this is a pioneering study in the region, since there is no monitoring data in this modality.

Keywords: Biomarker, health, Maternal and child health, occupational exposure.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização das mães participantes do estudo, Região Missões, 2024.	32
Tabela 2 – Caracterização dos bebês participantes do estudo, Região Missões, 2024.	33
Tabela 3– Hábitos alimentares antes e durante a gestação/lactação das mães da região das Missões, RS, 2024.	34
Tabela 4– Medidas descritivas da frequência de micronúcleos nas células da mucosa bucal de mães bebês, comparando a primeira com a segunda coleta, Região Missões, 2024.	35
Tabela 5 – Fatores de exposição e alteração de micronúcleo (sim ou não) em mães e bebês na primeira coleta, Região das Missões, 2024.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARA	Ácido Araquidônico
ACHE	Acetilcolinesterase
DHA	Ácido Docosaheptaenóico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
CA	Aberrações Cromossômicas
CE	Ensaio Cometa
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
GC	Cromatografia Gasosa
GC-MS	Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massas
HCl 1M	Ácido Clorídrico
HMOS	Conjunto de estruturas de carboidratos
LC	Cromatografia Líquida
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas em Tandem
LLE	Líquido-líquido
MN	Micronúcleo
MO	Microscópio Óptico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OP	Organofosforados
QuEChERS	Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe
SCE	Troca de cromátides irmãs
SPE	Fase sólida extração
TEA	Transtorno do Espectro Autista
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
USDA	United States Department of Agriculture

SUMÁRIO

1	Introdução	12
2	Referencial Teórico	13
2.1	Uso dos Agrotóxicos no Brasil e efeito na saúde da população	13
2.1.2	Relação agrotóxico e saúde da criança	16
2.2	Biomarcadores para estudo de intoxicação por agrotóxico	17
2.2.1	Biomarcadores de Exposição a Agrotóxicos	19
2.2.2	Biomarcadores de Efeito	21
2.2.3	Biomarcadores de Suscetibilidade	22
2.3	Leite Materno como Biomarcador de Exposição Ambiental	23
2.4	Metabólitos de resíduos agrotóxicos na urina humana	25
2.5	Micronúcleo e anomalias nucleares em mucosa bucal	27
3	Artigo Científico	28
4	Considerações Finais	50
5	Referências	51

1 INTRODUÇÃO

Com o crescimento da população mundial a partir do século XX, houve a necessidade de aumentar a produção de alimentos, e com isso os pesticidas passaram a ser considerados indispensáveis para a alta demanda da produção agrícola (Tudi *et al.*, 2021). No entanto, com o crescimento da produção e comercialização da agricultura em escala global, atrelou-se também a dependência das indústrias químicas sintéticas que produzem fertilizantes, sementes e os pesticidas (Scorza; Beltramim L; Bombardi L, 2023). Pesticidas ou agrotóxicos consistem em uma ampla gama de produtos químicos destinados a matar insetos, plantas, fungos e roedores indesejados (Roberts e Karr, 2012).

O uso intensivo de pesticidas afeta a saúde e a segurança dos moradores da zona rural, que são os mais afetados pela exposição por estarem cercados pela produção agrícola e uso de agrotóxicos. Hilber *et al.*, (2024) afirmam que faltam dados de monitoramento referente à presença de pesticidas no solo, águas superficiais e subterrâneas, alimentos e em seres humanos. Skidmore; Sims; Gibbs, (2023) descrevem que apesar de já ter sido identificada a relação entre a exposição a pesticidas e carcinogênese, há poucas pesquisas em nível populacional sobre os efeitos da intensificação de pesticidas na saúde humana no Brasil.

Estudos demonstram que as crianças da zona rural são as mais vulneráveis e podem estar expostas através dos alimentos, da água, em casa ou no ambiente escolar. A exposição pré-natal, domésticas e ocupacionais (maternas e paternas) parecem ser os maiores riscos, para as causas de associações entre o uso parental de pesticidas, particularmente inseticidas, com leucemia linfocítica aguda e tumores cerebrais. Estudos em pares de mães e filhos (díades), para observar os riscos da exposição a agrotóxicos têm encontrado evidências entre a exposição pré-natal e pós-natal e o neurodesenvolvimento infantil (Roberts e Karr, 2012; Yang *et al.*, 2021; Wei *et al.*, 2023).

Os biomarcadores de amostras biológicas referente a exposição a agrotóxicos tem se mostrado eficiente na identificação e promoção da saúde humana. O estudo de Yildizdas *et al.*, (2019) detectou resíduos de agrotóxicos no leite materno em uma área agrícola na Turquia. Como também o estudo de Bravo; Garri; Grimalt, (2022) mostrou a ocorrência de metabólitos urinários de resíduos de agrotóxicos em uma amostra de trabalhadores rurais.

O ensaio de micronúcleo (micronúcleo) tem sido utilizado como um biomarcador de danos ao DNA, instabilidade cromossômica, risco de câncer e envelhecimento acelerado em estudos epidemiológicos (Dhillon *et al.*, 2021). Os micronúcleos são um marcador de estresse de replicação e instabilidade genômica, portanto quando há presença de micronúcleo em uma

célula, significa que ela está sofrendo danos ao DNA. Portanto, a partir da análise de micronúcleo posse se encontrar associação entre a exposição a agrotóxicos e o número de micronúcleos em células da mucosa bucal (Kisurina-Evgenieva; Sutiagina e Onishchenko, 2016; Takaki et al., 2024).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar presença de micronúcleo em células da mucosa bucal para identificação e avaliação de exposição a agrotóxicos de díades mãe-bebê do meio rural da região das Missões - RS.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar os fatores de exposição aos agrotóxicos em díades mãe-bebê.
- Verificar a presença de micronúcleo nas células da mucosa bucal em díades mãe-bebê.
- Verificar a associação entre fatores de exposição e presença de micronúcleo nas células da mucosa bucal em díades mãe-bebê.

1.2 JUSTIFICATIVA

Atualmente não existem grupos na população humana que esteja completamente livre da exposição a pesticidas pois ela pode ocorrer por diferentes rotas, não apenas através da agricultura (Kim *et al.*, 2017). Já existem diversos estudos que documentam os altos níveis de exposição a pesticidas entre trabalhadores rurais do sexo masculino, no entanto, poucos examinam as exposições de mulheres do meio rural (Hyland *et al.*, 2023). Já existem estudos na Região das Missões com trabalhadores rurais do sexo masculino e os efeitos dos agrotóxicos na saúde, mas ainda precisa avançar estudos que abordam a exposição de mãe e bebê/criança na população rural. Sendo assim, este é o primeiro estudo realizado com díades, exclusivamente no meio rural, para verificar associação da exposição a agrotóxicos e avaliar esses compostos em mães lactantes e seus bebês, na região das Missões-RS.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O Referencial teórico está dividido em cinco sessões, primeiramente abordando o uso dos agrotóxicos no Brasil e o efeito na saúde da população. Na próxima sessão são abordados os diferentes biomarcadores para estudo de intoxicação por agrotóxico. Na sequência, o leite materno é descrito como biomarcador de exposição. Após, são abordados os metabólitos de resíduos agrotóxicos na urina humana. E, por fim, os biomarcadores de análise de micronúcleo e anomalias nucleares em mucosa bucal.

2.1 Uso dos agrotóxicos no Brasil e efeito na saúde da população

Com o crescimento da população mundial, foi necessária uma busca pelo aumento da produtividade rural na produção de alimentos, para isso, buscou-se novas tecnologias, inserindo-se o uso de agrotóxicos sintéticos, que são amplamente utilizados por agricultores pela alta qualidade e rendimento na produção agrícola (Yarpuz, 2018). Os pesticidas trouxeram conveniência à agricultura (Yue *et al.*, 2024) e atualmente, sabe-se que são essenciais para garantir os elevados rendimentos agrícolas necessários para abastecer a população mundial, porém cada vez mais a agricultura tem dependido da utilização de agrotóxicos, e o que se tem observado é que apenas 1% dos pesticidas aplicados atingem os organismos alvos, resultando em poluição ambiental, alterações climáticas e exposição de organismos não-alvo, prejudicando organismos terrestres, aquáticos e os seres humanos impactando a saúde humana através da contaminação ambiental e alimentar (Tudi *et al.*, 2021; Harmon *et al.*, 2024).

O Brasil é um dos maiores compradores de agrotóxicos do mundo e que ainda permite o uso de produtos químicos proibidos em outros países (Prado e Landowners, 2022). O Brasil possui uma grande produção agrícola favorecida pelas condições climáticas e pela quantidade e qualidade de terras disponíveis, sendo que atualmente é o segundo maior exportador de produtos agrícolas do mundo (Brovini *et al.*, 2021). A vasta geografia do Brasil, sua grande população e seus abundantes recursos naturais fazem dele um dos mais importantes produtores e exportadores agrícolas do mundo. Segundo o relatório de exportação da United States Department of Agriculture (USDA), no ano de 2022, o Brasil importou US\$13,3 bilhões em produtos agrícolas e exportou US\$139,7 bilhões (USDA, 2024). O principal motivo para o aumento do rendimento a cada ano é que cada vez mais os produtores têm investido em tecnologias, como sementes geneticamente modificadas e, no uso de produtos químicos e fertilizantes (USDA, 2022). Então para viabilizar a alta produtividade agrícola os agrotóxicos têm sido amplamente utilizados nas lavouras brasileiras devido à sua alta eficiência, o baixo

custo e legislação permissiva, fazendo com que o país seja um dos maiores consumidores mundiais de agrotóxicos (Gonçalves e Delabona, 2022; Brovini *et al.*, 2021).

Segundo Tkaczyk (2018) os agrotóxicos são um grupo de produtos químicos usados predominantemente na agricultura contra vetores transmissores de doenças, sendo que organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides sintéticos são os quatro principais pesticidas classificados com base na composição química. Esses compostos são divididos em subclasses específicas com base nas pragas-alvo, sendo que as classes primárias incluem pesticidas direcionados a insetos chamados de inseticidas, os que são utilizados no combate de ervas daninhas são chamados de herbicidas, aqueles que são usados para o combate de fungos e bolores são denominados fungicidas, os que são utilizados contra roedores são os rodenticidas, contra os ácaros são os acaricidas e, para secagem das folhas tem os chamados desfolhantes. Esses, ainda, podem ter subclasses próprias com base em produtos químicos diversos. Atualmente os organofosforados (OP) são os pesticidas mais utilizados no mundo, eles são altamente tóxicos para os seres humanos (Richardson *et al.*, 2019; Ahamad *et al.*, 2023).

O reconhecimento dos efeitos da exposição pode ajudar a identificar exposições agudas e implicações crônicas, pois tem surgido cada vez mais evidências sobre as implicações para a saúde, decorrentes da exposição aguda e crônica (Roberts e Car, 2012). De acordo com Kasiotis (2021), intoxicação atribuída ao uso de agrotóxicos tem sido cada vez mais investigada por metodologias analíticas de ponta confirmando a associação entre o uso de agrotóxicos por mais de 4 horas/dia por agricultores familiares, com sintomas agudos de intoxicação, bem como a presença de doenças crônicas pulmonares (da Silva *et al.*, 2022).

Estudos realizados nos estados brasileiros (Siqueira, 2006) e no exterior têm detectado a presença de agrotóxicos em amostras de sangue humano, leite materno, urina, entre outros biomarcadores, para resíduos de produtos químicos na população em geral. Assim, esses estudos têm apontado a possibilidade de ocorrência de anomalias congênitas, de câncer, de doenças mentais e de disfunções na reprodutividade humana, relacionados ao uso de agrotóxicos, demonstrando que os problemas de saúde decorrentes desses agroquímicos não se restringem ao trabalhador rural, destacando variabilidade de danos dos agrotóxicos sobre a saúde humana e sobre o meio ambiente (Siqueira, 2006).

