

Camila Braga Derlan

IDENTIFICAÇÃO DOS NÍVEIS DE COLINESTERASE NO LEITE MATERNO

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul- UNISC, para obtenção da nota parcial para a disciplina de Trabalho de Curso I.

Orientadora: Danielly Joani Bullé
Co-orientador: Valeriano Antônio Corbellini

Santa Cruz do Sul
2015

LISTA DE ABREVIATURAS

Ach- Acetilcolina

Ai- Área

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CCD- Cromatografia em Camada Delgada

CG- Cromatografia Gasosa

CG-ECD- Cromatografia a gás com detector seletivo por captura de elétrons

CIT- Centro de Informação Toxicológica

CLAE- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CTT- Toxafeno

DGKC- Sociedade Germânica de Clínica Química

DTAs- Doenças Transmitidas por Alimentos

EPIs- Equipamentos de Proteção Individual

ESF- Estratégia Saúde da Família

FAO- Food And Agriculture Organization

FT-IR- Espectroscopia no Infravermelho por transformada de Fourier

GAMAGT- Gama glutamil transpeptidase

HCA- Agrupamento Hierárquico

HCH- Hexaclorociclohexano

Hi- Altura

IDA- Dose diária aceitável

IDTM- Ingesta Diária Teórica Máxima

LMR- Limite máximo de resíduos

MAPA- Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

MIR- Espectroscopia no Infravermelho médio

MMA- Ministério do Meio Ambiente

MS- Ministério da Saúde

NRR 5- Norma Regulamentadora Rural nº5

OCPs- Organoclorados

PCBs- Bifenilas policloradas

PCDDs- Dibenzo-*p*-dioxinas policloradas

PBDEs- Éteres difenílicos policlorados

PCA- Análise por Componentes Principais

PCDFs- Dibenzofuranos policlorados

PCNs- Naftalenos policlorados

PCTs- Terfenilas policloradas

PLS- Mínimos Quadrados Parciais

PSF- Programa Saúde da Família

RMSECV- Raiz quadrada do erro quadrático médio de validação cruzada

RMSEP- Raiz quadrada do erro quadrático médio de previsão

SIMCA- Modelagem Independente Flexível por Analogia de Classes

SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SPSS- Statistical Package for the Social Science

SRIFTS- Espectroscopia de reflectância especular no infravermelho com Transformada de Fourier

TCLE- Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TGO- Transaminase glutâmica oxalacética

TGP- Transaminase glutâmica pirúvica

TSH- Hormônio estimulante da tireoide

T3- Tri-iodotironina

T4- Tiroxina

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo Geral	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3 JUSTIFICATIVA	12
4 REFERENCIAL TEÓRICO	14
4.1 Informações Gerais e Histórico	14
4.2 Epidemiologia	15
4.3 Resíduos de Agrotóxicos em alimentos	16
4.4 Agravos a saúde humana pela exposição ocupacional	18
4.5 Agrotóxicos utilizados na cultura do fumo	19
4.5.1 Organofosforados	20
4.5.2 Carbamatos	21
4.5.3 Piretroides	21
4.5.4 Organoclorados	22
4.6 Colinesterase	22
4.7 Má formação congênita <i>versus</i> exposição à agrotóxicos	24
4.8 Efeitos dos agrotóxicos sobre recém-nascidos	24
4.9 Diagnóstico Laboratorial	25
4.10 Técnicas de Identificação	26
4.10.1 Espectroscopia de absorção molecular no visível (UV-VIS)	26
4.10.2 Espectroscopia no Infravermelho	27
5 METODOLOGIA	29
5.1 Desenho do Estudo	29
5.2 População e Amostra	29
5.3 Coleta de dados	29

5.4 Critérios de Inclusão	30
5.5 Critérios de Exclusão	30
5.6 Procedimento	30
5.7 Espectroscopia de absorção molecular no visível (UV-VIS) para determinação de Colinesterase	30
5.8 Método no Infravermelho	31
5.8.1 Análise de Dados.....	31
5.8.2 Análise de predição classificatória	32
5.8.3 Análise de predição quantitativa.....	32
5.9 Considerações éticas	32
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
CONCLUSÃO.....	71
PERSPECTIVAS.....	72
REFERÊNCIAS	73

