



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA
MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE PÚBLICA**

ADA CRISTINA PONTES AGUIAR

**MÁS-FORMAÇÕES CONGÊNITAS, PUBERDADE PRECOCE E AGROTÓXICOS:
UMA HERANÇA MALDITA DO AGRONEGÓCIO PARA A CHAPADA DO APODI
(CE)**

FORTALEZA - CE

2017

ADA CRISTINA PONTES AGUIAR

MÁS-FORMAÇÕES CONGÊNITAS, PUBERDADE PRECOCE E AGROTÓXICOS: UMA
HERANÇA MALDITA DO AGRONEGÓCIO PARA A CHAPADA DO APODI (CE)

Dissertação apresentada ao Mestrado em Saúde
Pública da Universidade Federal do Ceará – UFC,
como requisito final para a obtenção do título de
mestra em Saúde Pública.

Orientadora: Prof^a Dr.^a Raquel Maria Rigotto

Co-orientadora: Dr.^a Aline do Monte Gurgel

FORTALEZA - CE

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A227m Aguiar, Ada Cristina Pontes.
Mús-Formações congênitas, puberdade precoce e agrotóxicos: uma herança maldita do agronegócio para a Chapada do Apodi (CE) / Ada Cristina Pontes Aguiar. – 2017.
199 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2017.
Orientação: Profa. Dra. Raquel Maria Rigotto.
Coorientação: Profa. Dra. Aline do Monte Gurgel.

1. Más-formações congênitas. 2. Puberdade precoce. 3. Agrotóxicos. 4. Agronegócio. I. Título.
CDD 610

ADA CRISTINA PONTES AGUIAR

MÁS-FORMAÇÕES CONGÊNITAS, PUBERDADE PRECOCE E AGROTÓXICOS: UMA
HERANÇA MALDITA DO AGRONEGÓCIO PARA A CHAPADA DO APODI (CE)

Dissertação apresentada ao Mestrado em Saúde
Pública da Universidade Federal do Ceará –UFC,
como requisito final para a obtenção do título de
mestra em Saúde Pública.

Data: __/__/__

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Raquel Maria Rigotto

Prof.^a Dr.^a Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Wanderlei Antônio Pignati

Prof. Dr. Universidade Federal do Mato Grosso

Prof.^a Dr.^a Maria do Socorro Queiroz Alves de Souza

Prof.^a Dr.^a Universidade Federal do Ceará

Dr.^a Aline do Monte Gurgel

Pesquisadora Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/PE)

A ciência não pode calcular quantos cavalos de força existem nos cantos de um sabiá.

Quem acumula muita informação perde o condão de adivinhar: divinare

Os sabiás divinam.

Nosso conhecimento não era de estudar em livros. Era de se pegar de apalpar de ouvir e de outros sentidos. Seria um saber primordial? Nossas palavras se ajuntavam uma na outra por amor e não por sintaxe. A gente queria o arpejo. O canto. O gorjeio das palavras. Um dia tentamos até de fazer um cruzamento de árvores com passarinhos para obter gorjeios em nossas palavras. Não obtivemos. Estamos esperando até hoje.

Manoel de Barros em Poesia completa.

AGRADECIMENTOS

A Deus e às forças da natureza, por me guiarem pelos caminhos do encontro com os enfrentamentos necessários e das belezas de uma vida que transborda de sentidos e significados, por mais que os dias no nosso planeta estejam tão difíceis.

À minha mãe Germilca, pelo amor presente em seus gestos e pela coragem de enfrentar as adversidades da vida. Ao meu irmão Serginho, pelo companheirismo e por me encantar com o seu amor aos livros, me despertando para os caminhos da paixão pela literatura. Ao meu avô Aguiar, por estar ao meu lado. Ao meu pai Sérgio, por ser exatamente quem ele é. À minha cunhada Ludmila, pela amizade e pelos bons momentos compartilhados.

À minha amiga e orientadora Raquel Rigotto, pela sensibilidade, compreensão, sabedoria, mas, principalmente, por ser uma borboleta azul que voa por paisagens lindas, nos estimulando a enxergar o que somos e todas as belezas de uma vida construída por caminhos de justiça.

À Elis Rigoni, uma flor que brotou no meu jardim no dia mais bonito da primavera, tornando toda a minha existência, desde então, cheia de cores.

Às vigilantes populares em saúde da comunidade de Tomé, Socorro e Luci, por sempre nos acolherem tão bem em suas residências, pelo compromisso com a comunidade e por serem mulheres guerreiras em todos os espaços nos quais estão inseridas.

Às (aos) amigas (os) e companheiras (os) do Núcleo Tramas, por existirem, resistirem, serem lindas (os) e por construirmos uma ciência em diálogo com os sujeitos dos territórios. Vocês me inspiram!

Ao companheiro Reginaldo, pela solidariedade conosco nos momentos que precisamos de ajuda na região. E pelos momentos de descontração na beira do rio Jaguaribe também, claro.

À minha co-orientadora Aline Gurgel, pelos importantes diálogos sobre os processos de escrita.

Às famílias do Tomé que aceitaram participar da pesquisa, por nos receberem em seus domicílios e compartilharem conosco suas dores.

À professora Suely Santos, pela solidariedade com a realização das análises dos cariótipos.

À pesquisadora Ana Cristina Simões, pelo apoio e suporte na realização dos exames toxicológicos.

RESUMO

Na Chapada do Apodi (CE), o modelo agrícola baseado no agronegócio vem se expandido por meio da implantação de grandes empresas de fruticultura irrigada. Esse modelo produtivo utiliza um enorme volume de agroquímicos, responsáveis por desencadear efeitos sobre a saúde das pessoas expostas. Nos últimos anos, moradores (as) e movimentos sociais da comunidade de Tomé, localizada na Chapada do Apodi (CE), têm denunciado o aumento na ocorrência de más-formações congênitas e puberdade precoce nas crianças da região. Além disso, as pesquisas realizadas pelo Núcleo Tramas e outros grupos acadêmicos têm evidenciado as relações entre a exposição aos agrotóxicos na região e o desencadeamento de efeitos crônicos sobre a saúde humana. **Objetivo geral:** investigar as relações entre os casos de más-formações congênitas e puberdade precoce, ocorridos na comunidade de Tomé (Chapada do Apodi/CE), e as exposições ambientais e ocupacionais aos agrotóxicos nessa localidade. **Metodologia:** estudo de casos múltiplos com 8 famílias da comunidade (5 casos de más-formações congênitas e 3 casos de puberdade precoce), por meio das seguintes abordagens: histórias clínicas, exames físicos e complementares das crianças; caracterização das exposições ambientais e ocupacionais das crianças e seus genitores aos agrotóxicos; exames toxicológicos para análise de ingredientes ativos de agrotóxicos no sangue (organoclorados) e urina (metabólitos de piretróides) das crianças e seus genitores; análise de ingredientes ativos de agrotóxicos na água para consumo humano dos domicílios das famílias investigadas, somadas a uma revisão de literatura científica dos ingredientes ativos de agrotóxicos registrados nas diversas etapas do estudo e os agravos pesquisados. **Resultados:** o estudo comprovou que existe uma exposição ambiental intensa das crianças e suas famílias aos agrotóxicos (atual e pregressa). Todos os genitores masculinos das crianças apresentam histórico de exposição ocupacional relevante aos agrotóxicos. As análises de organoclorados mostraram que, das 19 amostras coletadas, em 11 delas foram detectadas concentrações de organoclorados. As análises de metabólitos de piretróides mostraram que, das 17 amostras coletadas, em 7 delas foram detectados metabólitos de piretróides. Dentre os 7 domicílios nos quais foram coletadas amostras de água, em 6 deles detectou-se a presença de pelo menos 1 ingrediente ativo de agrotóxico. Ao realizar um cruzamento entre os ingredientes ativos de agrotóxicos registrados nas diversas etapas do estudo com a revisão de literatura sobre esses compostos, verificou-se que existem evidências científicas que corroboram as associações entre estes ingredientes ativos de agrotóxicos e os agravos investigados. **Considerações finais:** Pode-se afirmar que existem fortes evidências que nos levam a concluir que os casos

de más-formações congênitas e puberdade precoce na comunidade de Tomé têm relação com a intensa exposição dessas crianças e suas famílias aos agrotóxicos na região. As políticas públicas precisam reconhecer as consequências destes agravos para o Sistema Único de Saúde e implementar medidas a fim de assistir às famílias afetadas e evitar o surgimento de novos casos. Em outras esferas, é urgente que se revertam os mecanismos de vulnerabilização das comunidades, sendo, para isso, imprescindível que se desmonte o modelo de desenvolvimento hegemônico vigente e se construam outros caminhos de vida plena no planeta Terra.

Palavras-chave: Más-formações congênitas. Puberdade precoce. Agrotóxicos. Agronegócio.

ABSTRACT

In the Chapada do Apodi (CE), the agricultural model based on agribusiness has been expanding through the implantation of large companies of irrigated fruticulture. This productive model uses a huge volume of agrochemicals, which are responsible for triggering effects on the health of exposed people. In the last years, residents and social movements of the community of Tomé, located in the Chapada do Apodi (CE), have been denouncing the increasing in the occurrence of congenital malformations and early puberty in the children of the region. Furthermore, researches carried out by Núcleo Tramas and other academic groups have been evidencing the relationship between the exposure to agrochemicals in the region and the triggering of chronic effects on human health. **General objective:** to investigate the relationship between the cases of congenital malformations and early puberty, occurred in the community of Tomé (Chapada do Apodi / CE), and the environmental and occupational exposures to agrochemicals in this locality. **Methodology:** Multiple case study with 8 families from the community (5 cases of congenital malformations and 3 cases of early puberty), through the following approaches: clinical histories, physical and complementary examinations of the children; characterization of environmental and occupational exposures of children and their parents to agrochemicals; toxicological tests for the analysis of active ingredients in blood (organochlorines) and urine (metabolites of pyrethroids) of children and their parents; analysis of the active ingredients of agrochemicals in the water for human consumption in the households of the investigated families, added up with a review of the scientific literature of the active ingredients of registered agrochemicals in the various stages of the study and the diseases investigated. **Results:** the study showed that there is an intense environmental exposure of children and their families to agrochemicals (current and previous). All the male parents of the children have a history of occupational exposure relevant to the agrochemicals. The organochlorine analyzes showed that, of the 19 samples collected, in 11 of them the organochlorine concentrations were detected. Analyzes of metabolites of pyrethroids showed that, of the 17 samples collected, in 7 of them, the metabolites of pyrethroids were detected. Among the 7 households in which water samples were collected, in 6 of them were detected the presence of at least 1 active ingredient of agrochemical. When a cross-reference between the active ingredients of agrochemicals registered in the various stages of the study with the review of the literature on these compounds, it was verified that there is scientific evidence that corroborates the associations between these active ingredients of agrochemicals and the aggravations investigated. **Final**

considerations: It can be affirmed that there are strong evidences that leads us to conclude that the cases of congenital malformations and early puberty in the community of Tomé are related to the intense exposure of these children and their families to agrochemicals in the region. The public policies need to recognize the consequences of these conditions for the Unified Health System and implement measures to assist the affected families and avoid the appearing of new cases. In other spheres, it is urgent that the mechanisms of vulnerability of the communities be reversed, being, for this, essential to disassemble the current model of hegemonic development and to build other paths of full life on planet Earth.

Key-words: Congenital malformations. Early puberty. Agrochemicals. Agrobusiness.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

Figura 1 - Municípios que apresentaram resíduos de agrotóxicos em amostras de água, acima ou abaixo do VMP estabelecido. Brasil, 2012.	27
Figura 2 - Distribuição das amostras analisadas segundo a presença ou a ausência de resíduos de agrotóxicos, PARA, 2012.	28
Quadro 1 - Classificação dos Agrotóxicos de acordo com os efeitos agudos à saúde humana	37
Quadro 2 - Classificação das principais classes de agrotóxicos quanto à ação e ao grupo químico ao qual pertencem:	38
Gráfico 1 - Coeficiente de incidência de acidentes de trabalho por intoxicação por agrotóxico em trabalhadores da agropecuária (CI/1000) – Brasil, 2007-2011.....	40
Figura 3 - Pessoas intoxicadas por agrotóxicos de uso agrícola – unidade da federação (2007 – 2014).....	41
Figura 4 - Resultado do Cariótipo ESS	117
Figura 5 - Resultado do Cariótipo AZC	117
Figura 6 - Resultado do Cariótipo AJV	122
Figura 7 - Resultado do Cariótipo MSS	123
Figura 8 - Resultado do Cariótipo ECS	123
Figura 9 - Proximidade entre Cultivos de Bananas e Comunidades	152
Figura 10 - Situação de Contigüidade entre Cultivo de Banana e Residência.	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados dos exames laboratoriais realizados	149
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3PBA	Ácido 3 - fenoxibenzóico
4F3PBA	Ácido 4 - flúor 3-fenoxibenzóico
ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CE	Ceará
CERESTA	Centro de Referência em Saúde do Trabalhador e Ambiente
CESTEH	Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COFINS	Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
COGERH	Companhia de Gestão de Recursos Hídricos
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional dos Secretários de Saúde
DDT	Dicloro-difenil-tricloroetano
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
IA	Ingredientes Ativos
IARC	International Agency for Research on Cancer/ Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IE	Interferentes Endócrinos
IPI	Imposto sobre Produtos Industrializados
LMR	Limite Máximo de Resíduos
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MDA	Ministério do Desenvolvimento Agrário
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
PARA	Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos

PI	Perímetro Irrigado
PNDA	Plano Nacional de Desenvolvimento Agrário
PNSTT	Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
PP	Puberdade Precoce
PSF	Programa Saúde da Família
SUS	Sistema Único de Saúde
TRAMAS	Núcleo Trabalho, Ambiente e Saúde
UECE	Universidade Estadual do Ceará
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFMT	Universidade Federal do Mato Grosso
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VMP	Valor Máximo Permitido