Sabe-se que a exposição a organofosforados (OP), leva a inibição da enzima Acetilcolinesterase (ACHE), causando um acúmulo de acetilcolina, que causa sintomas como: diarreia, sudorese, vômitos, pupilas pequenas, tremores musculares, aumento da produção de saliva e lágrimas e confusão segundo descreve Tkaczyk (2018). O envenenamento agudo por pesticidas é responsável por até 300.000 mortes em todo o mundo a cada ano, a maioria das

mortes ocorre devido à exposição a organofosforados, organoclorados e fosfetos de alumínio resultando em toxicidade aguda (Goel e Aggarwal, 2007).

Hendges (2019) afirma que em uma região agrícola a área urbana também é afetada pela intoxicação por agrotóxicos em função das correntes de ar trazidas do campo e pelo consumo de alimentos contaminados, mas os agricultores e seus familiares são os mais afetados pois eles estão em contato direto com esses produtos, que podem causar intoxicação crônica e aguda em alguns casos, por pesticidas organofosforados, carbamatos e piretróides que são os inseticidas mais comuns e utilizados em todo o mundo atualmente (Iqbala *et al.*, 2020).

A Exposição ocorre especialmente devido à falta ou uso incorreto dos equipamentos de proteção individual (EPI), os agricultores e seus familiares são os mais afetados (Iqbala *et al.*, 2020). Para minimizar os efeitos dos agrotóxicos na saúde humana, os agricultores devem usar os equipamentos de proteção individual (EPI) adequados em todas as etapas do manuseio de agrotóxicos, segundo afirma Yarpuz-Bozdogan (2018). Porém, mesmo que o uso de EPI seja obrigatório durante o manuseio dos agrotóxicos, os agricultores fazem pouco uso do equipamento de segurança e na prática utilizam apenas uma camisa de manga longa, calças e chapéu, pois na maioria dos casos os agricultores afirmam não usar os EPI durante o manuseio de agrotóxicos devido às condições climáticas, e por não acreditar nos malefícios da exposição, o que os coloca em risco e por consequência também suas famílias (Sapbamrer e Thammachai, 2020).

Portanto, é necessário desenvolver cada vez mais programas de prevenção para reduzir os riscos dos agrotóxicos aos trabalhadores agrícolas e suas famílias (Blanco-Munõz e Lacasaña, 2011). A condição ocupacional afeta a saúde dos trabalhadores como afirma Filippi (2021) e para além deles, sua família, esposa e filhos que ficam indiretamente expostos aos agrotóxicos, sendo que, as crianças possuem maior suscetibilidade aos riscos associados à exposição, como o câncer infantil, leucemia, câncer cerebral e doença de Hodgkin (Mills e Zahm, 2001). As exposições pré-natais, domésticas e ocupacionais (maternas e paternas) potencializam os riscos de efeitos adversos no neurodesenvolvimento e no comportamento, sendo assim a exposição de crianças aos pesticidas deve ser limitada o máximo possível a fim de protegê-las (Roberts e Car, 2012).

2.1.2 Relação agrotóxico e saúde da criança

As crianças são particularmente vulneráveis à exposição a agrotóxicos devido a fatores de desenvolvimento, dieta e fisiologia (Finkler; Battisti; Anastácio, 2019). Barrett e Padula

(2019), afirmam que, exposições pré-natais a pesticidas e ingestão insuficiente de nutrientes maternos na gravidez estão associados a resultados adversos no desenvolvimento neurológico. Segundo Rodrigues e Neto (2020), exposições durante o período pré-natal e nos primeiros anos de vida a agrotóxicos podem acarretar danos ao sistema respiratório. Estudos como o de Giménez-Asensio *et al.*, (2023) observaram que a associação entre a exposição a pesticidas organofosforados e piretróides no período pré-natal, causam impacto no crescimento fetal, peso, comprimento, perímetro cefálico e prematuridade de recém-nascidos. Estudos de coorte prospectivos também relacionam a exposição precoce a organofosforados e pesticidas organoclorados com os possíveis danos à saúde (Roberts e Car, 2012), pois quando a mãe está exposta a essas substâncias, essas têm a propriedade de atravessar a placenta, tornando-se fatores de exposição ao bebê em desenvolvimento (Ventura-Miranda *et al.*, 2022).

Em 2008, os pesticidas foram a nona substância mais comum reportada aos centros de controle de intoxicações e aproximadamente 45% de todas as notificações de intoxicação por pesticidas foram para crianças (Roberts e Car, 2012). Segundo Fujiwara (2016) o rápido aumento da prevalência do transtorno do espectro autista (TEA) nos últimos anos, sugere que a exposição a produtos químicos pode acarretar TEA. Ehrenstein *et al.*, (2019) sugerem que os riscos aumentam com a exposição pré-natal a pesticidas ambientais num raio de 2 km da residência, quando comparado às mulheres da mesma região que residem além do raio de 2 km (não foram expostas).

Após a exposição a agrotóxicos, as substâncias químicas circulam na corrente sanguínea, sendo que aquelas com maior lipossolubilidade tendem a se concentrar nos tecidos de maior conteúdo gorduroso, como o tecido adiposo, cérebro e no leite humano (Corralo *et al.* 2016). Segundo Calefi (2005), os principais efeitos dos pesticidas sobre a saúde humana são sobre o sistema reprodutor e endócrino da lactante e da criança, como também no sistema nervoso e por consequência, alterações no desenvolvimento. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é o câncer infantil mais comum, seu pico de incidência é entre dois e cinco anos de idade e, ainda que a etiologia da LLA seja desconhecida, sua origem está associada a vários fatores como: suscetibilidade à doença, danos cromossômicos secundários, exposição a agentes físicos ou químicos, histórico familiar com câncer e o contato das mães com o agrotóxico durante a gravidez (Viana *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2021).

2.2 Biomarcadores para estudo de intoxicação por agrotóxico

Segundo Costa e Esteves (2024), o termo “biomarcador” é proveniente do termo grego “bio”, que significa vida, combinado com “marca”, do inglês antigo de “mearcer”, que significa “escritor, notário”, ou simplesmente “aquele que marca”. Este conceito já faz parte da pesquisa científica há décadas. O modelo de biomonitoramento foi publicado há mais de 30 anos, sendo que o principal objetivo do biomonitoramento humano é mapear, avaliar, medir e confirmar potenciais riscos à saúde humana, o biomonitoramento possui etapas químicas e biológicas em que analisa tecidos e fluidos corporais, metabólitos na urina, sangue, proteínas, DNA, estrutura ou função alterada de células, tumores ou outras doenças que são aplicadas a análises químicas e estatísticas a fim de levantar dados contundentes na área de monitoração da saúde (Vorkamp *et al.*, 2021; Sabbioni *et al.*, 2022).

Kapka-Skrzypczak *et al.* (2011) afirmam que o biomonitoramento humano proporciona uma forma eficiente de identificar e quantificar a exposição a substâncias tóxicas ao organismo humano, sendo assim ao longo dos últimos anos, a aplicação dos biomarcadores nos estudos de saúde ambiental tem crescido, aliados aos métodos estatísticos, geram importantes medidas para prevenção e remediação dos possíveis danos das substâncias tóxicas à saúde e ao ambiente (Babin *et al.*, 2023).

Mesmo com o avanço do biomonitoramento, ainda existem lacunas na literatura por isso é fundamental que se realizem mais estudos de coorte populacional para aumentar a sensibilidade e a precisão da avaliação da exposição a misturas químicas (Cavalier *et al.*, 2023), pois mesmo que já se tenha conhecimento de que os pesticidas são prejudiciais à saúde, estudos como o de Kim *et al.*, (2017), abordam sobre o impacto da exposição a pesticidas. Existe uma limitação de estudos que mostram os riscos de danos cromossômicos induzidos por exposição a agrotóxicos, a compreensão e os estudos dos efeitos desses compostos nos cromossomos usados como biomarcadores de efeito, e os impactos dos polimorfismos genéticos em agricultores como biomarcador de susceptibilidade ainda é pequeno (Aldana-Salazar *et al.*, 2024). Embora se tenha conhecimento de que as evidências existentes tenham suas limitações, as evidências existentes são suficientes para que sejam implementadas políticas e medidas regulamentares que limitem a exposição aos pesticidas aos seus impactos à saúde (Calvalier *et al.*, 2023).

Os biomarcadores de matrizes biológicas utilizados para as pesquisas relacionadas à saúde são diversos, eles são escolhidos de acordo com o que está sendo pesquisado. O biomonitoramento humano referente ao estudo da saúde e os agrotóxicos geralmente são realizados em matrizes biológicas como urina, cabelo, mecônio, sangue, leite materno, mucosa bucal, entre outras. Porém quando existe a possibilidade da utilização de matrizes menos invasivas para o monitoramento existe uma melhor aceitação da população pesquisada e com

isso permite a triagem de um bom número de indivíduos interessados em participar e disponibilizar amostras (Filippi *et al.*, 2024). O leite materno, por exemplo, é uma amostra biológica única e de fácil acesso, que possibilita observar os níveis de exposição ambiental tanto das mães lactantes ao longo do tempo, como também de seus bebês (Borges, *et al.*, 2023), sendo frequentemente utilizado na avaliação da exposição ambiental a contaminantes tóxicos de bebês amamentados (Kim *et al.*, 2015).

Outro exemplo de biomarcador também abordado por esse trabalho é a urina. O estudo de Al Saleh *et al.* (2019), utilizou a urina de 206 pares de mãe- bebês na avaliação da exposição ambiental multiquímica. Janos *et al.*, (2023), ressaltam que a coleta de amostras de urina é menos invasiva do que amostras de sangue, por exemplo, e com isso mais participantes permitem a coleta de amostra, possibilitando uma grande quantidade, utilizada para realizar mais de um tipo de análise pois é facilmente coletada pelos próprios participantes do estudo. Sendo assim, estudos como estes comprovam que a urina é uma amostra de fácil acesso e de grande valia no estudo de biomarcadores.

Outra amostra de fácil acesso e pouco invasiva é a coleta de mucosa bucal para a análise de Micronúcleo (micronúcleo) como no estudo de Lúcio *et al.* (2023), que utilizaram o teste de Micronúcleo como variável resposta para avaliar diferenças entre os grupos exposto e não-exposto a agrotóxicos, a fim de validar a instabilidade genética em agricultores que utilizaram agrotóxicos. Os autores observaram que os agricultores possuíam maior número de células basais e alterações citogenéticas, representadas por cromatina condensada e células cariolíticas do que o grupo não-exposto (Lúcio *et al.*, 2023).

O leite materno (Kim *et al.*, 2015), urina, Al Saleh *et al.* (2019) e coleta de mucosa bucal para a análise de micronúcleo (Lucio *et al.*, 2023), são alguns dos biomarcadores que podem ser utilizados nos estudos que relacionam os efeitos dos agrotóxicos à saúde, dentre outros que também podem ser utilizados para este fim.

2.2.1 Biomarcadores de Exposição a Agrotóxicos

Os biomarcadores são usados dependendo da finalidade do estudo e do tipo da exposição e podem ser classificados em três tipos: Biomarcadores de exposição, de efeito e de suscetibilidade; Biomarcadores de exposição estudam a distribuição de uma substância química ou seus metabólitos no organismo, ou seja, a dose interna da concentração; Como por exemplo a análise em amostras de leite, urina e sangue, que conseguem quantificar a concentração de agrotóxico na amostra. Os biomarcadores de efeito indicam alterações bioquímicas e fisiológicas que podem estar relacionadas com o desenvolvimento de uma doença; Como por

exemplo a análise de micronúcleo, que demonstra os efeitos primários ao DNA, mas não conseguem observar os resíduos de agrotóxicos na amostra. Os biomarcadores de suscetibilidade indicam os fatores que podem aumentar ou diminuir o risco de uma pessoa desenvolver uma resposta ao contato com agentes químicos ambientais; Os biomarcadores de suscetibilidade análise de forma mais profunda do que os outros biomarcadores já citados, pois ele analisa o genoma, a partir dos polimorfismos para analisar se a presença de agrotóxicos pode estar refletindo em alterações no DNA. Estes biomarcadores são instrumentos que possibilitam a identificação de substâncias tóxicas e condições adversas à saúde humana. (Amorim, 2003; Pivetta *et al.*, 2001; Zamora-Obando *et al.*, 2022).