RESUMO

Na região do Vale do Rio Pardo, o cultivo mais predominante é o fumo, e uma grande preocupação é evidenciada em relação à elevada exposição e re-exposição aos agrotóxicos com consequente diminuição dos níveis sanguíneos de colinesterase. Em gestantes, essa exposição pode provocar parto prematuro, Índice de Apgar alterado no recém-nascido e aumento na mortalidade infantil. As lactantes carregam estas substâncias que podem se armazenar no leite materno, um alimento fundamental para a saúde e desenvolvimento infantil. O leite materno é considerado um biomarcador de exposição, portanto, ele permite identificar a atividade colinesterase, muito documentada em estudos em plasma sanguíneo, porém exclusiva na pesquisa em leite materno. Os objetivos da pesquisa concentram-se na identificação do perfil epidemiológico de puérperas, nível de exposição aos agrotóxicos e identificação da atividade colinesterase no leite materno por Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) e por Espectroscopia de absorção molecular no visível (UV-VIS)- método referência. O estudo caracteriza-se por ser observacional e experimental com delineamento transversal. Participaram 89 puérperas internadas na maternidade de um hospital de ensino da região do Vale do Rio Pardo, na cidade de Santa Cruz do Sul, no período de janeiro a abril de 2015, com aplicação de um questionário estruturado com perguntas abertas e fechadas, realizado previamente a coleta de leite materno. Foram identificados os fatores sociodemográficos, educacional e a exposição aos agrotóxicos e computados no programa Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 20.0, expressos em frequência, porcentagem e desvio padrão. Os resultados do estudo revelaram que, a faixa etária mais encontrada foi entre 13 e 24 anos alcançando um percentual de 46,1% e a média de idade da amostra foi de 26 anos. Em relação à escolaridade o ensino fundamental incompleto foi o mais descrito 31 (34,8%). Quanto ao estado civil, 50 (56,2%) se declararam solteiras. E as ocupações mais destacadas foram do lar 23 (25,8%) e safrista 17 (19,1%). Na espectroscopia UV-VIS identificou-se uma média de 267,70 U/L para a atividade colinesterase, com desvio padrão de 106,02. A técnica SRIFTS (Espectroscopia de reflectância especular no infravermelho por Transformada de Fourier), associada ao método de regressão por mínimos quadrados parciais (PLS) apresentou-se satisfatória, o coeficiente de correlação (R^2) encontrado foi de 0,99 e valor de $p < 0,0001$, utilizando o pré-processamento por autoescalamento (AE). Apesar de dados significativos serem encontrados na pesquisa, o aleitamento exclusivo não deve ser interrompido, e, mais estudos são necessários para otimização e validação dos métodos utilizados.

Palavras-chave: Leite materno, colinesterase, agrotóxicos.

ABSTRACT

In the region of Vale do Rio Pardo, the most predominant crop is tobacco, and concern is evident in relation to high exposure and re-exposure to pesticides with consequent reduction in blood levels of cholinesterase. In pregnant women can cause premature birth, Apgar score index changed in the newborn and increased infant mortality. Breastfeeding mothers carry these substances that can be stored in breast milk, an essential food for child health and development. Breast milk is considered a biomarker of exposure, so it identifies the cholinesterase activity, well documented in studies in blood plasma, but exclusively in the breast milk research. The research objectives are focused on identifying the epidemiological profile of mothers, level of exposure to pesticides and identification of cholinesterase activity in breast milk by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) and Spectroscopy of molecular absorption in the visible (UV-VIS)- reference method. The study is characterized by being observational and experimental with cross-sectional design. Participated in 89 postpartum women admitted to a teaching hospital of Vale do Rio Pardo region, in the city of Santa Cruz do Sul, in the period January to April 2015, through the application of a structured questionnaire open and closed questions, previously held the collection of breast milk. We identified some factors such as sociodemographic, educational and level of exposure to pesticides and computed in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0, expressed in frequency, percentage and standard deviation. The study results revealed that the most frequent age group was between 13 and 24 years reaching a percentage of 46,1% and the mean age was 26 years. Regarding education the elementary school was described as 31 (34.8%). Regarding marital status, 50 (56.2%) said they were single. And the most prominent occupations were Housewife 23 (25.8%) and temporary worker 17 (19.1%). Spectrophotometric UV-VIS, analysis identified an average of 267.70 U / L for cholinesterase activity, with standard deviation of 106.02. The specular reflectance infrared Fourier transform spectroscopy (SRIFTS) technique associated with the regression method partial least squares (PLS) showed to be satisfactory, the correlation coefficient (R²) was found to be 0,99 and p <0.0001, using preprocessing by autoescalamento (AE). Despite significant data is found in the search, exclusive breastfeeding should not be stopped, and further studies are needed to optimize and validate the methods used.