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	18
2.	JUSTIFICATIVA E CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA DE ESTUDO	29
2.1	A nossa trajetória coletiva: como nos encontramos com o problema de estudo.....	30
3.	OS AGROTÓXICOS E OS EFEITOS SOBRE A SAÚDE HUMANA.....	37
3.1	Aspectos toxicológicos dos xenobióticos.....	42
4.	OBJETIVOS	49
4.1	Objetivo geral.....	49
4.2	Objetivos específicos	49
5.	METODOLOGIA.....	50
5.1	Percurso Metodológico	50
5.2	A Escolha do Estudo de Caso como Estratégia Metodológica	53
5.3	Caminhos da Pesquisa.....	58
5.3.1	<i>Desenho do Estudo</i>	58
5.3.2	<i>População de Estudo</i>	58
5.3.3	<i>Identificação dos casos de más-formações congênicas e puberdade precoce</i>	58
5.3.4	<i>Entrevistas com as famílias</i>	58
5.3.5	<i>Coleta e análise de material biológico</i>	59
5.3.6	<i>Métodos empregados na análise de ingredientes ativos de agrotóxicos em material biológico pelo CESTEHE</i>	60
5.3.7	<i>Coleta da água para consumo humano</i>	63
5.3.6	<i>Extração em fase sólida (EFS)</i>	64
5.3.8	<i>Análises dos prontuários</i>	66
5.3.9	<i>Organização e análise das informações</i>	66
5.3.10	<i>Aspectos éticos e legais da pesquisa</i>	67
6.	AS NOSSAS TRAMAS NA COMUNIDADE DE TOMÉ: RELATO DO CAMPO ..	68
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	72
7.1	Descrição dos casos.....	72
7.1.1	<i>Caso de puberdade precoce verdadeira ou pseudopuberdade precoce</i>	72
7.1.1.1	<i>Família 1</i>	72
7.1.2	<i>Casos de telarca precoce</i>	76
7.1.2.1	<i>Família 2</i>	76
7.1.2.2	<i>Família 3</i>	82
7.1.3	<i>Discussão conjunta dos casos de puberdade precoce</i>	85

7.1.3.1 <i>Desregulação Endócrina</i>	85
7.1.3.2 <i>Desenvolvimento puberal</i>	88
7.1.3.3 <i>Maturação sexual na puberdade</i>	89
7.1.3.4 <i>Puberdade precoce</i>	90
7.1.3.5 <i>Telarca precoce</i>	92
7.1.3.6 <i>Pubarca precoce</i>	94
7.1.4 <i>Casos de más-formações congêntas cardíacas</i>	95
7.1.4.1 <i>Família 4</i>	95
7.1.4.2 <i>Família 5</i>	100
7.1.4.3 <i>Família 6</i>	107
7.1.5 <i>Casos de más-formações congêntas osteomusculares</i>	111
7.1.5.1 <i>Família 7</i>	111
7.1.5.2 <i>Família 8</i>	118
7.1.6 <i>Discussão sobre os casos de más-formações congêntas</i>	125
7.1.6.1 <i>Más-formações congêntas</i>	125
7.1.6.2 <i>As relações entre más-formações congêntas e exposição aos agrotóxicos</i>	128
7.1.6.3 <i>Mutagenicidade versus Agrotóxicos</i>	132
7.1.6.4 <i>Abortamentos</i>	134
7.2 <i>Apresentação e interpretação das análises toxicológicas</i>	135
7.2.1 <i>Um pouco sobre os piretróides</i>	135
7.2.2 <i>Interpretação dos resultados dos metabólitos de piretróides na urina</i>	136
7.2.3 <i>Genitores (as) das crianças com más-formações congêntas</i>	139
7.2.4 <i>Genitora de criança com puberdade precoce e crianças com puberdade precoce</i>	140
7.2.5 <i>Um pouco sobre os organoclorados</i>	141
7.2.6 <i>Interpretação dos resultados dos organoclorados em sangue humano</i>	143
7.2.7 <i>Genitores das crianças com más-formações congêntas e criança portadora de má-formação-congênta</i>	144
7.2.8 <i>Genitores (as) das crianças com puberdade precoce e crianças com puberdade precoce</i>	145
7.2.9 <i>Considerações gerais sobre as análises toxicológicas</i>	146
7.2.10 <i>Apresentação e interpretação das análises de água para consumo humano</i>	147
7.2.11 <i>Uma síntese sobre os resultados dos exames laboratoriais</i>	149
7.3 <i>Discussão conjunta dos casos</i>	150
7.3.1 <i>Exposição ambiental aos agrotóxicos</i>	150
7.3.2 <i>Exposição ocupacional aos agrotóxicos</i>	156

7.3.3	<i>Sensibilidade das crianças aos agrotóxicos e o trabalho de crianças com agrotóxicos nas empresas</i>	158
7.3.4	<i>Fragilidades do sistema de saúde para conduzir esses problemas</i>	161
7.3.5	<i>Vulnerabilização das famílias e comunidades</i>	165
7.3.6	<i>Invisibilização dos efeitos crônicos dos agrotóxicos</i>	167
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	175
9.	REFERÊNCIAS	180
	APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	191
	APÊNDICE 2 - TERMO DE ASSENTIMENTO	194
	APÊNDICE 3 - DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO	197
	APÊNDICE 4 - ROTEIRO PARA ABORDAGEM DAS CRIANÇAS	198
	APÊNDICE 5- ROTEIRO PARA ABORDAGEM DOS PAIS.....	199

1. INTRODUÇÃO

*“Tudo está contaminado
Terra, caule, folha e fruto
Pior é a nossa água
Isso eu acho um absurdo
Ninguém toma providência
Pra acabar com isso tudo*

[...]

*Estamos perdendo jovens
Mulher e crianças também
Feto que não desenvolve
E o aborto logo vem
Crianças com deficiência
Já tem nascido mais de 100”*

(Trecho de cordel escrito por D. Maria de Fátima Lima, artesã, poeta e moradora da comunidade de Tomé, Chapada do Apodi, Ceará)

Iniciamos a nossa escrita com poesia, com denúncia, com sabedoria popular, com afeto, com luta, com resistência, com coletivo, com diversidade, com diálogo, com (re) existências. Solicitamos permissão à D. Maria de Fátima e a todos(as) os(as) moradores(as) da Chapada do Apodi (CE) para contribuir com mais uma pedrinha na “contaçoão” de uma estória sobre eles(as). Infelizmente, precisaremos falar de adoecimento, morte, veneno, contaminação, injustiças e dores, mas, foi com esse povo guerreiro que aprendemos a usar as lentes das contradições e da dialética diante da vida, com as quais podemos enxergar, por mais míopes que ainda sejamos, as belezas e os encantos da natureza e do povo lindo que teima em reinventar, dia após dia, os significados da vida em comunidade. Com todo respeito, admiração e gratidão a esse povo, daremos início à nossa conversa.

O nosso trabalho se propõe a discutir a respeito da exposição aos agrotóxicos e investigar sobre o que ela pode ter a ver com o processo de adoecimento que presenciamos atualmente na comunidade de Tomé, localizada na Chapada do Apodi (CE). Tomé é uma comunidade pequena, com uma população aproximada de 2500 habitantes. Há décadas, pouco se ouvia falar em doença nessa localidade. O “danado” do câncer? “Eita”, era muito difícil de se ver! D. Maria de Fátima, a mesma que perfumou a nossa alma com esse cordel encantador, também é a dona das palavras *“no tempo dos mussambês, não tinha do que a gente ter*

medo”¹. Parece que muita coisa mudou desde os tempos dos mussambês, D. Maria de Fátima, porque hoje a palavra medo teima em fazer parte do vocabulário dos(as) moradores(as) da Chapada do Apodi (CE).

Dentre as muitas coisas que mudaram nos últimos anos, a convivência perversa com os agrotóxicos pode ser listada como uma das mais importantes. E como será que eles “chegaram” nessa comunidade? O que o distrito de Tomé tem a ver com os conceitos de “modernização agrícola”, “Revolução Verde”, “reprimarização da economia”, “herança maldita”, e tantos outros que nos ajudam a constatar que o que está acontecendo nessa comunidade não é um fato isolado, faz parte de um projeto mais amplo, de ordem global, o qual reproduz em muitos lugares os mesmos pressupostos travestidos de “desenvolvimento”? É diante dessas inquietações que vamos introduzir o nosso trabalho, a partir da construção contínua de pontes entre o lugar de onde falamos (Tomé) e o mundo globalizado em que todos(as) vivemos.

A partir da segunda metade do século XX, houve um processo desenfreado de expansão do capital sobre as fronteiras agrícolas, o qual foi atrelado à modernização agrícola e à Revolução Verde, que preconizavam o uso intensivo de tecnologias no campo, dentre elas os maquinários diversos (nas etapas de colheita, irrigação, plantio e no gerenciamento), utilização de sementes transgênicas e híbridas, aumento substancial no uso de insumos químicos industriais (agrotóxicos e fertilizantes), componentes fundamentais na expansão das agroindústrias globalmente (MOREIRA, 2000). Os impulsionadores desse processo adotaram como discurso legitimador de tais práticas, a necessidade de aumentar a produção mundial de alimentos, ocasionada pelo grande aumento da população do planeta nesse período e do contexto do pós-guerra na Europa.

Essas modificações no espaço agrário, nas últimas décadas, foram dotadas de singularidades e especificidades, de acordo com a região do globo em que foram implementadas. Com o processo de reestruturação produtiva e mundialização da economia, a produção em larga escala de *commodities* agrícolas e minerais foi destinada aos países do Sul global. O geógrafo David Harvey considera esse período como particularmente violento, pois houve um avanço perverso desse modelo em direção aos povos e comunidades tradicionais,

¹ O Núcleo Trabalho, Meio Ambiente e Saúde (TRAMAS), através do projeto de pesquisa intitulado “*Estudo sobre exposição e impactos dos agrotóxicos na saúde das mulheres trabalhadoras do agronegócio na Chapada do Apodi, Ceará*”, Apoiado pela Chamada MCTI/CNPq/SPM-PR/MDA N. 31/2012, produziu um documentário denominado “No tempo dos Mussambês, não tinha do que ter medo: impactos do agronegócio sobre a vida das mulheres da Chapada do Apodi”, lançado no ano 2015. Os mussambês se caracterizam por um arbusto florífero que outrora existia em abundância na região da Chapada do Apodi (CE).

extraindo dos seus territórios riquezas de âmbitos culturais e naturais, com a finalidade de propiciar uma concentração de capital nas mãos de grandes conglomerados transnacionais, através de um processo que o autor denomina “acumulação por espoliação” (HARVEY, 2004).

As espoliações possuem características diferenciadas de acordo com os territórios atingidos pela dominação dessas corporações transnacionais. No entanto, ao debruçarmo-nos sobre a análise desses grandes empreendimentos e a forma como eles são implementados e modificam as dinâmicas de vida das comunidades, percebemos que há convergências entre eles, alicerçadas pela ideologia comum do “desenvolvimento”, conceito este dotado de poder simbólico e determinante na legitimação desse modelo, o qual se fortalece com a subordinação dos Estados e seus governos aos agentes econômicos, principalmente nos países do Sul global, onde historicamente se presencia um processo de fragilidade política, desregulamentação e flexibilização dos direitos fundiários, territoriais, trabalhistas e ambientais.

Gudynas (2012) e Svampa (2014) destacam a violência oriunda desse processo de dominação sobre os territórios, principalmente nas comunidades tradicionais (indígenas, quilombolas, agricultores/as, pescadores/as etc), enfatizando que esse modelo avança de forma autoritária, desconsiderando, subordinando e invisibilizando as diversidades territoriais (biológicas, étnicas e modos de vida), espaços os quais são considerados, pelo discurso que sustenta essa expansão sobre as fronteiras geopolíticas, como “atrasados”, “improdutivos” e “vazios”. A aceleração do processo de expansão do capital sobre as fronteiras agrícolas e, por consequência, sobre diversos territórios e dimensões da vida, se tornou mais intensa a partir da década de 1990.

No Brasil, realidade semelhante a de diversos países da América Latina e da África, inseridos ao Sul global, constatamos uma tentativa dos governos que se sucedem na administração do país de atender às necessidades de produção e consumo demandadas pelo comércio internacional. Assim, o agronegócio e a resultante produção de *commodities* agrícolas, ao lado das minerais, têm se tornado, nos últimos anos, uma prioridade na economia nacional, sendo alvo de onerosos investimentos públicos, mesmo em períodos de crise econômica, enquanto a agricultura familiar, responsável por abastecer o consumo interno de alimentos da população brasileira, recebe uma quantia ínfima de recursos (AUGUSTO et al., 2012). Tal cenário tende a se agravar no momento político atual, pois uma das primeiras medidas do governo interino foi acabar com o Ministério do Desenvolvimento Agrário

(MDA), órgão que tinha a incumbência de incentivar e fomentar a agricultura familiar no país.

O agronegócio é um dos principais setores de atividade econômica, no Brasil e no mundo, que utiliza um enorme volume de agrotóxicos. Olhando para a história da humanidade e da agricultura, constatamos que o uso intensivo dos agrotóxicos não fez parte da grande maioria do tempo que nos antecedeu, apesar de os defensores desse modelo agrícola insistirem na dependência da produção da terra a esses insumos, forçando-nos a acreditar que não podemos mais produzir sem essas substâncias. Como foi que esse discurso se fortaleceu? Em que momento da nossa história passamos a acreditar que essas substâncias químicas precisavam ser incorporadas às práticas agrícolas? Para compreendermos esse fio lógico, vamos retomar um conceito que anunciamos no começo do texto, falaremos de Revolução Verde.

Após a segunda guerra mundial, diversos produtos formulados pelas indústrias bélicas não tinham mais mercado para serem comercializados e gerarem lucros, o que ocasionaria, com o fim dos conflitos, graves perdas materiais para essas empresas fomentadoras da guerra. Dentre esses produtos, encontravam-se as máquinas, como os tratores e numerosas armas químicas (FIDELES, 2006). Dessa forma, a Revolução Verde despontou como um caminho a ser trilhado para impedir tamanho ônus, pois, ao preconizar uma reformulação no modo agrícola tradicional de produzir, incentivava a incorporação irrestrita na agricultura de máquinas e de substâncias que foram oriundas das tecnologias utilizadas em grande escala nos confrontos, as quais foram apresentadas como defensivos agrícolas. Essas intenções comerciais, no entanto, foram mascaradas por um discurso legitimado na produção de alimentos, com o intuito de eliminar a fome nos países pobres do Sul global (ABREU, 2014).