A utilização extensiva de pesticidas e a exposição prolongada dos trabalhadores agrícolas a produtos químicos tornam a avaliação dos riscos cancerígenos e mutagênicos uma significativa preocupação de saúde pública (Aldana-Salazar *et al.*, 2024), pois cada vez mais a exposição a pesticidas tem sido associada a um aumento na incidência de doença de Alzheimer, doença de Parkinson, problemas de fertilidade e reprodução, maior incidência de linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo, sarcoma de tecidos moles, sarcoma pulmonar, câncer de pâncreas, estômago, fígado, bexiga e vesícula biliar (Kapka-Skrzypczak *et al.*, 2011). Com isso o biomonitoramento tem sido utilizado em diversas investigações, incluindo programas nacionais e estudos epidemiológicos, para explorar a ocorrência de biomarcadores de exposição a pesticidas na população em geral ou em grupos relevantes (Yusa *et al.*, 2015).

O estudo de Brewster; Hulka; Lavy (1992), há mais de trinta anos, ressaltava que era necessária uma expansão dos biomarcadores disponíveis que comprovassem a exposição a pesticidas e, então utilizados em protocolos de estudo, para que fornecessem evidências na avaliação da segurança dos pesticidas e na concepção de medidas apropriadas para minimizar exposições adversas. Atualmente o cenário alterou, como Filippi *et al.*, (2021) e Kumar e Sinha (2024) afirmam que, já existem um conjunto de biomarcadores que comprovam a exposição a pesticidas.

Por meio da categorização da população exposta a pesticidas e a utilização de biomarcadores eficazes para avaliar potenciais efeitos à saúde, os biomarcadores têm sido determinantes na identificação de grupos vulneráveis, como também para compreender a causalidade de diversas patologias e propor políticas de prevenção, o que tem sido particularmente importante em países onde as práticas agrícolas intensivas tiveram uma expansão explosiva nas últimas décadas (Filippi *et al.*, 2021). Sendo assim o biomonitoramento da exposição a pesticidas tornou-se uma preocupação devido aos potenciais efeitos à saúde humana (Kumar e Sinha, 2024).

Atualmente não existem grupos na população humana que estejam completamente não expostos aos pesticidas, enquanto a maioria das doenças são multicausais, o que acrescenta uma complexidade considerável às avaliações de saúde pública (Kim *et al.*, 2017). Os pesticidas produzem diferentes tipos de toxicidade, sendo que as exposições a esses compostos podem ser evidentes ou subagudas e os efeitos variam de toxicidade aguda a crônica (Roberts e Car, 2012).

Toxicidade aguda é quando uma dose elevada é inalada, ingerida ou entra em contato com a pele ou os olhos (Harmon *et al.*, 2024). Os perigos podem ser apresentados a curto prazo por meio da irritação da pele e dos olhos, dores de cabeça, tonturas e náuseas (Kim *et al.*, 2017). A toxicidade crônica é quando a exposição é prolongada ou recorrente, mesmo que a ingestão seja de baixas doses (Harmon *et al.*, 2024). Os impactos crônicos podem ocasionar doenças como asma, diabetes e câncer. Estes riscos variam devido a diferentes fatores, como por exemplo o período e o nível de exposição e qual o tipo de pesticida ao qual o indivíduo foi exposto, para então mensurar os níveis de toxicidade e persistência no organismo, como também deve ser levado em consideração as características ambientais das áreas afetadas (Kim *et al.*, 2017). Além disso, ainda existem outros tipos de toxicidade como por exemplo, a neurotoxicidade, a mutagenicidade, a carcinogenicidade, e teratogenicidade e a desregulação endócrina (Hamad *et al.*, 2024).

O principal alvo dos inseticidas organofosforados e carbamato é a acetilcolinesterase (AChE), pois eles causam toxicidade através da inibição da enzima (Fukuto, 1990). A acetilcolinesterase é uma enzima encontrada no sistema nervoso e no tecido muscular de humanos e outros organismos, ela é responsável por regular os níveis de acetilcolina e facilitar a transmissão de sinais nervosos, porém quando a enzima é inativada, isso leva ao acúmulo de acetilcolina e a hiperestimulação dos receptores nicotínicos e muscarínicos e por consequência a interrupção da neurotransmissão. Portanto, quando os pesticidas entram no corpo humano, eles se ligam ao sítio éster por meio de fosforilação e descarboxilação e eventualmente desligam esta enzima (Colovic *et al.*, 2013; Jayaraj *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2024). Pesticidas organoclorados persistentes, carbamatos, piretróides e triazinas eram amplamente utilizados antes dos pesticidas não persistentes contemporâneos se tornarem comumente usuais. Atualmente, os pesticidas clorados são na maior parte proibidos, mas ainda são motivos de preocupação devido à persistência no meio ambiente e nos tecidos humanos ao longo do tempo. Os pesticidas contemporâneos, foram desenvolvidos para ter uma tendência para não bioacumular e ser em grande parte metabolizados e excretados na urina logo após a exposição. Porém, devido ao uso intensivo de agrotóxicos, a população está continuamente exposta a eles,

o que pode ser confirmado pela sua detecção no sangue e na urina por meio de alguns de seus metabólitos (Filippi *et al.*, 2021).

Quanto a outros pesticidas ainda há falta de biomonitoramento. O biomonitoramento genotóxico, por exemplo é útil para avaliar o risco genético após a exposição ocupacional a misturas complexas de pesticidas, sendo que os estudos de genotoxicidade concentraram-se em micronúcleos (micronúcleo), ensaio cometa (CE), trocas de cromátides irmãs (SCE) e aberrações cromossômicas (CA) como biomarcadores adequados (Bolognesi 2003; Filippi, *et al.*, 2021). Segundo Hernandez (2009), a toxicidade crônica dos pesticidas pode ser afetada por diferenças genéticas nas enzimas que metabolizam os pesticidas, tais como, esterases e transferases. Esses polimorfismos tornam um indivíduo mais ou menos suscetível aos efeitos adversos dos pesticidas. Podendo ser considerados biomarcadores de suscetibilidade. Sendo assim o estudo de Lúcio *et al.*, (2023), observou que os participantes que foram expostos a agrotóxicos ficaram mais sensíveis aos danos genéticos e, portanto, mais suscetíveis às doenças decorrentes desses danos.

2.2.2 Biomarcadores de Efeito

Grande parte dos estudos que relacionam o uso de agrotóxicos com a saúde humana, investiga principalmente danos citotóxicos e genotóxicos, que são induzidos pela exposição a pesticidas. Por outro lado, existem menos estudos que investigam danos cromossômicos os quais são considerados biomarcadores de efeito, isto porque alguns estudos que avaliam danos cromossômicos por meio de métodos como troca de cromátides irmãs e micronúcleos relatam diferenças notáveis na frequência das alterações cromossômicas entre grupos expostos e não expostos. Porém outros estudos acabam por não observar nenhuma associação, o que diminui o interesse pela análise de danos cromossômicos (Aldana-Salazar *et al.*, 2024).

Lee e Choi (2020), revisaram a imunotoxicidade de agrotóxicos, pois sabe-se que por meio da ação toxicológica os pesticidas como atrazina, compostos organofosforados, carbamatos e piretróides podem inibir o crescimento dos leucócitos por meio de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e estresse do retículo endoplasmático, induzindo-os à apoptose. Os leucócitos são células importantes na defesa do organismo, por conseguinte, o estudo de Ventura-Miranda *et al.*, (2022) relacionou o aumento nos casos de asma, bronquite e tosse persistente em crianças, à exposição gestacional a pesticidas, como também, o estudo de Qi, Z. *et al.* (2022) que mostrou que a exposição aos piretróides durante a gravidez pode estar associada a efeitos deletérios no estado de desenvolvimento neurológico infantil.

Com isso, observa-se os efeitos adversos dos pesticidas na saúde humana, pois doenças respiratórias, distúrbios do sistema nervoso e asma, estão intimamente ligados a distúrbios imunológicos (Lee e Choi, 2020). A população rural representa uma população potencialmente vulnerável aos efeitos dos agrotóxicos, e tem sido associada a diversos tipos de câncer, danos ao DNA, estresse oxidativo, distúrbios metabólicos e da tireoide (Curl et al., 2020). As crianças do meio rural, são especialmente vulneráveis, pois a exposição pré-natal pode resultar em resultados adversos, como na ocorrência de câncer infantil e distúrbios neurocomportamentais, entre outros efeitos da exposição (Matysiak et al., 2016).

2.2.3 Biomarcadores de Suscetibilidade

As pessoas mais suscetíveis a intoxicações por agrotóxicos são os agricultores, pois têm contato direto com estes produtos químicos (Galvez *et al.*, 2021). O estudo de Teodoro et al 2019, demonstrou que os polimorfismos genéticos podem influenciar o dano oxidativo induzido por pesticidas, pois os pesticidas têm a capacidade de modular a funcionalidade das células do sistema imunológico (Teodoro *et al.*, 2019), afetando genes cruciais, envolvidos na regulação do ciclo celular, no metabolismo de medicamentos, no metabolismo de pesticidas e reparos do DNA (Aldana-Salazar *et al.*, 2024). Além disso, a resposta tóxica resultante da exposição a pesticidas varia entre organismos e indivíduos porque está ligada a fatores genéticos e fisiológicos, que são exclusivos de cada indivíduo, tais como idade, dieta, estado nutricional, equilíbrio hormonal e saúde em geral. Por isso que certos indivíduos podem ser mais suscetíveis ao estresse oxidativo induzido por pesticidas, aumentando assim os riscos à saúde devido à influência de polimorfismos genéticos (Teodoro *et al.*, 2019). Desta forma as diferenças interindividuais podem ser avaliadas através de biomarcadores de suscetibilidade (Aldana-Salazar *et al.*, 2024).

Os polimorfismos têm sido utilizados como biomarcadores para avaliar a suscetibilidade aos danos ao DNA, induzidos por pesticidas (Galvez *et al.*, 2021). Como no estudo de Singh *et al.*, (2011) que analisou os danos no DNA e sua associação com polimorfismos genéticos em trabalhadores expostos ocupacionalmente a pesticidas organofosforados para determinar os efeitos genotóxicos da exposição dos agricultores a pesticidas, e com isso demonstrar que a variação genética individual das enzimas metabolizadoras pode influenciar o metabolismo dos seus substratos (Singh *et al.*, 2011), principalmente pela inibição de enzimas, pois leva a uma interferência na sinalização nas sinapses colinérgicas do sistema nervoso central, formando radicais livres que desencadeiam o estresse oxidativo levando a danos oxidativos em

biomoléculas, quebras na cadeia de DNA, mutações no DNA e finalmente, câncer (Galvez *et al.*, 2021).

2.3 Leite Materno como Biomarcador de Exposição Ambiental

O aleitamento materno é uma das formas mais eficazes de garantir a saúde e a sobrevivência da criança (Al Saleh *et al.*, 2019), pois é “o resultado de milhões de anos de evolução, adaptado perfeitamente às necessidades do bebê” (Andreas; Kampmann; Mehring, 2015), sendo “considerado o alimento ideal para recém-nascidos”, devido a sua capacidade de fornecer uma nutrição completa, como também componentes de saúde bioativos (Lyons *et al.*, 2020). A amamentação possui benefícios tanto para o bebê quanto para a mãe, estes efeitos envolvem melhorias na proteção imunológica, no neurodesenvolvimento e na função gastrointestinal dos bebês, como também na saúde da mãe (Al Saleh *et al.*, 2019). No caso de bebês prematuros, o leite materno se torna primordial para o processo de maturação do seu sistema imunológico pouco desenvolvido e imaturo (Lewis *et al.*, 2017).