Keywords: Breast milk, cholinesterase pesticides.

INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade o homem buscou o combate de pragas que infestavam o plantio, tanto por rituais religiosos como pela introdução de defensivos agrícolas. A utilização de agrotóxicos no controle de pragas vem aumentando cada vez mais a produção de alimentos, e no sentido econômico, melhorando as condições de vida dos trabalhadores rurais. A saúde humana sofre uma influência negativa, frente aos agravos que tais produtos podem ocasionar. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (1996), a exposição a estas substâncias pode provocar intoxicações agudas, sub-agudas ou crônicas, com efeitos neurotóxicos, parassimpaticomiméticos e desenvolvimento de tumores.

O Brasil é um dos países que mais consomem agrotóxicos, trazendo um forte impacto sobre a saúde pública, afetando trabalhadores rurais, moradores próximos a fazendas e demais consumidores de alimentos contaminados com tais pesticidas, tanto pela ingestão como pela exposição ocupacional. Mas, o uso de agrotóxicos se torna cada vez mais dependente no processo produtivo agrícola. Dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do Observatório da Indústria dos Agrotóxicos da Universidade Federal do Paraná, mostram que nos últimos dez anos, o mercado mundial de agrotóxicos aumentou 93% e o crescimento interno brasileiro alcançou 190%. Entre 2010 e 2011 as vendas chegaram a 936 mil toneladas de produto, destas, 833 toneladas foram produzidas no país e 246 mil toneladas importadas. No mesmo período, os herbicidas atingiram 45% das vendas de agrotóxicos, seguido dos fungicidas com 14%, inseticidas com 12% e demais classes 29% a nível nacional (PERES & MOREIRA, 2003; ANVISA, 2012).

Aproximadamente 434 ingredientes ativos e 2400 formulações possuem registro no Ministério da Saúde (MS), Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Ministério do Meio Ambiente (MMA) e podem ser comercializados seguindo critérios estabelecidos. E entre os 50 agrotóxicos mais utilizados no Brasil, 14 são vedados na União Europeia (BRASIL, 2008).

Com base nos dados de elevadas vendas, casos de intoxicações também surgem. Uma das maiores causas de intoxicação ocorre devido a exposição ocupacional, em que, trabalhadores do meio rural não recebem as informações necessárias ou não utilizam os EPI's conforme recomendação. A falta de seriedade e conhecimento dos riscos prejudica esses trabalhadores e sua saúde fica comprometida. Outro problema também

identificado é que muitas das intoxicações não são nem notificadas em muitos municípios brasileiros (SILVA et al., 2013(a); SILVA et al., 2013(b)).

Organofosforados e organoclorados são os herbicidas mais utilizados na agricultura, sendo este último grupo de uso restringido ou até mesmo proibido por seu largo espectro residual e por apresentar característica bioacumulativa. Existem vários estudos realizados por vários profissionais e a detecção de tais substâncias pode ser realizada em plasma humano, leite materno e alimentos de consumo em geral. Os efeitos destes podem acarretar disfunções cerebrais em crianças, câncer e outras patologias (SIQUEIRA & KRUSE, 2008).

Dada a agressividade e poder nocivo dos agrotóxicos e principalmente sobre fetos humanos, tal pesquisa surgiu para identificar os níveis de colinesterase no leite materno e a sua relação com os agrotóxicos mais utilizados na região do Vale do Rio Pardo, em especial aqueles empregados em plantações de fumo, o cultivo mais abundante da região, o respectivo nível de exposição em lactantes (ocupacional ou não) e as consequências sobre os recém-nascidos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar os níveis de colinesterase no leite materno de puérperas com ou sem exposição aos agrotóxicos.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Investigar os efeitos da exposição direta ou indireta aos agrotóxicos em puérperas pela dosagem de colinesterase no leite materno.
- ✓ Analisar o perfil epidemiológico de puérperas que estiveram ou não expostas de forma ocupacional aos agrotóxicos.
- ✓ Avaliar dados dos recém-nascidos e puérperas pela busca na ficha de parto ou na Declaração de Nascido Vivo (DN) referente a idade gestacional no momento do parto, peso ao nascer, presença ou ausência de anomalia congênita, índice de apgar e relacionar com a exposição materna aos agrotóxicos.
- ✓ Identificar os níveis de colinesterase no leite materno por Espectroscopia no Infravermelho e Espectroscopia molecular no visível (metodologia padrão).