É necessário afirmar que compreendemos o agronegócio como um modelo produtivo abrangente, o qual engloba, além da produção de culturas em larga escala, dentro dos grandes latifúndios, setores da indústria metal-mecânica, química, de sementes, empresas agrícolas e o setor financeiro. Dessa forma, quando nos referimos a esse modelo, estamos partindo dessa conceituação ampla de agronegócio, análise fundamental porque a hegemonia dessa forma de produzir impõe um padrão a ser reproduzido nas diversas escalas da agricultura, inclusive naquela realizada por pequenos(as) agricultores(as).

Para que esse novo modelo de produção agrícola se fortalecesse, foi necessário que as indústrias químicas realizassem um intenso trabalho de propaganda, o qual incentivava o uso irrestrito dos agrotóxicos. Essas empresas, ao contrário do que se esperava com o fim da

guerra, conseguiram se fortalecer nesse período, com o apoio de esferas sociais, políticas, midiáticas e instâncias governamentais. Com a legitimidade conquistada e em ascensão contínua, as indústrias químicas formularam um discurso que antagonizava os seres vivos que compõem os ecossistemas, os quais passaram a ser denominados de “pragas”, e a humanidade, deflagrando uma nova guerra, agora apontando os agrotóxicos como uma arma crucial nesse conflito (ABREU, 2014).

Nessa trajetória de naturalização do uso dos agrotóxicos em meio à sociedade em geral, e em particular entre os(as) agricultores(as), inclusive aqueles(as) que tinham uma produção em pequena escala e muitas vezes desconheciam essas substâncias, houve um processo perverso de convencimento, por meio de estratégias como acordos governamentais, que destinavam significativos incentivos fiscais e econômicos a essas indústrias químicas, e ostensivas campanhas midiáticas, as quais reforçavam, até mesmo no plano do inconsciente coletivo, a necessidade de incorporar os agrotóxicos à agricultura. No Brasil, um importante marco nesse contexto, foi a implementação do Plano Nacional de Desenvolvimento Agrário (PNDA, 1975), responsável por incentivar, por meio de vultosos investimentos nesse setor, a produção, no país, dessas substâncias, resultando no aumento, entre os anos 1974 e 1985, de 14 para 73 fábricas produtoras de agrotóxicos em âmbito nacional (FIDELIS, 2006).

A partir da Revolução Verde e dos seus desdobramentos para gerar uma dependência da produção agrícola aos agrotóxicos, as ações governamentais destinadas à agricultura passaram a não apenas incentivar, como, muitas vezes, a exigir o uso dessas substâncias (agrotóxicos e fertilizantes), atrelando essa prática aos programas de fomento à agricultura, inclusive aqueles destinados aos(as) pequenos(as) agricultores(as), obrigados(as) a aceitar essas imposições destoantes de suas culturas, modos de vida e trabalho tradicionais, através por exemplo da necessidade de comprovação da compra de agrotóxicos para a liberação dos créditos rurais. Abreu (2014) ressalta que, em meio a esse contexto de apoio irrestrito promovido pelos órgãos públicos à produção e ao uso dos agrotóxicos, realizava-se também um trabalho irresponsável de ocultação dos efeitos ocasionados por essas substâncias ao ambiente e à saúde humana, representado por reduções e simplificações grosseiras, ao atribuir, nas propagandas públicas desses produtos, um ideário de harmonia com a natureza e a empregar termos falaciosos a eles, como por exemplo “defensivos agrícolas”, ainda muito utilizados na atualidade.

Na região do Brasil, onde a população padece historicamente com a escassez hídrica e a incapacidade das políticas públicas para enfrentar as dificuldades resultantes da convivência com o semiárido, foram implementados, a partir da década de 1960, os

Perímetros Públicos Irrigados, os quais estavam inseridos no processo de modernização agrícola, pelo qual passavam a agricultura mundial e nacional, atrelado ao agronegócio e, por consequência, ao uso indiscriminado dos agrotóxicos (PONTES et al., 2013).

Esses perímetros, criados sob a ótica da racionalização dos espaços agrários, pressuposto da modernização agrícola, sempre estiveram atrelados à implementação dos pacotes tecnológicos, com a intencionalidade de expandir a produtividade no campo, culminando na modificação profunda das bases técnicas da agricultura tradicional (FREITAS, 2010).

Em muitos territórios, onde esse modelo de produção foi imposto de forma autoritária e ocasionou transformações profundas no modo de vida tradicional camponês, resultando em impactos sobre as populações do campo, como efeitos diretos à saúde, contaminação do ambiente, disseminação da violência e perda da identidade territorial e de terras pelos(as) camponeses(as), a chegada desses perímetros foi propulsora do desencadeamento de sérios conflitos ambientais entre os(as) agricultores(as) que resistem na afirmação dos seus modos de vida tradicionais e as grandes empresas do agronegócio apoiadas em todas as esferas pelos governos, impulsionadoras desse modelo agrícola, as quais desconsideram completamente as dinâmicas territoriais construídas ao longo da história.

Conforme afirmamos anteriormente, o modelo do agronegócio está necessariamente alicerçado na produção e no consumo abusivo de tecnologias agrônômicas, como os agrotóxicos, fertilizantes químicos e as sementes transgênicas, fomentando o aumento exponencial dos lucros oriundos desse comércio, concentrado nas mãos de oligopólios da indústria química. Dados revelam que, somente no Brasil, o mercado de agrotóxicos cresceu 288,41% na receita e 162,32% na quantidade de toneladas vendidas, entre os anos 2000 e 2012, crescimento responsável por garantir ao país o primeiro lugar no ranking mundial de consumo dos agrotóxicos, desde 2008. Em relação ao mercado que controla a produção e comercialização dessas substâncias, quando o país consumiu 936 mil toneladas de venenos, dez empresas controlaram 75% da movimentação de US\$ 8,5 bilhões na safra 2010/2011, entre as quais podemos citar: Syngenta, Bayer, Monsanto, BASF, Dow AgroSciences, Du Pont, MAI e Nufarm (BURIGO et al, 2015).

Os responsáveis diretos por garantir ao Brasil o primeiro lugar mundial no consumo de agrotóxicos são os produtos destinados à exportação como *commodities* agrícolas, produzidos em monocultivos no país, em larga escala (soja, cana, milho e algodão). Somente o setor implicado na produção dessas culturas movimentou US\$ 11,454 bilhões e consumiu 80% do total de agrotóxicos utilizado no país, em 2013. Em relação aos estados

recordistas no consumo de agrotóxicos no Brasil, se percebe uma associação direta entre a influência do agronegócio na região e os níveis de consumo dos agrotóxicos, são eles: Mato Grosso (22%), São Paulo (13,7%), Paraná (13,1%), Goiás (10%), Rio Grande do Sul (10%), Minas Gerais (7,3%), Bahia (6,6%) e Mato Grosso do Sul (5,6%) (SINDAG, 2013; BURIGO et al, 2015).

Ao analisarmos o que está previsto para os próximos anos, dados oficiais, referentes às projeções para os anos 2020/2021, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), vislumbram, em relação à produção de *commodities* para exportação, um aumento em proporções de 55% para a soja, 56,46% para o milho e 45,8% para o açúcar, em relação a 2011 (MAPA, 2011). Com esta finalidade, houve um investimento de R\$ 120 bilhões no setor agrícola e pecuário, em 2011, destinando R\$ 100 bilhões aos grandes proprietários, o que representou um valor 600% superior ao montante investido na agricultura familiar (RIGOTTO et al, 2012). Dessa forma, as ações do governo brasileiro caminham no sentido de reforçar a tendência desse modelo produtivo químico-dependente, que prioriza a produção de *commodities*.

Além do incentivo direto a esses grandes empreendimentos, por meio de vultosos investimentos dos recursos públicos nacionais, há também uma estratégia decisiva para atrair essas empresas transnacionais do agronegócio para atuarem no Brasil, a isenção dos impostos garantida aos agrotóxicos. Nacionalmente, os agrotóxicos são isentos de 100% do Imposto sobre Produtos Industrializados (IPI) (Decreto Federal 6.006/2006), do Programa de Integração Social/Programa de Formação do Patrimônio do Servidor Público (PIS/PASEP) e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social (COFINS) (Decreto Federal nº 5.630/2005) e houve uma redução em 60% na alíquota de cobrança do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) sobre os agrotóxicos (Convênio nº 100/97). No Ceará, e em outros estados brasileiros, o governo estadual complementou essa redução para 100% (Decreto nº 24.569/1997) (TEIXEIRA et al, 2011; CEARÁ, 1997).

Dessa maneira, essas medidas se constituem em um incentivo declarado ao uso intensivo dos agrotóxicos no Brasil, em todas as esferas da população, o que ocasiona sérias repercussões sobre o ambiente e a saúde humana e, por conseguinte, aprofunda esses impactos, pois os efeitos ocasionados pelo uso indiscriminado dos agrotóxicos deverão ser remediados também com os recursos públicos, bem mais escassos para garantir o cumprimento dos direitos sociais (CARNEIRO et al, 2012).

De acordo com o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA, 2011), um dos órgãos responsáveis pela regulação dos agrotóxicos no Brasil, existem no

mercado mundial uma quantidade de 15.000 formulações comerciais desses produtos, nas quais se registra a presença de pelo menos 1500 ingredientes ativos de agrotóxicos.

Além das substâncias já conhecidas e registradas em todo o mundo, constata-se que há um processo de crescimento do mercado que lucra com a produção dessas moléculas. Atualmente, para se formular um novo produto, é necessário um investimento médio de US\$ 256 milhões, com os quais se combinam por volta de 150 mil componentes, durante aproximadamente dez anos, cenário completamente diferente dos anos 1990, quando a cada 5 mil moléculas estudadas, formulava-se um novo produto (CARVALHO, 2010). São registrados 2.000 componentes, 674 produtos técnicos, 1295 agrotóxicos e 470 ingredientes ativos no Brasil (ANVISA, 2013). Estudos comprovam que esse cenário de produção e uso crescente dos agrotóxicos, além da exposição múltipla, dificulta em demasia o diagnóstico dos efeitos sobre a saúde humana a eles relacionados (MATOS; SANTANA; NOBRE, 2002).

Os agrotóxicos podem ser aplicados por meio de diversas técnicas, tais como bombas costais e manuais, associadas a sistemas de irrigação, tratores ou até mesmo por aviões, ocasionando contaminação do ambiente e das pessoas que nele vivem. Em relação à pulverização aérea de agrotóxicos, pesquisas realizadas pela Universidade Federal do Mato Grosso, região em que esse tipo de pulverização ocorre rotineiramente, comprovaram que os agrotóxicos oriundos dessa forma de aplicação estavam presentes inclusive na água da chuva, como consequência da deriva da pulverização aérea, em uma área onde havia monocultivo de soja (PIGNATI, MACHADO, CABRAL, 2007). Essa forma de pulverização é responsável por um grave processo de contaminação ambiental, pois, enquanto apenas 32% das substâncias aplicadas permanecem nas plantas, 19% se disseminam pelo ar, atingindo as áreas que estão ao redor das plantações, e 49% ficam retidas no solo, informações disponibilizadas pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - EMBRAPA (PIGNATI; MACHADO; CABRAL, 2007).

Apesar de todas as evidências científicas que revelam os impactos sobre a saúde humana e o ambiente oriundos da prática de pulverização aérea dos agrotóxicos, ela é permitida por lei através da Instrução Normativa nº 2 do MAPA. No contexto atual, entidades de pesquisa da área de saúde, movimentos sociais, gestores e a sociedade civil organizada têm denunciado e reivindicado o veto à sanção presidencial da Lei 13.301 de 2016, que preconiza, entre outras medidas, o combate ao mosquito *Aedes aegypti*, uso de aeronaves para pulverizar agrotóxicos nas áreas urbanas, medida aprovada mesmo após parecer contrário a ela emitido

pelo Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador do Ministério da Saúde².

A contaminação das águas, tanto superficiais como profundas, por agrotóxicos, tem se apresentado como um grave problema ambiental e impõe sérios riscos à saúde humana, principalmente nas regiões onde há uma expansão desenfreada dos monocultivos do agronegócio. Pesquisa realizada no Ceará constatou a contaminação inclusive dos sistemas de abastecimento destinados ao consumo humano, com a presença, numa mesma amostra, de até 12 ingredientes ativos de agrotóxicos (MARINHO, 2010). A Companhia de Gestão de Recursos Hídricos (COGERH, 2009), após realizar análise das águas subterrâneas nos aquíferos Jandaíra e Açu – localizados nos estados do Ceará e do Rio Grande do Norte, respectivamente, também encontrou contaminação ambiental grave por agrotóxicos nesses reservatórios.

Existe uma portaria publicada pelo Ministério da Saúde que obriga os estados a realizarem a vigilância da qualidade da água, inclusive com relação aos níveis de agrotóxicos (Portaria 2.914/2011; BRASIL, 2011c). Em relação aos dados desse monitoramento, o Ministério divulgou que 18 desses estados monitoraram em algum momento a presença de resíduos de agrotóxicos em água. Como resultado, 55,6% (10) dos estados identificaram níveis de agrotóxicos acima do permitido por lei em água potável (BRASIL, 2013). Apesar de considerarmos que esse resultado já é assustador, a situação se agrava quando verificamos que provavelmente essa contaminação é ainda mais significativa, pois, de acordo com a portaria, apenas 27 ingredientes ativos precisam ser monitorados, enquanto existem 470 registrados no Brasil, ou seja, as substâncias monitoradas por lei representam apenas 5% do total de substâncias regulamentadas. Além disso, é importante enfatizar que o debate sobre os níveis seguros de ingestão aceitável dos agrotóxicos é extremamente controverso, dessa forma, até mesmo as amostras que foram consideradas adequadas para consumo humano, podem representar um perigo importante para a saúde.