O leite materno é composto por nutrientes como água, carboidratos, proteínas, lipídios, vitaminas e minerais, componentes bioativos como imunoglobulinas, conjunto de estruturas de carboidratos (HMOS), glóbulos brancos, antimicrobianos, peptídeos, miRNAS e bactérias comensais como bifidobactéria, lactobacilos e estreptococos, formando assim uma fonte de benefícios para o bebê, fornecendo uma nutrição completa, melhora do sistema imunológico, do desenvolvimento, proteção contra patógenos, colonização intestinal e proteção contra as doenças gastrointestinais (Lyons *et al.*, 2020). Por isso, cada vez mais as empresas de fórmulas infantis têm tentado assemelhá-las ao leite materno, adicionando componentes bioativos para enriquecê-las (Ahern *et al.*, 2019).

O estudo de Lien *et al.*, (2018) revolucionou o desenvolvimento de fórmulas infantis atuais, demonstrando uma necessidade de adicionar, ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido araquidônico (ARA) presentes no leite materno, que são importantes no desenvolvimento cognitivo. Isto reforça a complexidade dele, pois até hoje estudos têm sido realizados para assemelhar a fórmula infantil ao leite humano. Porém ele continuará sendo “o regime de alimentação padrão-ouro” para bebês de 0 a 2 anos (Lyons *et al.*, 2020).

Apesar do leite materno, ser primordial para a alimentação dos bebês, ele pode conter poluentes ambientais (Kim *et al.*, 2015), pois no processo de síntese do leite, estes poluentes podem se associar a moléculas de gordura e passar pelas barreiras das células epiteliais

mamárias para o leite (Lyons *et al.*, 2020; Qi,S. *et al.*, 2022; Smoczynski, 2017). Cerca de 60% dos lipídios do leite materno vêm do tecido adiposo da mãe (Qi,S. *et al.*, 2022). Considerando que “os lipídios são os principais componentes do leite materno” (Smoczynski, 2017). Se a mãe for exposta a pesticidas organoclorados, que são contaminantes lipofílicos, eles podem se acumular nas moléculas de gordura do leite materno e passar para o bebê (Qi,S. *et al.*, 2022). Os nutrientes e elementos necessários para a síntese do leite materno, chegam às células epiteliais mamárias através do sistema sanguíneo e linfático das mães, a partir disso os nutrientes são secretados no leite por rotas de transporte altamente reguladas (Lyons *et al.*, 2020). Porém a produção de leite é um desafio para estas células epiteliais mamárias, pois para que o leite seja rico em nutrientes, elas precisam realizar uma absorção bem coordenada dos componentes, e nesse processo algumas substâncias tóxicas podem se ligar às moléculas de gordura como lipídios e ácidos graxos (Smoczynski, 2017).

Os bebês estão em fase de desenvolvimento e, portanto, estão entre os grupos populacionais mais suscetíveis a contaminações ambientais (Rovira *et al.*, 2022). Os poluentes do leite materno podem ter a capacidade de desregulação endócrina, neurotoxicidade e potencial para alterar a microbiota (Kim *et al.*, 2015). Porém a toxicidade dos desreguladores endócrinos depende de diversos fatores, sendo eles a interação com fatores biológicos, ambientais, comportamentais e o estilo de vida (Kim *et al.*, 2020). A presença de produtos químicos tóxicos, como metais e poluentes orgânicos persistentes no leite humano, aumentam os riscos potenciais para o desenvolvimento infantil e na saúde na fase adulta (Al Saleh *et al.*, 2019).

Sendo assim o leite materno é uma amostra de fácil acesso e de forte relevância no estudo da exposição a toxinas, pois ele é coletado de forma não invasiva (Kim *et al.*, 2015), já que a própria mãe pode realizar a coleta, o que deixa as participantes mais confortáveis e passíveis a participação. O monitoramento de contaminantes no leite materno além de fornecer informações sobre a possível exposição química atual de bebês amamentados, também fornece informações sobre a exposição atual e histórica de mães que amamentam (Rovira *et al.*, 2022). Sendo assim o leite materno é uma matriz de pesquisa para o biomonitoramento da exposição dos agrotóxicos à saúde humana, pois avalia a exposição direta ou indireta de díades com apenas uma amostra, pois os contaminantes do leite materno refletem a exposição de mãe-bebê (Niu *et al.*, 2021).

Estudos nacionais e internacionais têm utilizado o leite materno como um biomarcador para avaliar a exposição de mãe-bebê à agrotóxicos, como o estudo de Witczak; Pohorylo; Adel-Gawad, (2021) realizado na Polônia. Este avaliou a segurança infantil, associada à

ocorrência de pesticidas organoclorados desreguladores endócrinos no leite materno e suas alterações no período de lactação, observando que as concentrações mais altas de pesticidas, foram no primeiro mês de lactação e foram diminuindo ao longo dos meses. Este estudo também observou uma forte associação entre os níveis mais altos das concentrações de pesticidas encontrados no leite materno, com a dieta das mães lactantes. Outro estudo, Chen *et al.*, (2018) realizado na Taiwan, identificou uma associação entre os níveis de pesticidas no leite materno e seus efeitos na reprodução feminina, identificando uma correlação com hábitos alimentares e estilo de vida com os níveis de exposição a pesticidas mais elevados e as doenças de infertilidade das mulheres. Mironova *et al.*, (2023) realizaram um estudo no extremo oriente da Rússia, em que avaliaram os níveis de pesticidas no leite materno, porém encontraram níveis baixos de detecção de agrotóxicos dentro do limite esperado de ingestão tolerável. Al Antary *et al.*, (2021) na Jordânia, identificaram que 30% das 120 amostras tinham, presença de agrotóxicos, indicando níveis de contaminação. Sendo assim, a presença de pesticidas no leite materno é uma realidade que necessita ser cada vez mais reconhecida, para que medidas de prevenção sejam adotadas pela sociedade civil e governamental (Calefi, 2005).

2.4 Metabólitos de resíduos agrotóxicos na urina humana

Os metabólitos se formam a partir de um pesticida original que depois de absorvido pode ser quebrado ou transformado no corpo humano em vários metabólitos que possuem diferentes propriedades físico-químicas. Esses podem ser específicos quando resultam de um pesticida parental específico ou inespecíficos que são o produto de vários pesticidas originais (Fiserova *et al.*, 2021). Os níveis urinários de metabólitos de pesticidas são a consequência da intoxicação por agrotóxicos, que pode ocorrer pela inalação e contato, ou pela proximidade do local de residência com a atividade agrícola (Fernández *et al.*, 2020).

A urina humana, assim como amostras de leite materno, saliva e sangue, é um biomarcador eficiente e indicador da carga corporal de produtos químicos (Mercier *et al.*, 2022). Amostras pontuais de urina por ser menos invasiva são frequentemente usadas como ferramenta para avaliar a exposição agregada e cumulativa de pesticidas (Hyland *et al.*, 2021). As concentrações de metabólitos de agrotóxico podem ser encontradas tanto no sangue, quanto na urina, mas amostras de urina são preferenciais pois os níveis das concentrações de metabólitos na urina são geralmente mais altas do que no sangue (Fiserova *et al.*, 2021). O biomonitoramento, a partir das amostras de urina, tem se mostrado uma ferramenta importante para controlar o risco à saúde de pessoas expostas ocupacionalmente e não ocupacionalmente,

desenvolvendo procedimentos analíticos para analisar produtos químicos em biomatrizes de fácil acesso (Galo *et al.*, 2021).

Há diversos métodos para a detecção de metabólitos de resíduos de agrotóxicos na urina, os mais utilizados são cromatografia gasosa (GC) e cromatografia líquida (LC) combinado com diferentes detectores (Prapamontol *et al.*, 2014). Atualmente o LC-MS/MS utilizado por Sinha; Branda, (2018); Larose *et al.*, (2023); Wambua *et al.*, (2023) é o principal método analítico utilizado para monitorar pesticidas e seus metabólitos na urina, seguindo uma abordagem analítica específica que envolve o desenvolvimento de métodos direcionados com foco em um número limitado de analitos a aplicação de tratamentos de amostra, como diluição e extração (Kumar; Sinha; Vasudev, 2023). Os métodos de extração mais utilizados são líquido-líquido (LLE), Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe (QuEChERS), fase sólida Extração (SPE) e liofilização, o método de separação por cromatografia gasosa e espectrometria de massas GC-MS (Neves *et al.*, 2023).

O estudo de Qi,Z., *et al.*, (2022) utilizou os metabólitos de piretróide presentes na urina de mulheres que estavam gestantes, observando as mães dentro de um ano em um acompanhamento pré-natal e pós-natal de coletas, a fim de observar os efeitos da exposição a contaminantes químicos e o efeito sobre o desenvolvimento infantil, com isso o estudo observou que o período mais crítico de exposição foi o primeiro trimestre de gravidez. Outro estudo, Xu *et al.*, (2021) que também avaliou os níveis metabólitos de piretróides em mulheres grávidas na China, observou que os níveis urinários de piretróides foram positivamente associados à exposição a pesticidas, sendo que 98,8% das 480 amostras continham um ou mais metabólitos de piretróides. O estudo de Wang *et al.*, (2017) também realizado na China, utilizou a urina de mães para avaliar a exposição pré-natal e pós-natal a pesticidas organofosforados, encontrando evidências que confirmam que os agrotóxicos podem afetar o neurodesenvolvimento.

Os agrotóxicos organofosforados e piretróides têm meia-vida biológica curta, durando apenas algumas horas ou até mesmo alguns dias (Dalsager *et al.*, 2018; Kumar; Sinha; Vasudev, 2023). Baumert *et al.*, (2022) realizaram medições de metabólitos de dialquilfosfato urinário (DAP) a fim de caracterizar exposição a inseticidas organofosforados (OP), sendo que encontraram concentrações correlacionadas de fraca a moderada, assim como outros estudos que também encontraram baixas concentrações (Llos *et al.*, 2017; Norén *et al.*, 2020; Fiserova *et al.*, 2021; Sulc *et al.*, 2022). Segundo Baumert *et al.*, (2022) a meia-vida de alguns pesticidas dificulta a detecção, pois as concentrações diminuem ao longo do tempo e, apenas em uma ou duas amostras de urina é improvável detectar presença de compostos provenientes da

exposição, sendo o ideal realizar múltiplas medições do mesmo indivíduo, para obter uma resposta satisfatória.

2.5 Micronúcleo e anomalias nucleares em mucosa bucal

Os seres humanos são vulneráveis a danos genotoxicológicos que podem ser causados pela inalação, ingestão ou absorção cutânea de agentes xenobióticos (Benvindo-Souza *et al.*, 2017). Sendo assim, existem testes capazes de analisar os possíveis danos à saúde humana, sendo o teste de micronúcleo o mais utilizado em estudos que buscam encontrar danos primários no DNA e analisar a descoberta precoce no desenvolvimento de câncer.

O teste de micronúcleo em células epiteliais da mucosa bucal permite identificar se houve exposição a algum composto químico, podendo ser um composto agrotóxico (Carbajal-López *et al.*, 2016), pois a exposição pode resultar num aumento de danos no DNA e a um acúmulo de anomalias nucleares nas células epiteliais da mucosa bucal (Aldana-Salazar *et al.*, 2024). Quando há presença de micronúcleo num valor superior a 1/1000 células, isto significa que o tecido está danificado a nível cromossômico, que sofreu quebra cromossômica induzidos por alterações no fuso mitótico. Assim, quando há este tipo de quebra, os fragmentos cromossômicos ou até cromossomos inteiros são excluídos dos núcleos principais das células e não podem mais se reintegrar, eles aparecem como corpos específicos de Feulgen no citoplasma.

Além do micronúcleo, existem outras anomalias nucleares, tais como picnose, cariólise, cariorrexe e botões nucleares (Carbajal-López *et al.*, 2016) que também são biomarcadores de danos no núcleo no processo de mitose. Desta forma o método de análise de micronúcleo em humanos tem sido utilizado em estudos de biomonitoramento nos últimos 40 anos (Benvindo-Souza *et al.*, 2017), pois são eficientes biomarcadores de genotoxicidade da exposição a agrotóxicos (Carbajal-López *et al.*, 2016).