3 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de formulações com pesticidas foi significativamente conduzido pelo anseio do homem em crescer economicamente, e aumentar a produção de alimentos. Sempre se buscou formas de combate às pragas que infestavam cultivos, e o uso de agrotóxicos foi o que alavancou o desenvolvimento agrícola (BRAIBANTE & ZAPPE, 2012).

Mesmo com a expansão no mercado, o uso irracional de agrotóxicos tem levado a diversas intoxicações, tanto de agricultores como de consumidores, gerando um alerta sobre as consequências que esses produtos podem causar. Apesar dos casos de intoxicação por agrotóxicos e demais efeitos nocivos sobre a saúde humana, a venda desses produtos continuam a prevalecer no mercado mesmo com publicações confiáveis e de cunho científico que comprovem sua agressividade. Segundo estimativas do Ministério da Saúde, para cada evento notificado, existem cinquenta outros que não foram notificados (TROIAN, 2009).

O impacto direto de contaminação pode ocorrer por via ocupacional, ambiental ou alimentar. A forma ocupacional representa o contato direto com os agrotóxicos, ou seja, agricultores que manipulam tais substâncias durante a preparação, pulverização, descarte de embalagens ou colheita, revela 80% dos casos de intoxicação por essa via. Pela exposição ambiental, a contaminação pode vir de agrotóxicos dispersos em águas, córregos, em lagunas, contaminação por partículas destes compostos que foram pulverizados e encontram-se no ar e pela contaminação do solo. Por último, a via alimentar que pode levar a intoxicação por meio da ingestão de produtos com tais substâncias nocivas a saúde humana (MOREIRA et al., 2002).

Na região do Vale do Rio Pardo, o cultivo mais predominante é o fumo, e uma grande preocupação a nível local é evidenciada, devido à elevada exposição e re-exposição aos agrotóxicos por parte de trabalhadores que não conhecem os riscos dessa atividade com elevada taxa de intoxicação. Trabalhadoras rurais apresentam maiores riscos ainda durante a gestação, a exposição intensa pode provocar parto prematuro, índice de apgar alterado no recém-nascido e aumento na mortalidade infantil. A exposição também pode aumentar as ocorrências de má formação congênita principalmente quando ambos os pais encontram-se expostos diretamente a estes

compostos e quando a moradia é muito próxima dos pontos de aplicação (SILVA, 2013; CREMONESE, 2012; SILVA et al., 2011).