² Ver manifestações das entidades em:

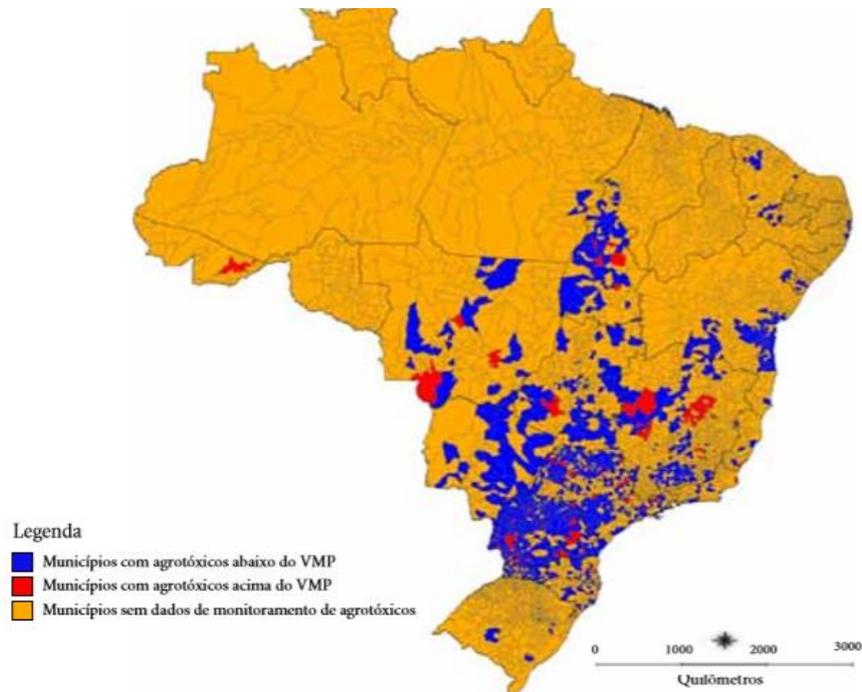
Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO): <<https://www.abrasco.org.br/site/2016/04/nota-contrapulverizacao-aerea-de-inseticidas-para-controle-de-vetores-de-doencas/>> Acesso em maio de 2016.

Ministério da Saúde: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/Esclarecimentos-sobre-pulveriza----o-a--rea-e-o-controle-de-endemias.pdf>> Acesso em maio de 2016.

Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz): <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/materia/detalhe/39855>> Acesso em maio de 2016.

Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS) e Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS): <<http://www.conasems.org.br/servicos/todas-noticias/45-ultimas/4615-conasems-e-conass-pedem-veto-a-proposta-de-utilizacao-de-aeronaves-para-dispersao-de-inseticidas-para-controle-do-aedes>> Acesso em maio de 2016.

Figura 1 - Municípios que apresentaram resíduos de agrotóxicos em amostras de água, acima ou abaixo do VMP estabelecido. Brasil, 2012.

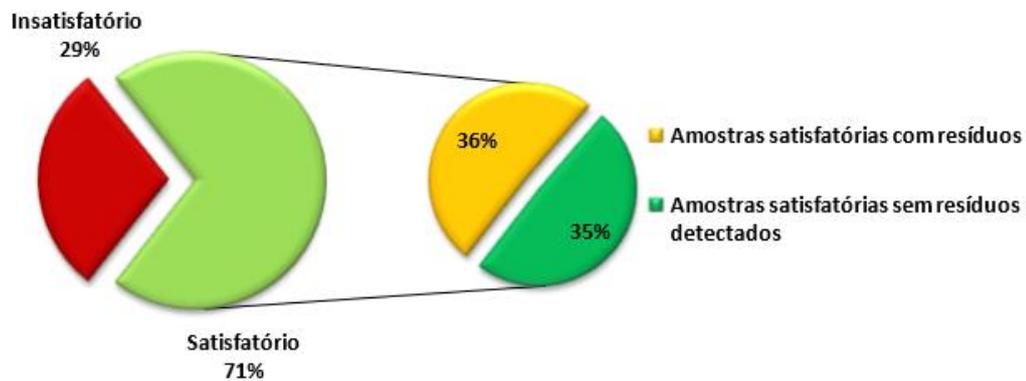


Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde (BRASIL, 2013).

Em relação à contaminação dos alimentos por agrotóxicos, os dados divulgados pelo Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos (PARA), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), também são alarmantes. No ano de 2011, ao analisar as culturas de alface, cenoura, feijão, mamão, pepino, pimentão, tomate e uva, foi constatado que 78% dos alimentos continham resíduos de agrotóxicos e 36% apresentaram resultado insatisfatório, ou seja, apresentaram resíduos acima do limite máximo de resíduos (LMR) estabelecido (ANVISA, 2013c).

No ano de 2012, apenas 35% das amostras analisadas não apresentaram quaisquer resíduos de agrotóxicos, o que significa que 65% dos produtos continham venenos agrícolas. Nesse ano foram avaliadas as culturas de abacaxi, arroz, cenoura, laranja, maçã, morango e pepino, nas quais foram constatadas 29% de resultados insatisfatórios por apresentarem resíduos de produtos não autorizados, ou autorizados, mas em concentrações acima do LMR.

Figura 2 - Distribuição das amostras analisadas segundo a presença ou a ausência de resíduos de agrotóxicos, PARA, 2012.



Fonte: ANVISA, 2013.

Ao analisar os dados referentes ao uso e consumo indiscriminado dos agrotóxicos no Brasil, é possível concluir que a maior parte da população brasileira está exposta à contaminação por agrotóxicos, direta ou indiretamente. Os grupos populacionais mais expostos à essa contaminação são formados pelos trabalhadores rurais, que desenvolvem suas atividades em contato com esses produtos, tanto em setores do agronegócio como da agricultura familiar e da pecuária. Os trabalhadores também são expostos em fábricas e locais de produção e venda de agrotóxicos, e até mesmo em usinas responsáveis pela reciclagem das embalagens de venenos descartadas, campanhas de saúde pública – como o combate ao mosquito da dengue, imunização de madeiras, empresas de desinsetização etc. (RIGOTTO et al., 2011).

2. JUSTIFICATIVA E CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA DE ESTUDO

“Era a primeira gestação de Maria, aos 17 anos. Estava casada com seu companheiro há 4 anos, sempre foi saudável e nunca precisou fazer uso de medicamentos. Por escolha própria, não usava nenhum método contraceptivo, porque desejava engravidar. Finalmente, o sonho cultivado há tantos anos se realizou. No começo de 2014, Maria descobriu que estava grávida, mais precisamente com 12 semanas e 5 dias, de acordo com a primeira ultrassonografia realizada. Tamanha era a felicidade que não perdeu tempo, rapidamente procurou o posto de saúde da comunidade do Tomé para iniciar o acompanhamento pré-natal. Compareceu a todas as consultas regularmente, no total foram sete. Realizou todos os exames que os/as profissionais de saúde solicitaram e fez uso das medicações prescritas (sulfato ferroso e ácido fólico). A gestação transcorreu sem intercorrências, não sentia mal-estar ou dores, não teve infecções e todos os exames realizados foram normais, inclusive as três ultrassonografias obstétricas. Com tudo transcorrendo de forma tranquila, Maria passava os dias cuidando dos preparativos para receber o seu primeiro filho, tão desejado que já tinha até nome. As semanas passavam e a vontade de tê-lo em casa aumentava. Inicialmente pretendia que o parto fosse normal, mas o último exame de ultrassonografia mostrou que o rapaz estava em posição pélvica (sentadinho), impossibilitando essa via de parto. A família, ressabiada demais com as dificuldades do sistema público de saúde, fez um esforço para financiar uma cirurgia cesariana, no Hospital São Camilo, no município de Limoeiro do Norte (CE). Tudo pronto então para o nascimento do esperado rebento, no dia 20 de novembro de 2014, com aproximadamente 39 semanas e 5 dias, Maria foi à maternidade com o filho na barriga, nutrindo o desejo infinito de retornar ao Tomé com ele nos braços. De repente, o sonho vira pesadelo. Onde está a criança que deveria vir imediatamente aos braços de Maria quando nascesse para receber o calor e o afeto da mãe em sua primeira mamada? Ao contrário, o menino foi arrancado do seu útero para longe do seu aconchego. A criança não estava respirando bem, precisava de oxigênio. E, para espanto de todos/as, ele nasceu sem os antebraços e sem as pernas, com um tipo de má-formação congênita denominada focomelia. Poucas explicações são dadas àquela que durante tantos anos fantasiou esse momento, só conseguiu ver o filho rapidamente e logo lhe informaram que ele precisava ser transferido para um hospital em Fortaleza, o Albert Sabin, especializado em pediatria. Os braços de Maria ficaram vazios com os do filho. Não lhe explicaram nada. Ela ficou sem entender. Do

entusiasmo na chegada à maternidade, só lhe restou um aperto no peito que lhe trazia uma vontade imensa de que a vida não fosse daquele jeito.”

Abrimos a discussão sobre o nosso problema de estudo a partir desse parágrafo escrito pela autora do trabalho, após o primeiro contato informal com a família de uma das crianças que nasceu com má-formação congênita na comunidade de Tomé (Limoeiro do Norte/CE). A identidade real da moradora foi preservada ao se substituir o nome da mãe da criança por um fictício.

A partir dessa história, inquieta-nos saber o que tem acontecido nos últimos anos nessa comunidade que possa justificar uma mudança no perfil de adoecimento desses(as) moradores(as). São muitos os relatos de que abundam os casos de câncer, más-formações congênitas, puberdade precoce, abortamentos, prematuridade, dentre outras doenças. As denúncias vêm de diversas vozes: moradores(as), religiosos, movimentos sociais, pesquisadores(as).

A seguir, procuramos resgatar as nossas histórias individuais e coletivas para revelar em que momento elas se cruzam com a Chapada do Apodi(CE) e permitem o nascimento do problema de estudo sobre o qual pretendemos nos debruçar.

2.1 A nossa trajetória coletiva: como nos encontramos com o problema de estudo

O Núcleo Trabalho, Ambiente e Saúde (Tramas), grupo acadêmico interdisciplinar, vinculado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), iniciou seus estudos no território do Baixo Jaguaribe (CE) em 2007, quando decidiu atender às necessidades de pesquisas dos movimentos sociais e lideranças comunitárias, atuantes na região, em relação aos impactos do modelo produtivo do agronegócio sobre o ambiente e a saúde humana.

Inicialmente, os/as pesquisadores do núcleo estiveram envolvidos/as na pesquisa intitulada *Estudo epidemiológico da população da região do Baixo Jaguaribe exposta à contaminação ambiental em área de uso de agrotóxicos*³, a qual, a partir de uma perspectiva interdisciplinar, optou pelo cruzamento de diversas metodologias, com o intuito de lançar olhares integrativos sobre a complexidade do território.

³ Pesquisa financiada pelo CNPq por meio do Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 24/2006- Estudos em Populações Expostas à Contaminação Ambiental, Processo nº 409845/2006-0.

A nossa trajetória acadêmica e de vida cruzou com o Núcleo Tramas em 2008, período no qual, enquanto graduanda do terceiro semestre de medicina na UFC, cursamos a disciplina Saúde, Trabalho, Ambiente e Cultura (STAC). A partir dessa experiência, interessamos-nos por acompanhar as atividades (seminários, reuniões, viagens de campo, planejamentos) organizadas pelo Tramas. Dessa forma, tivemos a oportunidade de vivenciar momentos importantes da pesquisa em curso na região do Baixo Jaguaribe, colaborando com a aplicação de questionários e a sistematização dos resultados obtidos, principalmente.

Uma das regiões que revelava com maior intensidade as consequências nefastas trazidas pelo modelo produtivo do agronegócio, no Baixo Jaguaribe, era a Chapada do Apodi (CE). Essa região foi habitada, a partir das décadas de 1930-1940, predominantemente por pequenos(as) agricultores(as), cujas atividades principais eram o cultivo de subsistência (voltado para produtos como feijão, milho e algodão) e a criação de animais. Inseridos(as) em um modo de vida camponês, tais agricultores(as) estabeleciam uma relação harmônica com a natureza, caracterizada pelo respeito à biodiversidade e pelo uso restrito de fertilizantes químicos e agrotóxicos (FREITAS, 2010). Em sua maioria, eram também posseiros(as) submissos(as) a grandes latifundiários. Consequentemente, não possuíam os documentos legais das suas terras.

Em meados da década de 1980, a vida desses(as) agricultores(as) passou por profundas transformações. Como parte da política de irrigação para o Nordeste, o Governo Federal expediu o Decreto nº. 92.141, de 16 de dezembro de 1985, que declarava de utilidade pública 47.898 hectares necessários à execução do Perímetro Irrigado (PI) Jaguaribe-Apodi, destinado à execução de obras de irrigação de terras férteis consideradas subutilizadas, por restrições hídricas, na região da Chapada do Apodi (CE).

Após a expedição daquele Decreto, as desapropriações começaram a ocorrer a fim de que fossem instaladas as infraestruturas iniciais do projeto. Depois disso, instalaram-se a área-piloto, a primeira etapa e a segunda etapa do mencionado perímetro.

Todavia, desde a definição de sua área de intervenção (que abrangia parte dos municípios de Limoeiro do Norte e Quixeré) até a sua operacionalização, diversas violações ao acesso à terra e ao território foram verificadas.

A situação dos(as) moradores(as) da Chapada do Apodi (CE) se agravou a partir dos anos 2000, com a chegada de grandes empresas, algumas transnacionais, voltadas à fruticultura irrigada, nas quais se utiliza um elevado volume de agroquímicos (fertilizantes e agrotóxicos).

Como consequência deste cenário, nos primeiros contatos que tivemos com o território, muito nos surpreendeu o confronto direto com o adoecimento daquelas comunidades, principalmente dos(as) trabalhadores(as) dessas empresas, que lidavam diretamente com os agrotóxicos e estavam submissos (subordinados?) a condições de trabalho extremamente precárias. Além disso, eram constantes os relatos feitos pelos(as) moradores(as) sobre a contaminação do ambiente, inclusive da água utilizada para consumo humano e, como agravante desse contexto de vulnerabilização, mostrava-se preocupante a constatação sobre a incapacidade do Estado de proteger os direitos à vida e à saúde das pessoas.