O tabagismo e o alcoolismo são fatores de risco para a genotoxicidade na mucosa, e tem gerado interesse nos pesquisadores (Benvindo-Souza *et al.*, 2017). Dutta e Bahadur (2016) encontraram uma proporção maior de micronúcleos e parâmetros de morte celular em indivíduos expostos aos pesticidas, indicando que o fumo, o álcool e a exposição a pesticidas podem agir sinergicamente para causar mais danos às células epiteliais bucais.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

O artigo científico contendo a metodologia, resultados e discussão será enviado para publicação, assim ficará disponível no site do periódico.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do estudo apresentaram associação não significativa entre os fatores de exposição a agrotóxicos e a frequência de micronúcleo das 64 amostras coletadas das díades. Foi observada uma frequência aumentada de micronúcleo em algumas mães ou bebês sugerindo a influência de algum fator causador, não investigado neste estudo. Portanto há necessidade de mais estudos de monitoramento referente a exposição e efeitos dos agrotóxicos em díades do meio rural.

Embora existam diversos estudos que utilizam a análise de micronúcleo da mucosa bucal como um bioindicador de exposição a agrotóxicos, a análise de díades é uma inovação para a região das Missões, que é uma região agrícola cercada pela agricultura e alta aplicação de agrotóxicos. O método de análise de micronúcleo da mucosa bucal é eficiente para avaliar os danos primários ao DNA, sendo que ele é utilizado principalmente em estudos que buscam identificar o câncer. Porém neste trabalho o valor de p não demonstrou significância entre a associação dos fatores de exposição do instrumento de dados e da análise de micronúcleo.

5 REFERÊNCIAS

- AMORIM, L. Biomarkers and their application in assessing exposure to environmental chemical agents **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 6 2, p. Jun 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/KBS5JKwWw9CfhPT5MTfpbQv/>. Acesso em: 28 out. 2024.
- AHAMAD A, KUMAR J. Pyrethroid pesticides: An overview on classification, toxicological assessment and monitoring. **Journal of Hazardous Materials Advances**. v. 10, p. 100284. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772416623000554>. Acesso em: 11 abr. 2024.
- AHMAD M, AHMAD F, ALSAYEGH A, ZEYAUULLAH M, ALSHAHRANI A, MUZAMMIL K, SAATI A, WAHAB S, ELBENDARY E, KAMBAL N, ABDELRAHMAN M, HUSSAIN S. Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures, **Heliyon**. Volume 10. Issue 7,29128, ISSN-2405-8440. 2024. Disponível em: Acesso em:
- AHERN G, HENNESSY A, RYAN C, ROSS R, STANTON C. Advances in infant formula science. **Annual review of food science and technology**, v. 10, n. 1, p. 75-102. 2019. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-food-081318-104308> Acesso em: 11 abr. 2024.
- AL ANTARY T, ALAWI A, KIWAN R, HADDAD A. Monitoring of organochlorine pesticide residues in human breast milk in the northern governorates of Jordan in 2019/2020 compared with the results of 2015 study. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 106, p. 1071-1076, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00128-021-03191-x>. Acesso em: 11 abr. 2024.
- ALDANA-SALAZAR F, RANGEL N, RODRÍGUEZ MJ, BARACALDO C, MARTÍNEZ-AGÜERO M, RONDÓN-LAGOS M. Chromosomal Damage, Chromosome Instability, and Polymorphisms in GSTP1 and XRCC1 as Biomarkers of Effect and Susceptibility in Farmers Exposed to Pesticides. **International Journal of Molecular Sciences**. Apr 10;25(8):4167. doi: 10.3390/ijms25084167. PMID: 38673753; PMCID: PMC11050655. 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/8/4167> Acesso em: 22 abr. 2024.
- AL-SALEH I, AL-MOHAWES S, AL-ROUQI R, ELKHATIB R. Selenium status in lactating mothers-infants and its potential protective role against the neurotoxicity of methylmercury, lead, manganese, and DDT. **Environmental research**, v. 176, p. 108562, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935119303597>. Acesso em: 25 abr. 2024.
- ANDREAS N, KAMPMANN B, LE-DOARE K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. **Early human development**, v. 91, n. 11, p. 629-635, 2015.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378215001772>. Acesso em: 2 mai. 2024.

BABIN É, CANO-SANCHO G, VIGNEAU E, ANTIGNAC J. A review of statistical strategies to integrate biomarkers of chemical exposure with biomarkers of effect applied in omic-scale environmental epidemiology. **Environmental Pollution**, v. 330, p. 121741, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749123007431>. Acesso em: 12 abr. 2024.

BARRETT E, PADULA A. Joint impact of synthetic chemical and non-chemical stressors on children's health. **Current environmental health reports**, v. 6, p. 225-235, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40572-019-00252-6>. Acesso em: 02 jun. 2024.

BAUMERT B, FIEDLER N, PRAPAMONTOL T, NAKSEN W, PANUWET P, HONGSIBSONG S, WONGKAMPAUN A, THONGJAN N, LEE G, SITTIWANG S, DOKJUNYAM C, PROMKAM N, PINGWONG S, SUTTIWAN P, SIRIWONG W, BARRY P, BOYD D. Urinary concentrations of dialkylphosphate metabolites of organophosphate pesticides in the study of Asian women and their offspring's development and environmental exposures (SAWASDEE). **Environment international**, v. 158, p. 106884, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021005092>. Acesso em: 11 abr. 2024.

BENVINDO-SOUZA M, ASSIS R, OLIVEIRA E, BORGES R, SANTOS L. The micronucleus test for the oral mucosa: global trends and new questions. **Environ Sci Pollut Res Int**. 2017 Dec;24(36):27724-27730. doi: 10.1007/s11356-017-0727-2. Epub 2017 Nov 19. PMID: 29152700. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-017-0727-2>. Acesso em: 02 jun. 2024.

BLANCO-MUÑOZ J, LACASAÑA M. Pesticides handling practices and use of personal protective equipment in Mexican agricultural workers. **Journal of agromedicine**, v. 16, n. 2, p. 117-126, 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1059924X.2011.555282>. Acesso em: 14 jun. 2024.

BRAVO N, GARÍ M, GRIMALT J. Occupational and residential exposures to organophosphate and pyrethroid pesticides in a rural setting. **Environ Res**. 2022 Nov;214(Pt 4):114186. doi: 10.1016/j.envres.2022.114186. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36030920. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935122015134?via%3Dihub>. Acesso em: 02 out. 2024.

BREWSTER M, HULKA B, LAVY T. Biomarkers of pesticide exposure. *Rev Environ Contam Toxicol*. 128:17-42. doi: 10.1007/978-1-4612-2964-3_2. PMID: 1410687. 1992. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4612-2964-3#page=28>. Acesso em: 08 mai. 2024.

BROVINI M, DE DEUS T, VILAS-BOAS A, QUADRA R, CARVALHO, L, MENDONCA F, CARDOSO J. Three-bestseller pesticides in Brazil: Freshwater concentrations and potential environmental risks. **Science of The Total Environment**, 771, 144754. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969720382875>. Acesso em: 30 abr. 2024.

BOLOGNESI C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies, **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**. Volume 543, Issue 3. Pages 251-272. ISSN-1383-5742. 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383574203000152>. Acesso em: 14 mai. 2024.

CARBAJAL-LÓPEZ Y, GÓMEZ-ARROYO S, VILLALOBOS-PIETRINI R, CALDERÓN-SEGURA M, MARTÍNEZ-ARROYO A. Biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticide mixtures in Guerrero state, Mexico, with comet assay and micronucleus test. **Environ Sci Pollut Res Int**. Feb;23(3):2513-20. doi: 10.1007/s11356-015-5474-7. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26423288. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-5474-7>. Acesso em: 3 mai. 2024.

CAVALIER H, TRASANDE L, PORTA M. Exposures to pesticides and risk of cancer: Evaluation of recent epidemiological evidence in humans and paths forward. **Jornal Internacional de Câncer**, 152 (5), 879-912. 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.34300>. Acesso em: 17 abr. 2024.

CHEN M, SANTOS H, QUE D, GOU Y, TAYO LL, HSU Y, CHEN Y, CHEN F, CHAO H, HUANG K. Association between Organochlorine Pesticide Levels in Breast Milk and Their Effects on Female Reproduction in a Taiwanese Population. **Int J Environ Res Public Health**. May 7;15(5):931. doi: 10.3390/ijerph15050931. PMID: 29735922; PMCID: PMC5981970. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/5/931>. Acesso em: 5 jun. 2024.

COLOVIC B, KRSTIC Z, LAZAREVIC-PASTI D, BONDZIC M, VASIC M. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. **Current neuropharmacology**, 11(3), 315-335. 2013. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cn/2013/00000011/00000003/art00006>. Acesso em: 22 abr 2024.

CORRALO S, MORAIS M, BENEDETT A, FERRAZ L. Presença de pesticidas organoclorados no leite materno: fatores de contaminação e efeitos à saúde humana. **Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 12, n. 22, p. 101-109, 2016. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/30933/>. Acesso em: 22 abr. 2024.

COSTA S, ESTEVES F. Biomarkers, human health, Editor(s): Philip Wexler .Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). **Academic Press**. Pages 133-140. ISBN-9780323854344. 2024. Disponível em:

[https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=_JHhDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&q=+Biomarkers,+human+health,+Editor\(s\):+Philip+Wexler&ots=7bpIdXIHfi&sig=BaAMer4HXDbDHWiu7TAaS8m7Tro#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=_JHhDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&q=+Biomarkers,+human+health,+Editor(s):+Philip+Wexler&ots=7bpIdXIHfi&sig=BaAMer4HXDbDHWiu7TAaS8m7Tro#v=onepage&q&f=false). Acesso em: 9 jun. 2024.

Curl CL, Spivak M, Phinney R, Montrose L. Synthetic Pesticides and Health in Vulnerable Populations: Agricultural Workers. *Curr Environ Health Rep.* 2020 Mar;7(1):13-29. doi: 10.1007/s40572-020-00266-5. PMID: 31960353; PMCID: PMC7035203. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960353/>. Acesso em 14 dez. 2024

DALSAGER L, CHRISTENSEN E, KONGSHOLM G, KYHL B, NIELSEN F, SCHOETERS G, ANDERSEN R. Associations of maternal exposure to organophosphate and pyrethroid insecticides and the herbicide 2, 4-D with birth outcomes and anogenital distance at 3 months in the Odense Child Cohort. *Reproductive Toxicology*, 76, 53-62. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890623817303398>. Acesso em: 30 abr. 2024.

DA SILVA M, DO CARMO L, LOPES O, SANTOS S, FRANCESCHINI C, CASTRO. V, PRIORE E. Intoxication symptoms and health conditions of family farmers associated with the use of pesticides: a study conducted in Zona da Mata Mineira, Brazil. *Research, Society and Development*, 11(8), e31011830923-e31011830923. 2022. Disponível em: Acesso em: 15 mai. 2024.

DHILLON V, DEO P, BONASSI S, FENECH M. Lymphocyte micronuclei frequencies in skin, haematological, prostate, colorectal and esophageal cancer cases: A systematic review and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2021 Jan-Jun; 787:108372. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108372. Epub 2021 Feb 17. PMID: 34083057. 2021. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383-5742\(21\)00009-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383-5742(21)00009-0). Acesso em 02 out. 2024.

DUTTA S, BAHADUR M. Cytogenetic analysis of micronuclei and cell death parameters in epithelial cells of pesticide exposed tea garden workers. *Toxicol Mech Methods.* Oct;26(8):627-634. doi: 10.1080/15376516.2016.1230917. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27580819. 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15376516.2016.1230917>. Acesso em: 07 jun. 2024.

ESTADOS UNIDOS. Department of Agriculture. **USDA.gov** - United States Department of Agriculture. 2021. Disponível em: https://usdabrazil.org.br/wp-content/uploads/2022/01/Exporter-Guide_Sao-Paulo-ATO_Brazil_12-31-2021.pdf>. Acesso em: 14 de abr. 2024.

ESTADOS UNIDOS. Department of Agriculture. **USDA.gov** - United States Department of Agriculture. 2024. Disponível em: <https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/Report/DownloadReportByFileName?fileName=Expoter%20Guide_Sao%20Paulo%20ATO_Brazil_BR2023-0038>. Acesso em: 14 de abr. 2024.