Portanto, uma atenção maior deve ser prestada a estas trabalhadoras, e principalmente aos efeitos sobre recém-nascidos. As lactantes carregam estas substâncias que podem se armazenar no leite materno e provocar nas crianças sob amamentação, problemas a nível cerebral e outras complicações (FREIRE, 2005).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, E. A. et al. Agrotóxicos e o risco à saúde entre fumicultores. *Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde*, v.17, n. 2, p. 133-139, 2011.
- AMORIM, M. M. R. et al. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant*, v. 6, Supl. 1, S19-S25, 2006.
- ANALISA. Gold Analisa Diagnóstica Ltda. *Kit para determinação de colinesterase por metodologia cinética colorimétrica*. Cat. 415. MS 80022230118. Belo Horizonte, 2012.
- ANDERSEN, C. M.; BRO R. Variable selection in regression – a tutorial. *Journal of Chemometrics*, v. 24, n. 11-12, p. 728–737, 2010.
- ANVISA; UFPR. *Seminário de mercado de agrotóxico e regulação*. Brasília, 2012. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2012+noticias/seminario+volta+a+discutir+mercado+de+agrototoxicos+em+2012>>. Acesso em: 24 jul. 2014.
- BARBOSA, Luiz Claudio de Almeida. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. 1. ed. Viçosa: Editora UFV, 2007. p. 14-30.
- BIOLCHI, M. A.; BONATO, A. A.; OLIVEIRA, M. A. A cadeia produtiva do fumo. *Contexto Rural*, v. 3, n. 4, p. 5-55, 2003.
- BOMBARDI, Larissa Mies. *Intoxicação e morte por agrotóxicos no Brasil: A nova versão do capitalismo oligopolizado*. Boletim DATALUTA, 2011.
- BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R; KJELLSTROM, T. *Epidemiologia Básica*. 2. ed. São Paulo: Santos, 2010. p. 39-44.
- BRAIBANTE, M. E. F.; ZAPPE, J. A. A química dos agrotóxicos. *Quím. Nova na Escola*, v. 34, n. 1, p. 10-15, 2012.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 10, de 22 de fevereiro de 2008. Que estabelece a reavaliação toxicológica de 14 agrotóxicos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 28 fev. 2008. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9e475b00486675809112992bd5b3ccf0/Fersol%5B1%5D+Efeito+suspensivo+AI.pdf?MOD=AJPERES>>.
- BRASIL. Ministério do Trabalho. Portaria n. 191, de 15 de abril de 2008. Que aprova as Normas Regulamentadoras Rurais-NRR. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 16 ab. 2008. Disponível em: <http://portal.mte.gov.br/data/files/FF8080812C12AA70012C13CA20D117EB/p_19880412_3067.pdf>.

BRASIL. Lei n. 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 12 jul. 1989. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/17802.htm>.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Agrotóxicos X Saúde Pública*. 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Guilherme_Franco_Netto_agrotoxicos_saude_publica.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo de atenção à Saúde dos Trabalhadores expostos a agrotóxicos*. Diretrizes para atenção integral à Saúde do Trabalhador de Complexidade Diferenciada. 2006. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_atencao_saude_trab_exp_agrotoxicos.pdf>. Acesso em: 17 ago. 14.

BRENDER, J. D. et al. Maternal Pesticide Exposure and Neural Tube Defects in Mexican Americans. *Annals of Epidemiology*, v. 20, n. 1, p. 16-22, 2010.

BRISBOIS, Ben W. Epidemiology and ‘developing countries’: Writing pesticides, poverty and political engagement in Latin America. *Social Studies of Science*, v. 44, n. 4, p. 600-624, 2014.

CALDAS, E. D.; SOUZA, L. C. K. R. Avaliação de risco crônico da ingestão de resíduos de pesticidas na dieta brasileira. *Rev Saúde Pública*, v. 34, n. 5, p. 529-537, 2000.

CALDAS, Luiz Q. de A. *Intoxicações exógenas agudas por Carbamatos, Organofosforados, Compostos Bipiridílicos e Piretroides*. Rio de Janeiro, 2000. Disponível em: <<http://www.bvsde.paho.org/tutorial2/fulltex/intoxicacoes.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2014.

CASTRO, Vera Lúcia Scherholz Salgado de. Agência Embrapa de Informação Tecnológica. *Agrotóxicos*. 2011. Disponível em: <http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/agricultura_e_meio_ambiente/arvore/CO_NTAG01_80_1211200710211.html>. Acesso em: 08 ago. 2014.

CHEN, Z; WANG, Y. Chromatographic methods for the determination of pyrethrin and pyrethroid pesticide residues in crops, foods and environmental samples. *J. Chromatogr. Science*, p. 367-395, 1996.

CREMONESE, C. et al. Exposição a agrotóxicos e eventos adversos na gravidez no Sul do Brasil, 1996-2000. *Cad. Saúde Pública*, v. 28, n. 7, p. 1263-1272, 2012.

CIT. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. *Agrotóxicos*. Disponível em:

<http://www.cit.rs.gov.br/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=60>. Acesso em: 27 ago. 2014.

COCKER, J. et al. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Toxicology Letters*, v. 134, n. 1-3, p. 97-103, 2002.

DE MAESSCHALCK, R. et al. Decision criteria for soft independent modeling of class analogy applied to near infrared data. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 47, n. 1, p. 65-77, 1999.

DORDEVIC, Milan. Morbidity in newborns exposed to organophosphorus pesticides. *Med Pregl*, v. 63, n. 5-6, p. 414-417, 2010.