A pesquisa coordenada pelo Núcleo Tramas já tornava públicas as consequências nefastas ocasionadas pelo modelo produtivo do agronegócio na região, responsável por devastar os bens naturais das comunidades e provocar o adoecimento dos(as) trabalhadores(as) e moradores(as). Os relatos sobre casos suspeitos de intoxicações agudas por agrotóxicos eram alarmantes e, no ano 2008, o grupo deparou-se com o óbito lamentável de um jovem trabalhador do almoxarifado químico de uma das empresas de fruticultura irrigada instalada na região, o qual foi responsável por produzir, durante três anos, a calda tóxica (mistura de princípios ativos de agrotóxicos utilizada para pulverizar as frutas). Após investigação realizada pela equipe de médicos(as) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e por pesquisadores(as) do Tramas, o diagnóstico para explicar o caso foi o de hepatopatia crônica desencadeada por substâncias tóxicas⁴ (RIGOTTO; AGUIAR, 2017).

Em relação aos principais resultados evidenciados pelo estudo epidemiológico, sobre os impactos à saúde humana, os dados revelaram que, nos municípios estudados (Limoeiro do Norte, Quixeré e Russas), aproximadamente 97% dos agricultores familiares e dos trabalhadores do agronegócio estavam expostos aos agrotóxicos. Quando se avaliou a intensidade do contato, foi demonstrado que em torno de 60% dos agricultores familiares camponeses e 30% dos trabalhadores do agronegócio apresentavam contato direto com os agrotóxicos, através de atividades como a pulverização costal, preparação de misturas,

⁴ “Reafirmando a decisão judicial de primeira instância, o Tribunal Regional do Trabalho (TRT) manteve, ontem, a decisão que condena a multinacional Delmonte Fresh Produce pela morte do trabalhador rural Vanderlei Matos, contaminado pela exposição crônica a agrotóxicos na Chapada do Apodi, em Limoeiro do Norte. A empresa, que havia entrado com recurso, terá que pagar indenização por danos morais e materiais, além de verbas trabalhistas a Maria Gerlene Silva Matos, viúva de Vanderlei[...] De acordo com Cláudio Silva Filho, advogado da família de Vanderlei, a condenação da empresa nesse processo é um fato inédito no Ceará e raro no País. "Diante de todas as evidências científicas, tanto da Universidade como da própria perícia do Ministério Público, não resta dúvidas da morte pela exposição ao veneno. Essa decisão do TRT é inspiradora para o trato dessa questão em todo o País", acredita Filho”. Repórter Melquíades Júnior, Jornal Diário do Nordeste. Fortaleza, 14.11.2014.

trabalho em plantio recém-pulverizado, o descarte de embalagens, a limpeza de roupas, o transporte e armazenamento dessas substâncias (MACIEL; RIGOTTO; ALVES, 2011).

A análise final dos dados foi capaz de elencar 90 produtos, que faziam parte de 25 grupos químicos distintos, sendo que 68,5% eram classificados como extremamente tóxicos ou muito tóxicos. As pesquisas também revelaram que a maioria dos trabalhadores expostos aos agrotóxicos estavam em contato com mais de um princípio ativo, ou seja, caracterizava-se por uma exposição múltipla, com substâncias classificadas como fungicidas, herbicidas e inseticidas, envolvendo entre 4 a 30 ingredientes ativos diferentes (Ibidem).

Sobre os achados relativos aos efeitos dessa exposição à saúde dos trabalhadores, a pesquisa concluiu que:

30,7% dos trabalhadores apresentavam quadro de provável intoxicação aguda por agrotóxicos. Para além disso, 23,1% do total de trabalhadores relataram três ou mais sintomas de efeitos agudos em pele e mucosas (provável intoxicação aguda); 5-19% apresentaram alterações hepáticas e 29% apresentaram alterações hematológicas (MACIEL; RIGOTTO; ALVES, 2011, p. 391-413).

Do ponto de vista da exposição ambiental aos agrotóxicos, deve ser levada em conta a contiguidade entre as comunidades e as áreas de produção, que cria a possibilidade de contaminação direta de alguns domicílios nas zonas limítrofes; a prática da pulverização aérea com fungicidas de classes toxicológicas 1 e 2 nos extensos cultivos de banana inseridos entre as comunidades rurais; e a contaminação da água de consumo humano pelas diferentes formas de pulverização e pelo descarte inadequado de embalagens de agrotóxicos.

Os estudos realizados pelo órgão estadual de recursos hídricos (COGERH, 2009) encontraram presença de agrotóxicos em seis das dez amostras de água colhidas no Aquífero Jandaíra, e as análises no âmbito da pesquisa da UFC evidenciaram entre 3 e 12 ingredientes ativos em todas as 23 amostras coletadas, envolvendo águas subterrâneas e as distribuídas pelo serviço municipal para consumo das famílias (MARINHO, 2010).

Em relação ao que reunimos de resultados acerca da problemática dos casos de câncer, um estudo transversal, realizado com dados do Instituto do Câncer do Ceará (ICC), que avaliou os registros de câncer entre os trabalhadores rurais e não rurais, revelou aumento da razão de incidência proporcional por câncer de pênis (6,44/1000), leucemias (6,35) e câncer de testículos (5,77), além de outras localizações, com risco variando de 1,88 a 1,12 (bexiga urinária, mieloma múltiplo, linfomas, tecido conjuntivo, olhos e anexos, esôfago, cólon, junção reto-sigmóide, rim, laringe, próstata e tireoide) para essas populações (ELLERY; ARREGI; RIGOTTO, 2008).

Estudo comparativo de indicadores de mortalidade por câncer nos municípios de Limoeiro do Norte, Quixeré e Russas – onde se expande o agronegócio e o uso de agrotóxicos –, utilizando dados secundários de 2000 a 2010, evidenciou 38% a mais na taxa de mortalidade por neoplasias nesses municípios, em comparação com outros 12 pareados por população, onde se desenvolve apenas a agricultura familiar tradicional do semiárido, em que a utilização de agrotóxicos é pequena (RIGOTTO et al., 2013).

Ao longo desses anos de pesquisa, aprendemos, ao acompanhar as atividades de campo do núcleo, dialogar com as comunidades, participar das discussões do grupo e dos momentos de formulação dos problemas de estudo, que a universidade e, por consequência, as pesquisas, precisam estar alicerçadas no chão concreto dos territórios e nas necessidades reais oriundas de populações que sofrem processos contínuos de vulnerabilização.

Dessa forma, o nosso problema de estudo brota do compromisso que firmamos com as comunidades da Chapada do Apodi, parceiras nossas há quase uma década, não apenas nos momentos de realização dos estudos e obtenção do material de pesquisa, como também na identificação dos problemas a serem estudados, e, principalmente, no compartilhamento e divulgação dos resultados obtidos.

Um momento crucial, para compreendermos parte dessa história na qual a nossa pesquisa está inserida, aconteceu no ano de 2012. O estudo inicial que envolveu o Tramas na região do Baixo Jaguaribe foi finalizado em 2010, com a divulgação dos principais resultados das pesquisas em livro impresso, no ano 2011. Apesar da grande importância que essas pesquisas tiveram para a sistematização dos principais impactos ocasionados pelo agronegócio, o grupo percebeu que ainda havia um longo caminho de investigação a ser trilhado. Dessa forma, decidiu continuar a atuação no território e, para isso, no início do ano 2012, em conjunto com outros(as) pesquisadores(as) e movimentos sociais, ajudou a organizar e participou de uma oficina, a qual contou com a presença de moradores(as) da comunidade de Tomé (Limoeiro do Norte/CE) e outras comunidades situadas na Chapada do Apodi (CE), ocasião em que esses sujeitos puderam dialogar abertamente com os(as) pesquisadores(as) sobre as necessidades reais de pesquisas do seu território.

As temáticas anunciadas pelos participantes diziam respeito a uma diversidade de questões que precisavam ser desveladas pela universidade. Em relação ao campo da saúde, a preocupação demonstrada sobre o aumento significativo dos casos de câncer na região e a possível associação entre eles e a exposição aos agrotóxicos foi reiterada diversas vezes durante a oficina.

A partir dessa oficina, o núcleo Tramas amadureceu uma proposta de projeto de pesquisa para abordar os casos de câncer na região. Através do projeto intitulado “*Inventário dos casos de câncer na Chapada do Apodi (CE)*”, o grupo iniciou, em janeiro do ano 2013, suas atividades de campo para estudar as relações entre o aumento dos casos de câncer na região e a exposição, ocupacional e ambiental, aos agrotóxicos. Desde então, temos enfrentado muitas dificuldades e desafios, que dizem respeito a aspectos epistemológicos e metodológicos, na investigação sobre efeitos crônicos e exposição aos agrotóxicos, a respeito dos quais discorreremos posteriormente, em capítulo destinado a esse debate. No entanto, os empecilhos não nos impediram de continuar investigando essa temática.

Como permanecemos em diálogo constante com o território, por meio dos nossos projetos de pesquisa e extensão, em 2014, ouvimos relatos dos(as) moradores(as) da comunidade de Tomé sobre o número crescente de crianças com más-formações congênitas, puberdade precoce, casos de abortamentos e prematuridade na região. A comunidade de Tomé, composta atualmente por uma população em torno de 2500 habitantes, é cercada por plantações do agronegócio, principalmente destinadas à fruticultura irrigada, nas quais se utiliza um elevado volume de agroquímicos. Moradores (as) empoderados (as) pela informação e movidos pela identidade territorial à vigilância da saúde em sua comunidade denunciam que, entre o final do ano de 2014 e início do ano de 2016, nasceram cinco crianças com más-formações congênitas (1 caso de focomelia e 4 casos de cardiopatias congênitas) e também referem que, no momento, há 2 crianças em acompanhamento médico por puberdade precoce.

Reconhecemos que estes efeitos crônicos possuem uma origem multidimensional, e, dessa forma, estabelecer o nexu entre determinado fator e o surgimento deles é algo delicado a se fazer, pois, comumente, as inter-relações entre fatores ambientais, genéticos, nutricionais e imunológicos estão implicadas na complexidade que envolve esses problemas. No entanto, também precisamos reconhecer que há situações nas quais determinados fatores são tão relevantes para compreendermos o contexto de adoecimento que, diluí-los em meio aos outros, corroboraria para o processo de invisibilização dessas patologias enquanto problema de saúde pública.

A comunidade de Tomé, até pouco tempo atrás, não registrava a ocorrência de nenhuma criança com má-formação congênita e puberdade precoce, segundo relatos dos (as) moradores (as). Como podemos justificar o aparecimento desses casos em um período tão curto de tempo? Como não investigar a associação deles com a exposição contínua aos agrotóxicos em uma comunidade localizada na Chapada do Apodi (CE), região na qual

durante dez anos (entre 2000 e 2010) utilizou-se um volume aproximado de “4 milhões de litros de calda extremamente tóxica ou muito tóxica, altamente persistente no meio ambiente e muito perigosa” (TEIXEIRA, 2011, p. 528) apenas por meio da pulverização aérea?

Por isso, recorremos ao conceito de “herança maldita” (ACSELRAD; MELLO; BEZERRA, 2009) quando falamos sobre os efeitos crônicos desencadeados pelos agrotóxicos. De acordo com esses autores, os grandes empreendimentos, entre eles o agronegócio, ao serem implementados nos territórios, além de usurparem a força de trabalho das pessoas e os bens naturais disponíveis, ocasionando uma intensa modificação na dinâmica de vida das comunidades, ainda retribuem essa expropriação, a médio e longo prazo, com impactos graves e muitas vezes irreversíveis sobre o ambiente e a saúde humana, compreendidos como uma herança maldita desses projetos.

Em meio a essas indagações, inquieta- nos também a atuação do sistema público de saúde em relação ao enfrentamento dessas questões. Ao conversarmos com as famílias afetadas por esses problemas e demais moradores(as) da comunidade, percebemos que existe uma ausência desse sistema, tanto no âmbito da prevenção e vigilância, como também na assistência a essas crianças e familiares. Por mais que haja diversas políticas nacionais que resguardem o direito dessas populações à saúde, os atravessamentos que acontecem entre a formulação das leis e a efetiva implementação delas nos territórios são repletos de simplificações, reducionismos, precarizações e contradições que reverberam em um sistema de saúde local incapaz de responder inclusive às demandas de menor complexidade.

Diante deste cenário, o nosso problema de estudo está centrado na dificuldade de estabelecer as origens do surgimento dos casos de más-formações congênitas e puberdade precoce, na comunidade de Tomé, e a possível relação deles com a exposição aos agrotóxicos, tanto ocupacional como ambiental. Além de nos depararmos com dificuldades epistemológicas para investigar essas relações, devido às limitações da própria ciência moderna, também nos defrontamos com importantes desafios metodológicos, que envolvem questões as quais dizem respeito à complexidade das doenças crônicas, fragilidades para a obtenção de dados qualitativos e quantitativos sobre a exposição aos agrotóxicos e ausências ou deficiências dos registros oficiais acerca dessas patologias.

3. OS AGROTÓXICOS E OS EFEITOS SOBRE A SAÚDE HUMANA

Os agrotóxicos e afins são definidos, de acordo com a legislação brasileira, como “os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos” ou ainda como “substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento” (BRASIL, 1989).