FILIPPI I, LUCERO P, BONANSEA R, LERDA D, BUTINOF M, FERNANDEZ R, WUNDERLIN D, AMÉ M, MUÑOZ S. Validation of exposure indexes to pesticides through the analysis of exposure and effect biomarkers in ground pesticide applicators from Argentina. **Heliyon**. Volume 7. Issue 9, e 07921. ISSN-2405-8440. 2021. Disponível em: [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(21\)02024-7](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(21)02024-7). Acesso em: 07 jun. 2024.

FILIPPI I, FERNÁNDEZ P, GRIMALT J, BUTINOF M, AMÉ M, MUÑOZ S. Glyphosate and AMPA in saliva and other traditional human matrices. New findings for less invasive biomonitoring to the exposure to pesticides. **Environmental Advances**. Volume 15. 100474. ISSN-2666-7657. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666765723001321>. Acesso em: 13 abr. 2024.

FINKLER G, BATTISTI E, ANASTÁCIO C. Child Exposure to Pesticides: An Integrative Review. **International Journal of Developmental and Educational Psychology**. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/bt6HZmicronúcleosmZZwb9LvbRrhGQJ/#>. Acesso em: 08 jun. 2024.

FISEROVÁ S, KOHOUTEK J, DEGRENDELE C, DALVIE M, KLÁNOVÁ J. New sample preparation method to analyse 15 specific and non-specific pesticide metabolites in human urine using LC-MS/MS. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci**. Mar 1;1166:122542. doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122542. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33540146. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023221000210>. Acesso em: 2 jun. 2024.

FUJIWARA T, MORISAKI N, HONDA Y, SAMPEI M, TANI Y. Chemistry, Nutrition and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. **Frontiers in neuroscience**, v 10, 174. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00174>. 2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2016.00174/full>. Acesso em: 22 abr. 2024.

FUKUTO, T. Mechanism of action of organophosphate and carbamate insecticides. **Perspectivas de saúde ambiental**, 87, 245-254. 1990. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.9087245>. Acesso em: 30 abr. 2024.

GALVEZ C, FLORES S, SANCHEZ T, BRAVO R, VILLELA R, URIBE R. Genetic profile for the detection of susceptibility to poisoning by exposure to pesticides. **Annals of agricultural and environmental medicine**, 28(2). 2021. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=+Genetic+profile+for+the+detection+of+susceptibility+to+poisoning+by+exposure+to+pesticides.+Annals+of+agricultural+and+environmental+medicine&btnG=. Acesso em: 2 jun. 2024.

GIMENEZ-ASENSIO M, HERNANDEZ A, ROMERO-MOLINA D, GONZALEZ-ALZAGA B, LUZARDO O, HENRÍQUEZ-HERNÁNDEZ LA, BOADA L, GARCÍA-CORTÉS H, LOPEZ-FLORES I, SANCHEZ-PIEDRA MD, AGUILAR-GARDUÑO C, LACASAÑA M.

Effect of prenatal exposure to organophosphates and pyrethroid pesticides on neonatal anthropometric measures and gestational age. **Environ Res.** Sep 1; 232:116410. Doi: 10.1016/j.envres.2023.116410. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37315756. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935123012148>. Acesso em: 22 abr. 2024.

GONÇALVES C, DELABONA P. Strategies for bioremediation of pesticides: challenges and perspectives of the Brazilian scenario for global application – A review, **Environmental Advances**, Vol 8. 2022. Disponível em: Acesso em: 20 mai. 2024.

GOEL A, AGGARWAL P. Pesticide poisoning. **National medical journal of India**, 20(4), 182. 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Praveen-Aggarwal-3/publication/5763862_Pesticide_poisoning/links/0046353034f4e77246000000/Pesticide-poisoning.pdf. Acesso em: 15 mai. 2024.

HARMON O'DRISCOLL J, MCGINLEY J, HEALY M, SIGGINS A, MELLANDER P, MORRISON L, GUNNIGLE E, RYAN P. Stochastic modelling of pesticide transport to drinking water sources via runoff and resulting human health risk assessment, **Science of The Total Environment**. Volume 918. 170589. ISSN- 0048-9697. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969724007277>. Acesso em: 2 jun. 2024.

HERNANDEZ A. Genetic polymorphisms of pesticide-metabolizing enzymes as potential biomarkers of susceptibility to pesticide toxicity. **Toxicology Letters**. Volume 189. Supplement. Page S29. ISSN- 0378-4274, 2009. Disponível em: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-98d49035-7bf8-3a6a-a7de-39303d594b8a>. Acesso em: 17 mai. 2024.

HENDGES C, SCHILLER P, MANFRIN J, MACEDO K, GONÇALVES C, STANGARLIN R. Human intoxication by agrochemicals in the region of South Brazil between 1999 and 2014. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, 54(4), 219-225. 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03601234.2018.1550300>. Acesso em: 15 abr. 2024.

HILBER I, BAHENA-JUÁREZ F, CHIAIA-HERNÁNDEZ A, ELGUETA S, ESCOBAR-MEDINA A, FRIEDRICH K, GONZÁLEZ-CURBELO M, GROB Y, MARTÍN-FLEITAS M, MIGLIORANZA KSB, PEÑA-SUÁREZ B, PÉREZ-CONSUEGRA N, RAMÍREZ-MUÑOZ F, SOSA-PACHECO D, BUCHELI T. Pesticides in soil, groundwater and food in Latin America as part of one health. **Environ Sci Pollut Res Int.** 2024 Feb;31(9):14333-14345. doi: 10.1007/s11356-024-32036-3. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38329663; PMCID: PMC10881636. 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-024-32036-3>. Acesso em 02 out. 2024.

HYLAND C, KOGUT K, GUNIER R, CASTORINA R, CURL C, ESKENAZI B, BRADMAN A. Organophosphate pesticide dose estimation from spot and 24-hr urine samples collected from children in an agricultural community, **Environment International**, Vol 146. 2021. Disponível

em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020321814>. Acesso em: 11 abr. 2024.

HYLAND C, HERNANDEZ A, GAUDREAU É, LAROSE J, BIENVENU J, MEIEROTTO L, SOM CASTELLANO R, CURL C. Examination of urinary pesticide concentrations, protective behaviors, and risk perceptions among latino and Latina farmworkers in Southwestern Idaho. **Int J Hyg Environ Health**. 2024 Jan; 255:114275. doi: 10.1016/j.ijheh.2023.114275. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37866282. 2023. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463923001669?via%3Dihub>. Acesso em: 02 out. 2024.

IQBAL S, IQBAL M, JAVED M. BAHADUR A, YASIEN S, UD-DIN N, HURR A, AHMAD N, RAHEEL M, LIU G. Modified QuEChERS extraction method followed by simultaneous quantitation of nine multi-class pesticides in human blood and urine by using GC-MS, **Journal of Chromatography B**, Vol 1152. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023220302798>. Acesso em: 08 jun. 2024.

JAYARAJ R, MEGHA P, SREEDEV P. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. **Toxicologia interdisciplinar**, 9 (3-4), 90-100. 2016. Disponível em:<https://sciendo.com/article/10.1515/intox-2016-0012>. Acesso em: 27 abr. 2024.

JANOS T, OTTENBROS I, BLÁHOVA L, SENK P, SULC L, PÁLESOVÁ N, SHEARDOVÁ J, VLAANDEREN J, CUPR P. Effects of pesticide exposure on oxidative stress and DNA methylation urinary biomarkers in Czech adults and children from the CELSPAC-SPECIMEn cohort. **Environmental Research**. Volume 222. 115368. ISSN-0013-9351. 2023. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935123001603>. Acesso em: 22 mai. 2024.

KAPKA-SKRZYPCZAK L, CYRANKA M, SKRZYPCZAK M, KRUSZEWSKI M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure - state of the art. **Ann Agric Environ Med**. 2011;18(2):294-303. PMID: 22216802. 2011. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Biomonitoring+and+biomarkers+of+organophosphate+pesticides+exposure+-+state+of+the+art.&btnG=. Acesso em: 17 mai. 2024.

KASIOTIS M, BAIRA E, MANEA-KARGA E, NIKOLOPOULOU D, GANAS K, MACHERA K. Investigating a human pesticide intoxication incident: The importance of robust analytical approaches. **Open Chemistry**, 19(1), 107-118. 2021. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/chem-2021-0193/html>. Acesso em: 30 abr. 2024.

KIM J, KIM D, MOON S, YANG E. Associations of lifestyle factors with phthalate metabolites, bisphenol A, parabens, and triclosan concentrations in breast milk of Korean

mothers. **Chemosphere**. 2020 Jun; 249:126149. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.126149. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32062213. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653520303428>. Acesso em: 22 mai. 2024.

KIM S, LEE J, PARK J, KIM HJ, CHO G, KIM GH, EUN SH, LEE J, CHOI G, SUH E, CHOI S, KIM S, KIM YD, KIM S, KIM Y, KIM S, EOM S, MOON H, KIM S, CHOI K. Concentrations of phthalate metabolites in breast milk in Korea: estimating exposure to phthalates and potential risks among breast-fed infants. **Sci Total Environ**. 2015 Mar 1;508:13-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.11.019. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25437948. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969714016015>. Acesso 23 de mai. 2024.

KIM K, KABIR E, JAHAN S. Exposure to pesticides and the associated human health effects. **Sci Total Environ**. 2017 Jan 1; 575:525-535. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.009. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27614863. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004896971631926X>. Acesso em: 23 mai. 2024.

KUMAR D, SINHA S, VASUDEV K. Development and Validation of a New UFLC-MS/MS Method for the Detection of Organophosphate Pesticide Metabolites in Urine. **Molecules**. Aug 1;28(15):5800. doi: 10.3390/molecules28155800. PMID: 37570770; PMCID: PMC10421278. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/15/5800>. Acesso em: 30 abr. 2024.

KUMAR D, SINHA S. (2024). Chronic exposures to cholinesterase-inhibiting pesticides adversely affects the health of agricultural workers in India, **Environmental Research**,118961, ISSN: 0013-9351. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001393512400865X>. Acesso em: 8 jun. 2024.

LAROSE J, BIENVENU J, BÉLANGER P, GAUDREAU É, YU Y, GUISE DM. New sensitive LC-MS/MS method for the simultaneous determination of 13 phenolic and carboxylic acid pesticide biomarkers in human urine, including dicamba. **Chemosphere**. Dec; 344:140349. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.140349. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37827463. 2023. Disponível em: Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. Acesso em: 8 jun. 2024.

LEE G, CHOI K. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. **Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol**. 2020 Sep; 235:108789. doi: 10.1016/j.cbpc.2020.108789. Epub 2020 May 3. PMID: 32376494. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1532045620300892>. Acesso em: 30 abr. 2024.

LEWIS E, RICHARD C, LARSEN BM, FIELD C. The Importance of Human Milk for Immunity in Preterm Infants. **Clin Perinatol**. Mar;44(1):23-47. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.008. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28159208. 2017. Disponível em: [https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108\(16\)30106-3/abstract](https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108(16)30106-3/abstract) Acesso em: 9 jun. 2024.

LIEN L, RICHARD C, HOFFMAN R. DHA and ARA addition to infant fórmula: Current status and future research directions. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 128, p. 26-40, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952327817301734>. Acesso em: 14 mai. 2024.

LLOP S, MURCIA M, IÑIGUEZ C, ROCA M, GONZÁLEZ L, YUSÀ V, REBAGLIATO M, BALLESTER F. Distributions and determinants of urinary biomarkers of organophosphate pesticide exposure in a prospective Spanish birth cohort study. **Environ Health**. 2017 May 17;16(1):46. doi: 10.1186/s12940-017-0255-z. PMID: 28514952; PMCID: PMC5436449. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12940-017-0255-z>. Acesso em: 15 jun. 2024.

LUCIO, F, ALMEIDA, I, BUZO, M, VICENTINI, V. (2023). Genetic instability in farmers using pesticides: A study in Brazil with analysis combining alkaline comet and micronucleus assays. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**. Volume 886. 503587. ISSN-1383-5718. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383571823000050>. Acesso em: 10 mai. 2024.