ELLMAN, G. L. et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, v. 7, p. 88-95, 1961.

FERNANDES, Elenise Stuker. *Efeito da erva mate (Ilex paraguensis, St. Hill.) na modulação gênica e na atividade da enzima paroxonase: Estudos in vitro e in vivo*. 2011. 115 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Nutrição- Mestrado)- Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

FRANCESQUETT, J. Z. et al. Determinação do Poder Calorífico de Amostras de gasolina utilizando Espectroscopia no Infravermelho Próximo e Regressão Multivariada. *Orbital: Electron J. of Chem.*, v. 5, n. 2, p. 88-95, 2013.

FREIRE, Felipe Cesar. *Avaliação dos possíveis efeitos sobre o desfecho da gravidez em uma população de mulheres expostas cronicamente a agrotóxicos, na região do Vale de São Lourenço, Nova Friburgo, RJ*. 2005. 81 f. Dissertação (Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública- Mestrado)- Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2005.

FUJII, Y. et al. Detection of dicofol and related pesticides in human breast Milk from China, Korea and Japan. *Chemosphere*, v. 82, p. 25-31, 2011.

GALLI, A. et al. Utilização de técnicas eletroanalíticas na determinação de pesticidas em alimentos. *Quim. Nova*, v. 29, n. 1, p. 105-112, 2006.

GIUGLIANI, E. R. J.; LAMOUNIER, J. A. Aleitamento materno: uma contribuição científica para a prática do profissional de saúde. *Jornal de Pediatria*, v. 80, n. 5 (supl.), 2004.

HÖSKULDSSON, Agnar. Variables and subset selection in PLS regression. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 55, n. 1-2, p. 23-38, 2001.

JEYARATNAM, J.; LUN, K. C. e PHOON, W. O. Survey of acute pesticide poisoning among agricultural workers in four Asian countries. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 65, n. 4, p. 521-527, 1987.

JUNIOR, Luiz C. de C.; BINOTTO, Paula A.; PEREIRA, João G. S. *Cadeia produtiva de fumo*. Disponível em: <http://novosite.fepese.org.br/portaldeeconomia-sc/arquivos/links/alimentos_agronegocio/2005%20CPR%20Fumo.pdf>. Acesso em: 07 set. 2014.

JÚNIOR, J. F.; ALVES, M. E.; GUERREIRO, A. S. Intoxicação por organofosforados. *Medicina Interna*, v. 6, n. 2, p. 88-91, 1999. ISSN: 0872-671X.

KOH, D.; JEYARATTNAM, J. Pesticides hazards in developing countries. *Elsevier*, v. 188, supl. 1, s78- s85, 1996.

KOVALENT. Bula Colinesterase DGKC. MS 80115310101. BL0088 / REV04-01/2014. Disponível em: <<http://www.grupobiosyskoyalent.com.br/portalkoyalent/ProdutoDetalhe.aspx?chave=50&origem=busca>>. Acessado em: 14/06/15.

MARASCHIN, Leandro. *Avaliação do Grau de Contaminação por Pesticidas na água dos principais rios formadores do Pantanal Mato- Grossense*. 2003. 90 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente- Mestrado)- Universidade Federal do Mato Grosso. Mato Grosso, 2003.

MISHRA, K; RAMESH, C. Assessment of organochlorine pesticides in human Milk and risk exposure to infants from North-East India. *Science of the Total Environment*, v. 409, p.4939-4949, 2011.

MONNLÉO, I. L.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública*, v. 22, n. 5, p. 913-922, 2006.

MOREIRA, J. C. et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. *Rev Ciência e Saúde Coletiva*, v. 7, n.2, p. 299-311, 2002.

OLIVEIRA-SILVA, J. J. et al. Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos. *Rev Saúde Pública*, v.35, n. 2, p. 130-135, 2001.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde/OMS. Organização Mundial da Saúde . *Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos*. Brasília, 1996. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/livro2.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2014.

PERES, F., MOREIRA, J. C. *É veneno ou é remédio?: agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. 384 p. Disponível em: <<http://static.scielo.org/scielobooks/sg3mt/pdf/peres-9788575413173.pdf>>. Acesso em: 24 jul. 2014.