Eles podem ser classificados principalmente através de três critérios, os efeitos agudos que causam à saúde humana, a ação e o seu grupo químico, conforme ilustrado nos Quadros 1 e 2:

Quadro 1 - Classificação dos Agrotóxicos de acordo com os efeitos agudos à saúde humana

Classe toxicológica	Descrição	Faixa indicativa de cor
I	Extremamente tóxicos DL₅₀ < 0,05 grama/kg	Vermelho vivo
II	Muito tóxicos DL₅₀ – 0,05 a 0,5 gramas/kg	Amarelo intenso
III	Moderadamente tóxicos DL₅₀ – 0,5 a 5 gramas/kg	Azul intenso
IV	Pouco tóxicos DL₅₀ > 5 gramas/kg	Verde intenso

Fonte: BRASIL, 1997; PERES, 2003

Quadro 2 - Classificação das principais classes de agrotóxicos quanto à ação e ao grupo químico ao qual pertencem:

CLASSE	GRUPOS QUÍMICOS	EXEMPLOS (PRODUTOS/SUBSTÂNCIAS)
INSETICIDAS	Organofosforados	Azodrin, Malathion, Parathion, Nuvacron, Tameron, Hostation, Lorsban
	Carbamatos	Carbaryl, Furadan, Lannate, Marshal
	Organoclorados ¹	Aldrin, Endrin, DDT, BHC, Lindane, Endosulfan
	Piretroides (sintéticos)	Decis, Piredam, Karate, Cipermetrina
FUNGICIDAS	Ditiocarbamatos	Maneb, Mancozeb, Dithane, Thiram, Manzat
	Organoestânicos	Brestan, Hokko Suzu
	Dicarboximidas	Orthocide, Captan
HERBICIDAS	Bipiridílios	Gramoxone, Paraquat, Reglone, Diquat
	Glicina substituída	Roundup, Glifosato, Direct
	Derivados do ácido fenoxiacético	Tordon, 2,4-D, 2,4,5-T
	Dinitrofenóis	Bromofenoxim, Dinoseb, DNOC
	Triazina	Stopper, Sinerge, Ametron

Fonte: Funasa, 1998; Peres, 1999; Anvisa, 2005.

Nota: ¹ Seu uso tem sido progressivamente restringido ou mesmo proibido em vários países, inclusive no Brasil.

Essas classificações, entretanto, devem ser interpretadas com um olhar crítico, pois os estudos realizados para embasar os critérios de toxicidade possuem sérias limitações: avaliam prioritariamente os efeitos agudos, poucos deles analisam os efeitos crônicos; não há estudos que se debrucem sobre a exposição múltipla aos agrotóxicos (realidade presente na população brasileira), nem que avaliem os efeitos ocasionados pela exposição em baixas doses; são realizados em laboratórios, com animais, onde é possível controlar todas as variáveis e, posteriormente, extrapolam-se os resultados obtidos dessa forma para grandes populações humanas (FRIEDRICH, 2013; RIGOTTO; AGUIAR, 2015).

Os agrotóxicos, absorvidos por via dérmica, respiratória e/ou digestiva, desencadeiam sobre a saúde humana efeitos variados, os quais podem ser classificados, de acordo com a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS, 1996), em:

- Agudos – apresentam-se comumente através de sinais e sintomas inespecíficos, que dependerão do(s) ingrediente(s) ativo(s) (IA) envolvido(s), dentre eles podemos citar: cefaleia, dispneia, convulsões, náuseas, vômitos, fraqueza, dor abdominal, epistaxe, desmaio, contrações musculares. Em geral, estão relacionados a produtos classificados como

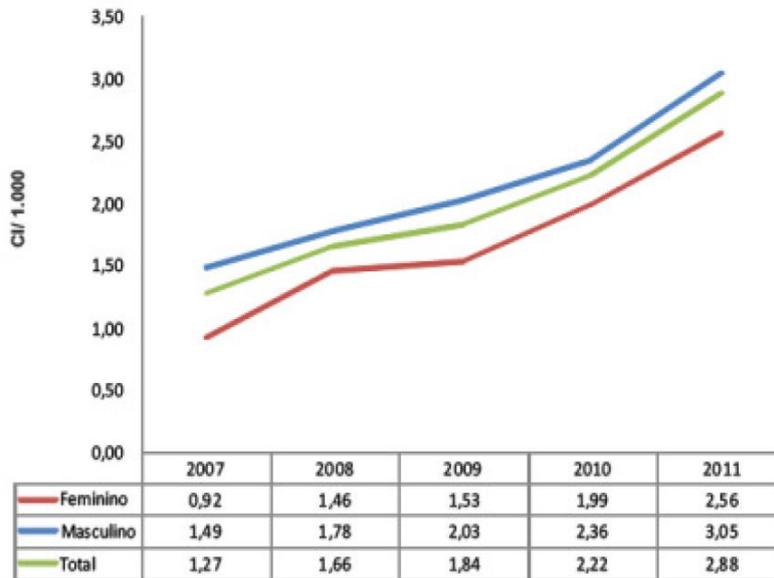
extremamente ou altamente tóxicos, o que ocasiona o surgimento rápido dos sintomas, com latência de algumas horas entre a exposição e o aparecimento deles. Os efeitos agudos são divididos, a depender da quantidade de agrotóxico absorvida, em leves, moderados ou graves.

- Subagudos – os principais sintomas associados a esse tipo de efeito são: sonolência, mal-estar, fraqueza, cefaleia, epigastralgia. Estão relacionados, em geral, a uma exposição a substâncias altamente ou medianamente tóxicas, em quantidades pequenas ou moderadas, e o tempo entre a exposição e o surgimento das queixas comumente é mais lento do que nos efeitos agudos.

- Crônicos – podemos citar como exemplos de efeitos crônicos as seguintes alterações: desregulações endócrinas, teratogênese, lesões renais e hepáticas, neoplasias, paralisias, efeitos neurotóxicos retardados, alterações cromossômicas, alterações na reprodução. Esses efeitos, em geral, são irreversíveis, ocasionados após meses ou anos de exposição a baixas doses a um ou mais produtos. Devido ao grande período de latência entre a exposição e o desencadeamento desses efeitos, comumente o nexo entre eles e os agrotóxicos dificilmente consegue ser estabelecido.

Os dados oficiais sobre as intoxicações agudas por agrotóxicos, em geral, estão submetidos a falhas ocasionadas por subdiagnósticos e subregistros. No entanto, mesmo reconhecendo essas incompletudes, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) alerta-nos sobre um aumento de 67,4% de novos casos de acidentes de trabalho não fatais relacionados aos agrotóxicos, entre os anos 2007 e 2011. Chama também a atenção, o crescimento no coeficiente de intoxicações (128%), sendo esse aumento maior no gênero feminino (178%) (UFBA, 2012), situação representada no gráfico 1:

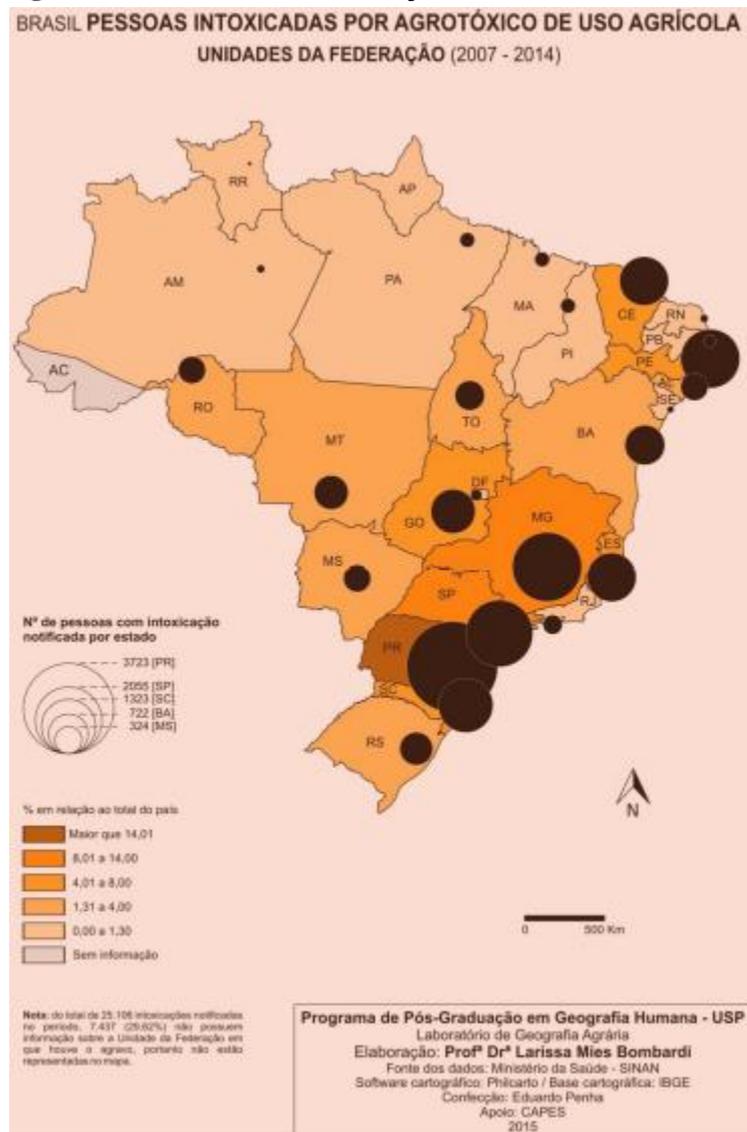
Gráfico 1 – Coeficiente de incidência de acidentes de trabalho por intoxicação por agrotóxico em trabalhadores da agropecuária (CI/1000) – Brasil, 2007-2011



Fonte: Sinan/MS, 2011, IBGE, 2009; UFBA, 2012.

Bombardi (2016), ao relacionar a distribuição dos casos de intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola no Brasil, com os estados da federação, demonstrou graficamente a coincidência entre as regiões onde predomina o modelo produtivo do agronegócio (nas unidades do Centro-oeste, Sul e Sudeste voltado para a produção em larga escala das culturas de soja, milho e cana-de-açúcar, principalmente, e na região Nordeste destinado à fruticultura) e a incidência de intoxicações agudas por agrotóxicos, entre os anos 2007 e 2014, conforme podemos visualizar no mapa abaixo:

Figura 3 - Pessoas intoxicadas por agrotóxicos de uso agrícola – unidade da federação (2007 – 2014)



Fonte: BOMBARDI, 2016

Búrigo et al. (2015) relatam um acidente que envolveu a pulverização aérea de agrotóxicos, com repercussões graves, acontecido em 2013, no município de Rio Verde (GO), responsável por contaminar uma escola e provocar efeitos agudos em crianças, professores e servidores. A longo prazo, é possível e, infelizmente, esperado, que esse crime também ocasione efeitos crônicos nas vítimas dessa intoxicação.

Em relação ao registro dos efeitos à saúde humana ocasionados pela exposição aos agrotóxicos, se constatamos sérios problemas com os dados oficiais relacionados aos efeitos agudos, os desafios em relação aos dados sobre os efeitos crônicos é ainda mais complexo, por questões que envolvem o subdiagnóstico e a consequente subnotificação

desses agravos, ocasionando um processo de invisibilização dos efeitos crônicos (RIGOTTO; AGUIAR, 2015). Pretendemos, ao longo do trabalho, discutir sobre essa dificuldade, que envolve tanto questões que dizem respeito às limitações do sistema de saúde, da vigilância em saúde e dos sistemas oficiais de informação no Brasil, como também aos limites metodológicos e epistemológicos da ciência moderna. Mesmo com todos esses entraves para o estabelecimento dessas relações, existe um amplo leque de pesquisas e estudos que relacionam a exposição aos agrotóxicos ao aparecimento de efeitos crônicos, sendo estes desencadeados em diversos órgãos e aparelhos do organismo humano, como por exemplo: alterações na reprodução humana, como abortamentos, más-formações congênicas, infertilidade masculina, recém-nascido de baixo peso e prematuridade, que estão associadas a um processo de desregulação endócrina e imunogenética; alterações no sistema nervoso, provocando distúrbios neurocomportamentais, encefalopatias ou suicídios; afecções respiratórias, como fibrose pulmonar e asma; hepatopatias crônicas (FERNÁNDEZ; OLMOS; OLEA, 2007; GRISOLIA, 2005; KOIFMAN; HATAGIMA, 2003; MANSOUR, 2004; LEVIGARD; ROZEMBERG, 2004; MATOS; SANTANA; NOBRE, 2002; MEYER et al., 2003; PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003; QUEIROZ; WAISSMANN, 2006).

Um grande desafio, diante da investigação a respeito dos impactos dos agrotóxicos sobre o ambiente e a saúde humana, deve-se ao fato de existirem numerosos produtos disponíveis, o que ocasiona, além de um uso disseminado, uma exposição múltipla a essas substâncias, realidade que se constata principalmente em trabalhadores (as) do meio rural, os quais se expõem diretamente a uma mistura desses produtos, conhecida como calda tóxica. Dessa forma, o caminho a ser percorrido para desvelar as relações entre essa exposição múltipla e os efeitos ocasionados por ela se complexifica.

3.1 Aspectos toxicológicos dos xenobióticos

Com a finalidade de compreendermos os processos desencadeados nos organismos vivos após o contato com os agrotóxicos, iremos, inicialmente, retomar as bases da **Toxicologia Mecânica** a respeito dos efeitos tóxicos das substâncias químicas nos organismos, células e moléculas. Os agrotóxicos são substâncias químicas as quais, após absorção pelos organismos vivos, atuam como xenobióticos. Os xenobióticos são compostos considerados estranhos aos organismos, em oposição aos compostos endógenos, fabricados em processos metabólicos intrínsecos aos seres vivos (BOELSTERLI, 2003). Para nos

auxiliar na compreensão a respeito dos mecanismos de interação entre os xenobióticos e os seres vivos, recorreremos aos aportes da toxicologia mecânica:

A toxicologia mecânica descreve os processos de como os produtos químicos exercem seus efeitos tóxicos em sistemas biológicos. A toxicologia mecânica, portanto, não apenas delinea um perigo para um produto químico particular e define a potência de um composto em comparação com seus congêneres, mas também visa identificar a molécula subjacente aos eventos que levam da exposição inicial ao produto químico para a manifestação final de lesão tóxica em um organismo. Como esses eventos moleculares são causais e ocorrem em uma sequência temporal definida, se ramificando para diferentes direções, esta área de toxicologia investiga e aborda uma série de questões fundamentais. 1 Como os xenobióticos entram em um organismo (ou uma célula), e como eles são distribuídos e metabolizados? 2 Como os xenobióticos interagem com moléculas alvo? 3 Como os xenobióticos exercem seus efeitos tóxicos no nível molecular? 4 Quais são as consequências biológicas a jusante e como o organismo lida com o insulto? (BOELSTERLI, 2003, p. 26, traduzido do inglês).