LYONS K, RYAN C, DEMPSEY EM, ROSS RP, STANTON C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. **Nutrients**. 2020 Apr 9;12(4):1039. doi: 10.3390/nu12041039. PMID: 32283875; PMCID: PMC7231147. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1039>. Acesso em: 2 jun. 2024.

Matysiak M, Kruszewski M, Jodłowska-Jedrych B, Kapka-Skrzypczak L. Effect of Prenatal Exposure to Pesticides on Children's Health. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**. 2016;35(4):375-386. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016379. PMID: 27992317. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992317/>. Acesso em: 17 dez. 2024

MERCIER, F. ROUILLON-BARTOLETTI, C. DIMEGLIO, A. GILLES, E. LECORGNE, A. BONVALLOT, N. LE BOT. B. (2022) Simultaneous determination of selected pesticides and/or their metabolites in urine by off-line solid phase extraction and ultra-high performance liquid chromatography/hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry; **Microchemical Journal**. Vol 180. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X22003678>. Acesso em: 30 abr.

2024.

MILLS K, ZAHM S. Organophosphate pesticide residues in urine of farmworkers and their children in Fresno County, California. **American Journal of Industrial Medicine**, 40(5), 571-577. 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajim.10007>. Acesso em: 8 mai. 2024.

MIRONOVA EK, DONETS MM, GUMOVSKIY AN, GUMOVSKAYA YP, BOYAROVA MD, ANISIMOVA IY, KOVAL IP, TSYGANKOV VY. Organochlorine Pollutants in Human Breast Milk from North of the Far Eastern Region of Russia. **Bull Environ Contam Toxicol**. 2023 May 15;110(5):95. doi: 10.1007/s00128-023-03732-6. PMID: 37184604. 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00128-023-03732-6>. Acesso em: 8 mai. 2024.

NEVES AP, ROSA ACS, LARENTIS AL, DA SILVA RODRIGUES VIDAL PJ, GONÇALVES ES, GERALDINO BR, DA SILVEIRA GR, DE CARVALHO LVB, ALVES SR. A state-of-the-science review of analytical methods for urinary dialkylphosphate metabolites in the assessment of exposure to organophosphate pesticides: From 2000 to 2022. **Biomed Chromatogr**. Mar;38(3):e5746. doi: 10.1002/bmc.5746. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37723598. 2024. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bmc.5746>. Acesso em: 15 jun. 2024.

NIU Y, WANG B, YANG R, WU Y, ZHAO Y, LI C, ZHANG J, XING Y, SHAO B. Bisphenol Analogues and Their Chlorinated Derivatives in Breast Milk in China: Occurrence and Exposure Assessment. **J Agric Food Chem**. Feb 3;69(4):1391-1397. doi: 10.1021/acs.jafc.0c06938. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33480683. 2021. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jafc.0c06938>. Acesso em: 30 mai. 2024.

NORÉN E, LINDH C, RYLANDER L, GLYNN A, AXELSSON J, LITTORIN M, FANIBAND M, LARSSON E, NIELSEN C. Concentrations and temporal trends in pesticide biomarkers in urine of Swedish adolescents, 2000-2017. **J Expo Sci Environ Epidemiol**. 2020 Jul;30(4):756-767. doi: 10.1038/s41370-020-0212-8. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32094458; PMCID: PMC8075908. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41370-020-0212-8>. Acesso em: 15 jun. 2024.

PIVETTA, F. Biological monitoring: concepts and applications in public health. **Cad. Saúde Pública**. v. 17 p, 3. Jun 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/4yY5gMcqqD8zv9sLZ95P9gt/>. Acesso em 28 out. 2024.

PRADO L, LANDOWNERS A. Willingness to accept pesticide reduction in the Pípiripau River Basin (Brazil), **Environmental Challenges**, Volume 9. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667010022001639>. Acesso em: 03 jun. 2024.

PRAPAMONTOL T, SUTAN K, LAOYANG S, HONGSIBSONG S, LEE G, YANO Y, PANUWET P. Cross validation of gas chromatography-flame photometric detection and gas chromatography–mass spectrometry methods for measuring dialkylphosphate metabolites of organophosphate pesticides in human urine. **International journal of hygiene and environmental health**, 217(4-5), 554-566. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438463913001429>. Acesso em: 03 jun. 2024.

QI SY, XU X, MA W, DENG S, LIAN Z, YU K. Effects of Organochlorine Pesticide Residues in Maternal Body on Infants. **Front Endocrinol (Lausanne)**. Jun 9;13:890307. doi: 10.3389/fendo.2022.890307. PMID: 35757428; PMCID: PMC9218079. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.890307/full>. Acesso em: 12 abr. 2024.

QI ZY, SONG XX, XIAO X, XU QH, WU J, GUO GP, CHEN SQ, CHEN Y, XU LL, LI Y.. Prenatal pyrethroid pesticides exposure and neurodevelopment of 2-year-old children: a birth cohort study. **Zhonghua yu Fang yi xue za zhi Chinese Journal of Preventive Medicine**, v. 56, n. 3, p. 270-279, 2022. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/35381647>. Acesso em: 5 jun. 2024.

RICHARDSON J, FITSANAKIS V, WESTERINK R, KANTHASAMY A. Neurotoxicity of pesticides. **Acta Neuropathol**. Sep;138(3):343-362. doi: 10.1007/s00401-019-02033-9. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31197504; PMCID: PMC6826260. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/S00401-019-02033-9>. Acesso em: 02 jun. 2024.

ROBERTS JR, KARR CJ; Council On Environmental Health. Pesticide exposure in children. **Pediatrics**. Dec;130(6):e1765-88. doi: 10.1542/peds.2012-2758. Epub 2012 Nov 26. Erratum in: *Pediatrics*. 2013 May;131(5):1013-4. PMID: 23184105; PMCID: PMC5813803. 2012. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/130/6/e1765/30343/Pesticide-Exposure-in-Children> Acesso em: 03 jun. 2024.

RODRIGUES, M. D. B, E NETO, D. H. J. C. Association Between Exposure to Pesticides and Allergic Diseases in Children and Adolescents. In **Ii Congresso De Saúde Coletiva Da Ufpr**. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755721001741>. Acesso em: 30 abr. 2024.

ROVIRA J, MARTÍNEZ M, MARI M, CUNHA S, FERNANDES J, MARMELO I, MARQUES A, HAUG L, THOMSEN C, NADAL M, DOMINGO J, SCHUHMACHER M. Mixture of environmental pollutants in breast milk from a Spanish cohort of nursing mothers. **Environ Int**. 2022 Jun 25; 166:107375. doi: 10.1016/j.envint.2022.107375. Epub ahead of print. PMID: 35777115. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412022003026>. Acesso em: 22 abr. 2024.

SAPBAMRER, R, THAMMACHAI, A. Factors affecting use of personal protective equipment and pesticide safety practices: A systematic review. **Environmental research**, 185, 109444. 2020 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120303376>. Acesso em: 22 abr. 2024.

SABBIONI G, CASTAÑO A, ESTEBAN LÓPEZ M, GÖEN T, MOL H, RIOU M, TAGNE-FOTSO R. Literature review and evaluation of biomarkers, matrices and analytical methods for chemicals selected in the research program Human Biomonitoring for the European Union (HBM4EU). **Environ Int.** 2022 Nov; 169:107458. doi: 10.1016/j.envint.2022.107458. Epub 2022 Aug 6. PMID: 36179646. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412022003853>. Acesso em: 08 jun. 2024.

SCORZA F, BELTRAMIM L, BOMBARDI L. Pesticide exposure and human health: Toxic legacy. **Clinics (Sao Paulo)**. Jul 20; 78:100249. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100249. PMID: 37480641; PMCID: PMC10387562. 2023. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1807-5932\(23\)00085-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1807-5932(23)00085-6). Acesso em 02 out. 2024.

SILVA C, DA SILVA P, ALMEIDA C, DE SOUZA A, DO NASCIMENTO L, DE BRITTO B. Perfil infante-juvenil e sobrevida de pacientes com leucemia linfóide aguda do semiárido brasileiro. **Brazilian Journal of Development**, 7(3), 25085-25093. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/26193>. Acesso em: 14 abr. 2024.

SINHA N, BANDA R. Correlation of pesticide exposure from dietary intake and bio-monitoring: The different sex and socio-economic study of children. **Ecotoxicology and environmental safety**, 162, 170-177. 2018. Disponível em: Acesso em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147651318305840>. 30 abr. 2024.

SINGH S, KUMAR V, SINGH P, THAKUR S, BANERJEE BD, RAUTELA RS, GROVER SS, RAWAT DS, PASHA ST, JAIN SK, RAI A. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides. **Mutat Res.** 2011 Oct 9;725(1-2):36-42. doi: 10.1016/j.mrgentox.2011.06.006. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21736951. 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383571811002051>. Acesso em: 15 mai. 2024.

SIQUEIRA D. Agrotóxicos e Saúde Humana: Contribuições dos Profissionais do Campo da Saúde. **LUME Repositório Digital UFGS** 2006. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/142579>. Acesso em: 22 mai. 2024.

SKIDMORE M, SIMS K, GIBBS H. Agricultural intensification and childhood cancer in Brazil. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2023 Nov 7;120(45):e2306003120. doi: 10.1073/pnas.2306003120. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37903255; PMCID: PMC10636353. 2023. Disponível em:

https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2306003120?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. Acesso em: 02 out. 2024.

SMOCZYŃSKI M. Role of Phospholipid Flux during Milk Secretion in the Mammary Gland. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**. 2017 Jun;22(2):117-129. doi: 10.1007/s10911-017-9376-9. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28243823; PMCID: PMC5488156. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10911-017-9376-9>. Acesso em: 14 mai. 2024.

SULC L, JANOŠ T, FIGUEIREDO D, OTTENBROS I, SENK P, MIKES O, HUSS A, CUPR P. Pesticide exposure among Czech adults and children from the CELSPAC-SPECIMEn cohort: Urinary biomarker levels and associated health risks. **Environ Res**. 2022 Nov;214(Pt 3):114002. doi: 10.1016/j.envres.2022.114002. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35940232. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935122013299>. Acesso em: 22 mai. 2024.

TEODORO M, BRIGUGLIO G, FENGA C, COSTA C. Genetic polymorphisms as determinants of pesticide toxicity: Recent advances. **Toxicology reports**, 6, 564-570. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750019302409>. Acesso em: 13 jun. 2024.

TKACZYK J, BROŻYNA K, CIECHAŃSKI, K, RADZKA A, TCHÓRZ M. Fatal pesticide intoxication-case report of a 2 patients. **Journal of Education, Health and Sport**, 8(5), 169-174. 2018. Disponível em: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/5478>. Acesso em: 11 jun. 2024.

TUDI M, DANIEL RUAN H, WANG L, LYU J, SADLER R, CONNELL D, CHU C, PHUNG DT. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. **Int J Environ Res Public Health**. 2021 Jan 27;18(3):1112. doi: 10.3390/ijerph18031112. PMID: 33513796; PMCID: PMC7908628. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/3/1112>. Acesso em: 8 mai. 2024.

VENTURA-MIRANDA M, FERNÁNDEZ-MEDINA I, GUILLÉN-ROMERA E, ORTÍZ-AMO R, RUÍZ-FERNÁNDEZ M. Effect of Gestational Pesticide Exposure on the Child's Respiratory System: A Narrative Review. **Int J Environ Res Public Health**. 2022 Nov 21;19(22):15418. doi: 10.3390/ijerph192215418. PMID: 36430137; PMCID: PMC9690583. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/22/15418>. Acesso em: 7 jun. 2024.

VIANA, R. C, GONÇALVES, M. G, ALMEIDA, A. L. V, ALMEIDA, J. B, OLIVEIRA, C. N. T, SOUZA, C. L, OLIVEIRA, M. V. Leucemia Linfoblástica Aguda Em Crianças Com Síndrome De Down:Uma Revisão Da Literatura Sobre Os Aspectos Biológicos E Genéticos. **CeD-Revista Eletrônica da Fainor, Vitória da Conquista**, v.8, n.2, p.66-78. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39336782/>. Acesso em: 9 mai. 2024.