PINHO, G. P.; NEVES, A. A.; QUEIROZ, M. E. L. R. Análise de Resíduos de agrotóxicos em tomates empregando dispersão da matriz em fase sólida (DMFS) e Cromatografia Gasosa. *Quim. Nova*, v. 32, n. 1, p. 92-98, 2009.

- ROCHA, T.M.; GONÇALVES, E. C. B. A.; FARIA, M. V. C. Lavagem e sanitização em maçã (*Malus domestica* Borkh.) cultivar Royal Gala: Avaliação na redução de pesticidas organofosforados. *Alim. Nutr.*, v. 21, n. 4, p. 659-665, 2010.
- ROJAS-SQUELLA, X. et al. Presence of organochlorine pesticides in breast Milk samples from Colombian women. *Chemosphere*, v. 91, p. 733-739, 2013.
- ROSCINI, L. et al. Influence of cell geometry and number of replicas in the reproducibility of whole cell FTIR analysis. *Analyst*, v. 135, n. 8, p. 2099-2105, 2010.
- SANTOS, A. C.; MOSTARDEIRO, C. P. Padronização de metodologia analítica para avaliação da colinesterase plasmática. *Rev. Contexto e Saúde*, v. 7, n. 14, p. 23-30, 2008.
- SANTOS, M. G. et al. Study of the correlation between blood cholinesterases activity, urinary dialkyl phosphatates, and the frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes in rats exposed to disulfoton. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 49, n. 1, p. 149-154, 2013.
- SANTOS, M. A. T.; AREAS, M. A.; REYES, F. G. Piretroides- Uma visão geral. *Alim. Nutr*, v. 18, n. 3, p. 339-349, 2007.
- SANTOS, Poliana M. *Aplicação de imagens digitais e técnicas espectroanalíticas combinadas com quimiometria para detecção e quantificação de adulteração em leite bovino*. 2013. 79 f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Química- Doutorado)- Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2013.
- SANTOS, V. M. R. et al. Compostos organofosforados pentavalentes: Histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Quim. Nova*, v. 30, n. 1, p. 159-170, 2007.
- SILVA, J. M.; ZINI, C. A.; CARAMÃO, E. B. Aplicação da cromatografia gasosa bidimensional abrangente com microdetector de captura de elétrons para determinação de agrotóxicos em sedimentos. *Quim Nova*, v. 34, n. 6, p. 962-967, 2011.
- SILVA, S. R. G. et al. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale São Francisco. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 33, n. 1, p. 20-26, 2011.
- SILVA, E. F. et al. Prevalência de morbidades e sintomas em idosos: um estudo comparativo entre zonas rural e urbana. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 18, n. 4, p. 1029-1040, 2013 (a).
- SILVA, J. B. et al. Fumicultores da zona rural de Pelotas (RS), no Brasil: exposição ocupacional e a utilização de equipamentos de proteção individual (EPI). *Saúde em debate*, v. 37, n. 97, p.347-353, 2013 (b).
- SIQUEIRA, S. L.; KRUSE, M. H. L. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. *Rev Esc Enferm USP*, v. 42, n. 3, p. 584-590, 2008.

- SHAW, R.A; MANTSCH, H.H. Infrared spectroscopy in clinical and diagnostic analysis. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, 2006.
- SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. *Principios de Análisis instrumental*. 5. ed. Madrid: Bookman Companhia Editora LTDA, 2009.
- SOARES, W.; ALMEIDA, R. M. V. R.; MORO, S. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v. 19, n. 4, p. 1117-1127, 2003.
- TROIAN, A. et al. O uso de agrotóxicos na produção de fumo: Algumas percepções de agricultores da comunidade de Cândido Brum, no município de Arvorezinha (RS). 47º Congresso -*Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural*. Porto Alegre, 2009.
- WALENTIN, S. et al. Comparative analysis of enzyme activity in human colostrum, Milk, and serum. *Clinical Biochemistry*, v. 21, n. 2, p. 131-133, 1988.
- WALMSLEY, Adrian. Improved variable selection procedure for multivariate linear regression. *Analytica Chimica Acta*, v. 354, n. 1-3, p. 225-232, 1997.
- XIAOBO, Z. et al. Variables selection methods in near-infrared spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, v. 667, n. 1-2, p. 14-32, 2010.