O conhecimento a respeito dos mecanismos que envolvem desde o contato inicial dos produtos químicos com as moléculas-alvo e o posterior desencadeamento de alterações físico-químicas, as quais podem culminar em patologias estabelecidas, é permeado de processos que muitas vezes são desconhecidos do ponto de vista toxicológico. Por exemplo, em alguns casos, os estudos permitem estabelecer os mecanismos iniciais de interação dos produtos com as células e moléculas dos indivíduos, no entanto, não é possível determinar precisamente como estas substâncias desencadeiam, após determinado período de tempo, alguns agravos. Por outro lado, às vezes, é possível descrever a fisiopatologia dos agravos relacionados à exposição a produtos químicos específicos, no entanto, há um desconhecimento a respeito dos processos iniciais de interação destes produtos com os organismos. Os estudos e pesquisas realizados pelo ramo da toxicologia mecânica são importantes para desvelar os complexos níveis de interação dos xenobióticos com os organismos vivos, permitindo, a partir do esclarecimento destas questões, proteger as populações humanas dos efeitos tóxicos de poluentes químicos ambientais e ocupacionais, entre estes os agrotóxicos (BOELSTERLI, 2003).

Em relação aos mecanismos de toxicidade dos diferentes produtos químicos, Boelsterli (2003) descreve-os como:

Mecanismos de toxicidade podem ser estudados em diferentes níveis, seguindo a sequência de eventos que ocorrem durante a exposição a um composto potencialmente tóxico. **Primeiro, um xenobiótico é levado para o corpo ou para um órgão específico**, onde é distribuído e sujeito a uma possível biotransformação, e onde está em equilíbrio com a sua eliminação. **Em seguida, um xenobiótico ou seu metabólito interage com uma molécula-alvo onde exerce um efeito tóxico**, seja através de locais específicos de reconhecimento intermolecular ou de forma menos seletiva. Essa interação é amplificada por sinais específicos. **Finalmente, a célula, órgão ou corpo reage com uma resposta específica a este insulto, que**

pode ser uma reação adaptativa ou compensatória, indução de tolerância ou reparação, ou pode sucumbir ao dano, ou mesmo promover ativamente a morte celular ou falha de órgão. Todos estes eventos podem ser suprarregulados pela alteração da expressão de genes ou receptoras pelo xenobiótico. (p. 27, traduzido do inglês, grifo nosso).

Para compreendermos os mecanismos envolvidos na toxicidade dos produtos químicos, precisamos considerar a interferência dos **fatores toxicocinéticos** e **toxicodinâmicos** dos xenobióticos. Enquanto os fatores toxicocinéticos estão relacionados aos processos de absorção, captação, distribuição e eliminação das substâncias nos organismos, os fatores toxicodinâmicos são determinados pelas transformações que estas substâncias provocam nos níveis moleculares, celulares ou sistêmicos. A depender do produto químico em análise, os fatores toxicocinéticos e toxicodinâmicos terão influências de maior ou menor peso no desenlace de efeitos tóxicos. Apesar de constatararmos que esses mecanismos e cadeias são dotadas de redes e fluxos complexos, alguns deles de difícil compreensão, a toxicologia mecânica procura isolar alguns mecanismos específicos, a fim de propor uma explicação generalizante e, quando possível, formular a construção de modelos.

Uma dimensão intrigante para a toxicologia mecânica é a busca de explicações para a seletividade que existe de alguns produtos químicos em provocar efeitos tóxicos sobre determinados órgãos e espécies. Ao analisarmos aspectos toxicocinéticos, podemos verificar que eles estão envolvidos com a toxicidade de algumas substâncias, pois as concentrações que estes produtos alcançam no sangue e nos órgãos-alvo, muitas vezes são determinantes do nível de toxicidade. Alguns fatores são relevantes para a determinação destas concentrações, entre eles podemos citar uma exposição a níveis extremamente altos do produto, associada ou não a fatores relacionados à “absorção aumentada, diminuição na taxa de degradação metabólica, inibição da remoção do composto de um tecido e retenção em um compartimento de tecido particular, ciclos repetidos de reabsorção e reexcreção e inibição geral na excreção” (BOELSTERLI, 2003, p. 31). O que se observa, na prática, é que há uma combinação de muitos desses fatores no desencadeamento de efeitos tóxicos.

Em relação à interferência dos fatores toxicodinâmicos na geração de toxicidade, devemos considerar que a interação entre determinados xenobióticos ou algum de seus metabólitos com moléculas-alvo, que podem estar localizadas tanto na membrana plasmática como no núcleo das células, tem o potencial de modificar os mecanismos fisiológicos do tecido que podem levar a respostas anômalas, de características funcionais ou estruturais, que culminarão em danos muitas vezes irreversíveis. A interação entre determinados compostos e órgãos específicos acontece por meio de uma afinidade alta entre estes produtos e os

receptores celulares dos tecidos atingidos. Assim, o xenobiótico pode atuar tanto como agonista, potencializando a resposta de substâncias endógenas, ou, em outras vias, como antagonista, ocupando o espaço de receptores celulares e impedindo a ligação de substâncias endógenas a estas macromoléculas. Um exemplo trágico que ilustra a interferência dos fatores toxicodinâmicos no desenlace de consequências negativas, foi o uso da Talidomida, uma droga comercializada a partir da metade do século XX como sedativo suave e para aliviar os sintomas iniciais da gravidez. Após algum tempo de uso deste medicamento, constatou-se um incremento no nascimento de crianças com más-formações congênitas relacionadas à ausência de membros (amelia) ou presença de membros encurtados (focomelia). Posteriormente, ao se estudar os mecanismos moleculares subjacentes a estas más-formações, constatou-se que, no período de organogênese, a talidomida se liga a sítios específicos dos genes, impedindo a ocorrência de respostas fisiológicas cruciais para o crescimento e desenvolvimento dos membros (BOELSTERLI, 2003).

Quando um xenobiótico entra em contato com os organismos, ele pode desencadear respostas locais, que irão se manifestar de acordo com o local de absorção (pele, trato gastrointestinal, sistema respiratório etc.), principalmente se ele tiver uma toxicidade muito elevada ou se a concentração da substância no ambiente for bastante alta. No entanto, na maioria das vezes, essa resposta imediata não acontece, de forma que o produto é absorvido no organismo e poderá gerar tanto respostas sistêmicas, como atuar em tecidos específicos, de acordo com a afinidade da substância a determinado órgão. Denomina-se **toxicidade organotrópica** a seletividade de determinados xenobióticos a órgãos-alvo específicos, a qual, muitas vezes, não tem relação direta com a via de absorção do produto. É importante ressaltar que tanto fatores toxicocinéticos como toxicodinâmicos estão envolvidos nos mecanismos responsáveis por essa toxicidade organotrópica. No entanto, há que se reconhecer o desconhecimento de muitos desses mecanismos para diversos xenobióticos existentes em nosso meio. Contudo, o avanço das pesquisas nessa área, nas últimas décadas, permitiu o desvelamento sobre os processos implicados nessa seletividade para algumas substâncias, sobre os quais falaremos adiante (BOELSTERLI, 2003).

Um dos mecanismos que explicam a afinidade de determinados xenobióticos aos órgãos específicos é a **homologia molecular** ou **mimetismo molecular**. Isso acontece quando a substância química que adentra os tecidos possui uma semelhança com determinada molécula endógena, por suas propriedades físico-químicas, as características e o comportamento de um composto endógeno, gerando uma certa “confusão” no organismo no manejo deste xenobiótico. Devido à grande semelhança da substância exógena com uma

substância fisiológica presente naquele órgão, o xenobiótico é capaz de ocupar o lugar desta macromolécula nos tecidos com os quais possui afinidade, podendo ser absorvido pelas células e, em alguns casos, acumular-se no organismo. No entanto, como o xenobiótico impede a continuidade das reações fisiológicas nos tecidos afetados, ele desencadeia efeitos nocivos aos órgãos e sistemas (BOELSTERLI, 2003).

A expressão seletiva de **fatores de transcrição** nos tecidos também contribui para a elucidação das respostas específicas de órgãos e tecidos a determinados xenobióticos. Esses fatores de transcrição são macromoléculas, proteínas, presentes nas células, que se ligam a locais específicos do DNA e regulam os processos de metabolização de diversas substâncias, inclusive as drogas e demais produtos tóxicos. Em geral, cada órgão possui fatores de transcrição específicos, no entanto, alguns deles podem estar presentes em mais de um órgão concomitantemente. Assim, “[...] a distribuição seletiva dos tecidos de tais fatores de transcrição que regulam fortemente a expressão de enzimas metabolizadoras de drogas é um dos fatores cruciais que contribuem à toxicidade específica do tecido” (BOELSTERLI, 2003, p. 42 e 43).

Por fim, a **expressão seletiva de alvos moleculares** nos tecidos específicos também é importante na determinação da seletividade dos xenobióticos. Como a distribuição dos receptores celulares vai depender das particularidades dos órgãos e tecidos, as substâncias químicas atuarão naqueles em que haja uma afinidade molecular, desencadeando, assim, efeitos de acordo com os tecidos-alvo. Um exemplo muito estudado que corrobora essa explicação são as consequências negativas ocasionadas pela interação dos hormônios estrogênicos sintéticos com os receptores de estrogênios endógenos (BOELSTERLI, 2003).

Em relação à toxicidade provocada pelos xenobióticos, é necessário destacarmos que os principais órgãos afetados pela nocividade destas substâncias são o **fígado** e o **rim**. Boelsterli (2003) sistematizou os fatores mais relevantes que nos auxiliam a compreender a seletividade dos xenobióticos direcionada a estes dois órgãos:

- 1 Ambos os órgãos recebem grandes quantidades de sangue (entregando os xenobióticos) por unidade de tempo e, portanto, são extensivamente expostos aos compostos.
- 2 Ambos os órgãos possuem uma grande variedade de enzimas de metabolismo xenobiótico, incluindo citocromo P450s, e muitos deles abundantemente. Se um composto for bioativado para um metabólito reativo por essas enzimas, então ele geralmente interage e danifica o tecido em que foi gerado.
- 3 Tanto os hepatócitos como os epitélios tubulares proximais são células polarizadas, apresentando uma membrana basolateral e um domínio de membrana apical. Ambos os tipos de células têm função excretora. Os xenobióticos são selecionados seletivamente por essas células por meio de transportadores e posteriormente exportados por outros transportadores transmembranas. Tais sistemas de transportes ativos primários ou secundários podem ser altamente concentradores de

xenobióticos ou de seus metabólitos em certos compartimentos (p. 48, traduzido do inglês).

O principal sítio de biotransformação xenobiótica, quantitativo e qualitativamente, é o fígado, devido à presença da superfamília enzimática do citocromo P450 (CYP) mediando as reações de metabolização dos xenobióticos que ocorrem neste órgão. Os metabólitos resultantes destes processos são potencialmente tóxicos, inclusive, em alguns casos, chegam a ser mais nocivos que os compostos originais. Se estes metabólitos forem ativos quimicamente, podem então causar danos ao fígado antes de serem transportados para outros locais ou inativados. Outros fatores associados ao potencial hepatotóxico de muitos xenobióticos são: após ingestão destes produtos por via oral e absorção via intestinal, o fígado é o primeiro órgão de passagem para eles (em alguns casos, a concentração dos xenobióticos no sistema porta é muito superior àquela encontrada no sangue periférico, chegando a atingir valores cinquenta vezes superiores); os sistemas ativos de transporte hepático têm a capacidade de transportar e excretar os xenobióticos contra um gradiente de concentração, ocasionando, para algumas substâncias, uma concentração na árvore biliar cinco mil vezes superior à do sangue periférico; os sinusóides hepáticos, responsáveis pelo provimento sanguíneo para os hepatócitos, são revestidos de um endotélio formado por células que não possuem uma membrana basal e são fenestradas, assim, tanto algumas células como produtos químicos presentes no sangue entram em contato direto com os hepatócitos; no fígado, existe uma grande concentração de células que foram implicadas no desencadeamento de respostas imunes relacionadas ao contato com xenobióticos, entre elas os macrófagos residentes (células de Kupffer) e as células T residenciais específicas (células T de Gd) (BOELSTERLI, 2003).

A excreção dos xenobióticos e seus metabólitos é realizada, em grande parte, pelos rins. Quando os compostos a serem eliminados possuem uma massa atômica pequena (<50 kD), conseguem então ultrapassar a barreira glomerular e serem excretados diretamente na urina. No entanto, quando eles possuem um volume maior do que o referido anteriormente, a via de excreção passa a ser pelo epitélio tubular, de forma ativa. Existem transportadores ativos, localizados na membrana basolateral do túbulo proximal, responsáveis por transportar essas substâncias, contra um gradiente de concentração, do sangue para as células epiteliais, enquanto outros transportadores, presentes no lado oposto da membrana, na região apical, devem transportar estes compostos para o lúmen tubular, junto com o restante da urina. No entanto, quando as concentrações dos xenobióticos a serem excretados são muito altas e

excedem a capacidade de transporte das células tubulares, esses produtos podem se acumular nos túbulos proximais e desencadear nefrotoxicidade (BOELSTERLI, 2003).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar as relações entre os casos de más-formações congênitas e puberdade precoce, ocorridos na comunidade de Tomé (Chapada do Apodi/CE), e as exposições ambientais e ocupacionais aos agrotóxicos nessa localidade.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar e descrever os casos de más-formações congênitas e puberdade precoce detectados na comunidade de Tomé;
- Caracterizar a exposição ambiental e ocupacional dos casos de más-formações congênitas e puberdade precoce e dos seus núcleos familiares (pai e mãe) aos agrotóxicos;
- Realizar análises toxicológicas para a investigação de ingredientes ativos de agrotóxicos em matrizes biológicas (sangue e urina) das famílias incluídas no estudo;
- Realizar pesquisa de ingredientes ativos de agrotóxicos em amostras de água dos domicílios das famílias incluídas no estudo;
- Discutir as possíveis relações entre esses agravos e a exposição aos agrotóxicos;
- Discutir os desafios epistemológicos, metodológicos e institucionais para o estabelecimento destas relações.

5. METODOLOGIA

5.1 Percurso Metodológico

Diante da complexidade que envolve o nosso problema de estudo, realizamos uma confluência de enfoques metodológicos, com o intuito de qualificar a investigação sobre as hipóteses elaboradas por nós. Estamos, desde 2013, buscando e testando métodos e instrumentos para abordar as doenças crônicas na Chapada do Apodi (CE), principalmente em relação à investigação sobre o aumento no número dos casos de câncer na região e a suspeita de que eles sejam desencadeados pela exposição ocupacional e ambiental aos agrotóxicos.