VORKAMP K, CASTAÑO A, ANTIGNAC P, BOADA D, CEQUIER E, COVACI A, THOMSEN C. Biomarkers, matrices and analytical methods targeting human exposure to chemicals selected for a European human biomonitoring initiative. **Environment International**, 146, 106082. 2021. Disponível em: <https://sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020320377>. Acesso em: 8 mai. 2024.

WAMBUA D, ROMAN W, VIDANAGE I, VIDAL M, CALAFAT AM, OSPINA M. Online solid phase extraction high-performance liquid chromatography - Isotope dilution - Tandem mass spectrometry quantification of organophosphate pesticides, synthetic pyrethroids, and selected herbicide metabolites in human urine. **Chemosphere**. Nov; 340:139863. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.139863. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37598954; PMCID: PMC10530585. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004565352302132X>. Acesso em: 02 jun. 2024.

WANG Y, ZHANG Y, JI L, HU Y, ZHANG J, WANG C, DING G, CHEN L, KAMIJIMA M, UYAMA J, GAO Y, TIAN Y. Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China. **Environ Int**. Nov; 108:119-126. doi: 10.1016/j.envint.2017.08.010. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28843140. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0160412017307341>. Acesso em: 20 abr. 2024.

WEI H, ZHANG X, YANG X, YU Q, DENG S, GUAN Q, CHEN D, ZHANG M, GAO B, XU S, XIA Y. Prenatal exposure to pesticides and domain-specific neurodevelopment at age 12 and 18 months in Nanjing, China. **Environ Int**. Mar; 173:107814. doi: 10.1016/j.envint.2023.107814. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36809709. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412023000879?via%3Dihub>. Acesso em: 02 out. 2024.

WITCZAK A, POHORYŁO A, ABDEL-GAWAD H. Endocrine-Disrupting Organochlorine Pesticides in Human Breast Milk: Changes during Lactation. **Nutrients**. Jan 14;13(1):229. doi: 10.3390/nu13010229. PMID: 33466783; PMCID: PMC7830316. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/229>. Acesso em: 26 mai. 2024.

XU Q, SONG X, LI Y, JIAN X, CHEN S, CHEN Y, LI Y. Urinary concentrations and determinants of pyrethroid metabolites in pregnant women from non-rural areas of Yunnan, China. **Ann Agric Environ Med**. Dec 29;28(4):627-632. doi: 10.26444/aaem/140619. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34969221. 2021. Disponível em: <https://agro.icm.edu.pl/agro/element/bwmeta1.element.agro-3670299f-f3e0-4b4d-ab27-42a1ff3503a2>. Acesso em: 29 mai. 2024.

YANG C, FANG J, SUN X, ZHANG W, LI J, CHEN X, YU L, XIA W, XU S, CAI Z, LI Y. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and infant growth: A longitudinal study. **Environ Int**. 2021 Mar; 148:106374. doi: 10.1016/j.envint.2020.106374. Epub 2021 Jan 18.

PMID: 33476788. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016041202032328X?via%3Dihub>. Acesso em 02 out. 2024.

YARPUZ-BOZDOGAN, N. The importance of personal protective equipment in pesticide applications in agriculture. **Current Opinion in Environmental Science e Health**, 4, 1-4. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468584417300600>. Acesso em: 14 jun. 2024.

YILDIZDAS H, OZLU F, EFEOGLU P, DAGLIOGLU N, SATAR M. Non-persistent pesticides in breast milk in an agricultural area in Turkey. **J Matern Fetal Neonatal Med**. 2019 Jul;32(14):2387-2392. doi: 10.1080/14767058.2018.1438395. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29463139. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463139/>. Acesso em 02 out. 2024.

YUE Y, SUN X, TIAN S, YAN S, SUN W, MIAO J, HUANG S, DIAO J, ZHOU Z, ZHU W. Multi-omics and gut microbiome: Unveiling the pathogenic mechanisms of early-life pesticide exposure, **Pesticide Biochemistry and Physiology**. Volume 199.105770. ISSN- 0048-3575. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048357524000038>. Acesso em: 8 mai. 2024.

YUSA V, MILLET M, COSCOLLA C, PARDO O, ROCA M. Occurrence of biomarkers of pesticide exposure in non-invasive human specimens. **Chemosphere**. Nov; 139:91-108. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.05.082. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26070147. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653515005639>. Acesso em: 11 abr. 2024.

ZAMORA-OBANDO, H. Molecular Biomarkers Of Human Disease: Fundamental Concepts, Research Models And Clinical Applications. **Química Nova**, v. 45 p. 9. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/XXQbgpjVjbpJkgdZv879Xtb/#>. Acesso em 28 out. 2024.

ANEXO A – Questionário utilizado como instrumento de dados. Elaborado pelo grupo de pesquisa.

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – Mães e crianças do meio rural

Prezados(as):

Estamos realizando esta pesquisa visando “verificar as formas de exposição de crianças do meio rural aos agrotóxicos, nos municípios da região das Missões”. Contamos com sua participação, pois é de extrema importância para a pesquisa. Desde já agradecemos a sua colaboração.

1ª PARTE - Características da mãe

1. Idade: _____ anos
2. Estado civil: 1() casada 2() solteira 3() outra _____
3. Atividade: 1() do lar 2() agricultora 3() outra _____
4. Escolaridade: 1()SI 2()EFI 3()EFC 4()EMI 5()EMC 6()ESI 7()ESC
5. Você mora na área rural há quantos anos? _____
6. Você mora perto de indústrias ou onde há produção de produtos químicos?
() Sim () Não
7. O interior da sua casa já foi pulverizado com algum inseticida? Se sim há quanto tempo e qual o produto?
() Sim, ___ meses, qual? _____ () Não
8. É fumante? 1() Sim 2() Não Alguém na casa é? () sim () não
9. Bebida alcoólica?
1() Todos os dias 2() Finais de semana 3() Às vezes 4() Nunca
10. Toma chimarrão?
1() Todos os dias 2() Às vezes 3() Nunca

2ª PARTE - Características das mães quanto a gestação, vida reprodutiva e saúde

11. Número de: 11.1 Gestações: _____ 11.2 Partos: _____ 11.3 Abortos: _____
12. Número de: 12.1 Filhos vivos: 1() M 2() F 12.1 Filhos óbito: 1() M 2() F
13. Prematuridade? 1() Sim. Número de semanas que o bebê nasceu? _____ 2() Não
14. Filho com má-formação congênita? 1() Sim, qual? _____ 2() Não
15. Filho com baixo peso ao nascer? 1() Sim, quantos? _____ 2() Não
16. Filho com atraso no desenvolvimento cognitivo neuropsicomotor? 1() Sim 2() Não
17. Filhos com alteração comportamental desde o nascimento? 1() Sim, qual? _____ 2() Não
18. Ciclo regular? () Sim () Não, por quê? _____
19. Diminuição da fertilidade/dificuldades para engravidar? () Sim () Não
19.1 Se sim, o que ocorreu? _____
19.2 A gravidez foi assistida? () Sim () Não Como? _____
20. Menopausa? 1() Sim, qual idade? _____ 2() Não
21. Algum problema de saúde? 1() Sim, qual? _____ 2() Não
22. Usa medicamentos atualmente ou recentemente de forma contínua? 1() Sim 2() Não
22.1 Se sim, qual (is)? _____
23. Você prepara ou auxilia na mistura do agrotóxico? 1() Sim 2() Não 3() Antes da gravidez
24. Você aplica ou auxilia na aplicação do agrotóxico? 1() Sim 2() Não 3() Antes da gravidez
25. Se sim, na 23 e/ou 24, usa EPI no preparo/aplicação de agrotóxico, quais itens você usa do EPI? (P=preparo; A=aplicação; X=preparo e aplicação)
1() Boné/touca árabe 2() Máscara/Respirador 3() Viseira facial
4() Jaleco/Macacão 5() Avental 6() Luva 7() Calça 8() Bota
9() Completo 10() Não utiliza agrotóxico
26. Quanto ao contato com os agrotóxicos, qual sua opinião sobre o grau de risco para sua família?
1() muito perigoso 2() perigoso 3() pouco perigoso 4() não perigoso 5() não sabe

3ª PARTE - Características das lactantes (somente para mães que estão amamentando) e do recém-nascido ou bebê que está sendo amamentado

27. Qual o sexo do bebê? () Masculino () Feminino
28. Idade do filho(a) que está amamentando? _____ meses

29. Exclusivamente leite materno? () atualmente () até quantos meses? _____
 29.1. Se não, qual outro alimento ou complemento? _____
 30. Se tem alguma resposta SIM entre as questões 13 e 17. Descreva: _____
 31. Possui alguma doença? () Sim 2 () Não
 32. Seu filho(a) faz uso de medicamento ou fez recentemente? 1 () Sim 2 () Não
 32.1 Se sim, qual? _____

4ª PARTE - Hábitos alimentares da mãe

33. Como você descreve seus hábitos alimentares antes da gravidez?
 () dieta mista () vegetariana, mas com leite e ovos () vegetariana () outra
 34. Você mudou os hábitos alimentares durante a gravidez/amamentação? () Sim () Não
 35.1 Se sim, o que mudou? _____
 35.1 Se sim, por quê? _____
 36. Qual a frequência com que você comeu os seguintes alimentos, antes e durante a gravidez/amamentação?

Alimento	Nunca		Menos 1 x semana		2 x semana		Mais 2 x semana		Todos os dias	
	Antes	Durante	Antes	Durante	Antes	Durante	Antes	Durante	Antes	Durante
Peixe e derivados										
Alimentos marinhos (camarão, sardinha)										
Leite e derivados										
Carne, aves e produtos derivados										
Alimentos Processados (salame, presunto, bolacha)										
Ovos										

5ª PARTE - Características do grupo familiar

37. Qual o tamanho da propriedade? _____ hectares
Se na propriedade rural não é usado agrotóxico então ir para a questão 42.
 38. Quais os principais agrotóxicos usados na propriedade rural? (nome comercial ou componente ativo) _____

 39. Em que tipo de atividades são utilizados agrotóxicos na propriedade rural?
 1() Lavoura 2 () Criação de animais 3 () Horta/jardim 4() Dedetização 5() Outro _____
 40. Qual(is) equipamento(s) é(são) utilizado(s) na aplicação dos agrotóxicos na propriedade rural?
 1() Pulverizador costal 2() Trator com cabina/gafanhato 3() Trator sem cabine
 4() Outro, qual? _____
 41. Onde os agrotóxicos são guardados na propriedade rural?
 1() Casinha/galpão/armazém 2() Ao ar livre, local? _____

- 3() Dentro de casa, local? _____
42. O agricultor (pai das crianças) usa o EPI quando prepara/aplica agrotóxicos?
 Completo Incompleto Não usa
43. Quem lava essas roupas geralmente? 1() próprio agricultor 2() esposa 3() outros _____
44. Como são lavadas as roupas utilizadas durante a preparo/aplicação dos agrotóxicos?
 1 () junto às demais roupas da família
 2 () separado das demais roupas da família, mas na mesma máquina de lavar/mesmo tanque
 3 () em local independente, com máquina e/ou tanque diferente das demais roupas
45. A água utilizada para o consumo humano é fornecida por:
 1() Poço coletivo (prefeitura) 2() Poço próprio
46. No estabelecimento agropecuário, algum familiar já teve sintoma que possa estar relacionado à utilização de agrotóxicos? 1() Sim 2() Não 3() Não sabe
- 46.1 Se sim, quem? _____ Qual o sintoma? _____
- 46.2 Se sim, como ocorreu? _____
- 46.3 Se sim, precisou ajuda médica? 1() Sim 2() Não
47. Existem propriedades rurais vizinhas que usam agrotóxicos? 1() Sim 2() Não
- 47.1 Se sim, percebe que o agrotóxico atinge a sua propriedade? 1() Sim 2() Não
- 47.2 Se sim, como? _____

OBSERVAÇÕES: _____

Data: ____ / ____ / ____

Nº: _____