Em 2013, ao iniciar uma pesquisa empírica nos municípios de Limoeiro do Norte e Quixeré, para investigar as relações entre os casos de câncer e a exposição aos agrotóxicos, o Núcleo Tramas deparou-se com uma série de dificuldades que, posteriormente, foram compreendidas como parte do processo de produção de conhecimentos nesse percurso complexo de estabelecimento dos nexos entre a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de doenças crônicas. Como o projeto de pesquisa almejava trabalhar com dados primários, era necessário obter uma listagem de pacientes portadores de câncer na região, acompanhada do endereço desses moradores, de acordo com suas localidades. Com essa finalidade, o grupo percorreu um longo trajeto. Inicialmente, a equipe recorreu à Secretária Estadual de Saúde (SESA), a partir da qual foi realizada uma tentativa de obtenção desses dados através das fichas de Autorização de Internamento Hospitalar (AIH), no entanto sem êxito. Posteriormente, os/as pesquisadores/as buscaram essas informações nas casas de apoio dos municípios, as quais, localizadas em Fortaleza, abrigam as pessoas em tratamento. No entanto, esses locais também não dispunham de dados sistematizados sobre os pacientes em acompanhamento.

Em seguida, iniciou-se um diálogo com as secretarias municipais de saúde de Limoeiro do Norte e Quixeré, na tentativa de obter essas informações. Apesar da disposição desses órgãos em colaborar com o projeto de pesquisa, eles não puderam fornecer o que era necessário sob a alegação de que não reuniam essas informações de forma organizada, pois se tratava de pacientes acompanhados em serviços de alta complexidade, comumente em Fortaleza, dos quais muitas vezes os municípios de origem perdiam o seguimento, oferecendo-lhes, na maioria das vezes, apenas o transporte. Identificamos ainda que boa parte desses pacientes registravam, nos serviços em que eram acompanhados, endereços de familiares que moravam na capital do estado, com vistas a facilitar a parte administrativa do

acesso ao atendimento. A coordenação da atenção básica nesses municípios indicou a possibilidade de conseguir essas informações através das agentes comunitárias de saúde (ACS's), no entanto, quando o grupo de pesquisa conseguiu uma reunião com essas profissionais, as mesmas encontravam-se sobrecarregadas pelo acúmulo de funções na Estratégia Saúde da Família (ESF) e informaram que não dispunham de dados fidedignos sobre esses pacientes, já que eles não tinham acompanhamento na atenção básica.

Dessa forma, após as numerosas tentativas sem êxito de obter essas informações através dos órgãos competentes do Estado, o grupo de pesquisa optou por realizar sua primeira atividade de campo em um evento organizado pela Cáritas Diocesana de Limoeiro do Norte, entidade de ação social da igreja católica que na ocasião promoveu uma das suas missões, as quais envolveram comunidades dos municípios de Limoeiro do Norte e Quixeré, gerando uma mobilização por parte desse movimento e dos moradores da região para que famílias que tivessem membros com diagnóstico de câncer participassem da investigação realizada pelo grupo de pesquisa. Esse primeiro campo empírico reuniu estudantes e profissionais da área de saúde, os quais entrevistaram 45 moradores desses municípios que haviam sido diagnosticados com câncer ou que possuíam familiares com esse diagnóstico, inclusive aqueles que na ocasião já haviam ido a óbito.

Avaliando essa atividade, os pesquisadores puderam perceber as limitações metodológicas para captar as informações necessárias à análise posterior sobre as relações entre a exposição aos agrotóxicos e os casos de câncer naquelas comunidades, as quais foram mandatórias para uma revisão profunda do instrumento de pesquisa. Dentre os principais apontamentos realizados pela equipe de pesquisadores após esse momento, destacaram-se: a extensão do questionário, composto por 122 perguntas, o que dificultava a concentração do entrevistado e comprometia a qualidade da informação obtida; a grande variedade de ocupações e locais de moradia dos entrevistados ao longo de suas vidas (já que estamos investigando doença crônica com longo período de latência entre a exposição e o horizonte clínico do agravo), o que limitava a tentativa de quantificação das exposições ambientais e ocupacionais aos agrotóxicos; alguns dados eram mais delicados de obter, principalmente aqueles relativos às exposições pregressas de longa data aos agrotóxicos, como o nome dos produtos utilizados e o nível de exposição, tanto porque o tempo transcorrido impedia que as pessoas lembrassem de substâncias às quais foram expostas em um passado remoto, como também porque os trabalhadores de empresas do agronegócio muitas vezes não têm acesso à informação sobre os produtos aos quais estão expostos (na maioria das vezes uma calda tóxica, mistura de diversos ingredientes ativos). Some-se a isso a enorme diversidade de

ingredientes ativos de agrotóxicos cadastrados no Brasil – 470 atualmente; e as variações do uso no correr dos anos, devido ao desenvolvimento de resistência das espécies espontâneas e ao surgimento de novos produtos. Essas dificuldades se intensificavam ainda mais quando a entrevista era realizada com familiares de moradores que já haviam ido a óbito, pois a maioria das perguntas ficavam sem respostas e muitos desses familiares não preservavam os documentos médicos, laudos e exames dos seus entes falecidos, em função da prática cultural de incinerar tais documentos, largamente difundida na região.

A equipe de pesquisadores também se deparou com algumas barreiras que diziam respeito às fragilidades políticas e sociais na região. Devido à existência de um histórico de violência nesses municípios, o qual inclusive culminou com o assassinato de um líder comunitário em luta contra os agrotóxicos na comunidade de Tomé, muitos moradores estavam apreensivos em dialogar sobre esses problemas de saúde, pois temiam represálias contra eles e seus familiares, além do medo de perder seus empregos, principalmente nas empresas de fruticultura, onde a maior parte dos agrotóxicos é consumida na região. Dessa forma, apesar da ampla divulgação realizada pelos movimentos sociais sobre a atividade de pesquisa que aconteceria no território, muitos moradores não se sentiram seguros para participar das entrevistas, enquanto outros, apesar de aceitarem voluntariamente serem entrevistados, optaram por não responder à algumas perguntas, possivelmente temendo repercussões negativas sobre as suas vidas.

Após essa atividade de campo, de caráter piloto, que cumpriu importante objetivo de avaliação do instrumento e da metodologia da investigação, a equipe de pesquisadores/as se reuniu em diversos momentos para avaliar a experiência e reformular o desenho do estudo. Devido às limitações citadas anteriormente, optou-se por elaborar um novo instrumento, na perspectiva da entrevista semiestruturada, com predominância de perguntas abertas, que possibilitassem ao entrevistado falar livremente sobre as exposições ambientais e ocupacionais aos agrotóxicos durante a sua vida.

Por outro lado, durante a realização do campo empírico para investigação dos casos de câncer, moradores relataram um aumento significativo de outras doenças na região, dentre elas más-formações congênitas, puberdade precoce, abortamentos e prematuridade. Dessa forma, como discorreremos anteriormente a respeito da formulação do nosso problema de estudo, apesar de a experiência que tivemos até o momento ter sido proporcionada pela pesquisa dos casos de câncer, ela foi fundamental para refletirmos sobre a abordagem a ser realizada com essas outras doenças.

Ao longo desse período, o grupo de pesquisa tem amadurecido sobre os diversos aspectos que envolvem a complexidade da investigação das relações entre a exposição dessas comunidades e trabalhadores/as aos agrotóxicos e o aumento das doenças crônicas na região. Desde o início, buscamos trabalhar com uma diversidade de metodologias, com enfoques de caráter tanto qualitativos, como quantitativos.

5.2 A Escolha do Estudo de Caso como Estratégia Metodológica

O Estudo de Caso, enquanto modalidade de pesquisa, tem sido aprofundado e implementado há várias décadas. Ventura (2007), ao realizar uma ampla revisão bibliográfica sobre as principais obras e os respectivos autores que teorizaram a respeito do estudo de caso, constatou que existem diversos relatos sobre a origem desta modalidade de pesquisa e sobre as perspectivas de uso dela. A autora destacou, principalmente, as obras produzidas por Goode et al.; Yin; Stake e Lüdke et al.

O estudo de caso tem sido utilizado em muitas áreas do conhecimento, como, por exemplo, na “Medicina, Psicologia e em outras áreas da saúde, e também nas áreas tecnológicas, humanas e sociais, entre outras” (VENTURA, 2007, p. 383). A partir das contribuições oriundas dos principais teóricos desta temática, Ventura (2007) propõe uma síntese que ajude a compreender a intencionalidade do estudo de caso:

Tendo em conta as posições dos autores apresentados, o estudo de caso como modalidade de pesquisa é entendido como uma metodologia ou como a escolha de um objeto de estudo definido pelo interesse em casos individuais. **Visa à investigação de um caso específico, bem delimitado, contextualizado em tempo e lugar para que se possa realizar uma busca circunstanciada de informações.** (p. 384, grifo nosso)

Para contribuir com a discussão sobre os critérios que influenciam nas escolhas metodológicas pelo estudo de caso, trazemos as formulações de Yin (2001):

Em geral, **os estudos de caso representam a estratégia preferida quando se colocam questões do tipo "como" e "por que", quando o pesquisador tem pouco controle sobre os eventos e quando o foco se encontra em fenômenos contemporâneos inseridos em algum contexto da vida real.** (p. 19, grifo nosso).
Como esforço de pesquisa, **o estudo de caso contribui, de forma inigualável, para a compreensão que temos dos fenômenos individuais, organizacionais, sociais e políticos.** Não surpreendentemente, o estudo de caso vem sendo uma estratégia comum de pesquisa na psicologia, na sociologia, na ciência política, na administração, no trabalho social e no planejamento (Yin, 1983). [...]. Em todas essas situações, **a clara necessidade pelos estudos de caso surge do desejo de se compreender fenômenos sociais complexos.** Em resumo, **o estudo de caso permite uma investigação para se preservar as características holísticas e significativas dos eventos da vida real** tais como ciclos de vida individuais, processos organizacionais e administrativos, mudanças ocorridas em regiões urbanas, relações internacionais e a maturação de alguns setores. (p. 21, grifo nosso).

É preciso realizar uma distinção entre o uso do estudo de caso para fins formativos e educacionais ou enquanto uma escolha criteriosa como modalidade de pesquisa. Em relação à primeira aplicação, em geral, pode-se aceitar uma incompletude e até mesmo modificações propositais dos dados colhidos, para enfatizar determinados aspectos importantes de serem discutidos. No entanto, quando partimos do planejamento e efetivação de um projeto de pesquisa, os dados colhidos devem obedecer ao rigor científico e precisam ser descritos com clareza e com o mínimo de lacunas (YIN, 2001; VENTURA, 2007).

Portanto, a adoção do estudo de caso em determinadas pesquisas exige que se preconize alguns pressupostos para a construção de um estudo válido. A princípio, **deve-se ter clareza que se trata de uma investigação empírica partindo de um fenômeno da vida real muito próximo do contexto que o circunda, a ponto de impossibilitar que enxerguemos essas duas dimensões separadamente**. Por conta da complexidade que envolve essa modalidade de pesquisa, o processo de investigação no estudo de caso necessita estar vinculado a procedimentos técnicos bem delimitados, principalmente para otimizar as fases de coleta e análise dos dados, pois elas apresentam algumas particularidades: em geral, observa-se que há mais variáveis de interesse do que pontos de dados, o que deve conduzir a uma grande variedade de fontes de evidências e, por conseguinte, ao necessário desenvolvimento de uma teoria prévia que oriente os processos de coleta e análise dos dados. Em resumo, **o estudo de caso é uma estratégia de pesquisa que envolve o planejamento de todas as fases de um projeto, e não apenas uma tática a ser implementada em uma etapa específica do estudo, como a coleta de dados**. Portanto, **partimos da compreensão de que o estudo de caso é uma modalidade de pesquisa abrangente** (YIN, 2001).

É importante ressaltar que o estudo de caso pode reunir dados e análises tanto com abordagens ‘quantitativas’ como ‘qualitativas’. Yin (2001) destaca os principais componentes que devem constar em um projeto de pesquisa que se proponha a desenvolver um estudo de caso:

1. as questões de um estudo;
2. suas proposições, se houver;
3. sua(s) unidade(s) de análise;
4. a lógica que une os dados às proposições; e
5. os critérios para se interpretar as descobertas. (p. 42)

Os estudos de caso são classificados em ‘**únicos**’ e ‘**múltiplos**’. Em geral, a escolha pelos casos únicos justifica-se em três situações: quando o caso é **representativo** de uma teoria previamente reconhecida; quando o caso é **raro ou extremo** ou quando o caso é **revelador** de um propósito específico. Os casos múltiplos são compostos por um número

determinado de casos únicos. Tanto a elaboração de estudos de casos únicos como de casos múltiplos exige que superemos uma discussão baseada em conceitos como ‘a amostragem de casos’ ou o ‘pequeno número de amostragens de caso’, pois o objetivo desta modalidade de estudo não está centrado na enumeração de frequências (generalização estatística), mas sim na expansão e generalização de teorias (generalização analítica), ou seja, pretende-se realizar “uma análise ‘generalizante’ e não ‘particularizante’”(LIPSET, TROW, & COLEMAN, 1956, p. 419-420 *apud* YIN, 2001, p. 29).

Trata-se de estudo de casos múltiplos baseado na expansão e generalização de teorias proposta por Lipset et al. (1956). O estudo de caso envolve o planejamento de todas as fases de um projeto, e não apenas uma tática a ser implementada em uma etapa específica do estudo, como a coleta de dados, constituindo uma modalidade de pesquisa abrangente (YIN, 2001).

Essa distinção é necessária para ressaltarmos que os estudos de caso não se propõem a mensurar a incidência dos fenômenos, pois, se assim fosse, seria crucial investigar tanto os fenômenos como os seus respectivos contextos, o que produziria uma quantidade de variáveis e exigiria um número de casos inconcebível, impossibilitando uma análise estatística das variáveis consideradas relevantes (YIN, 2001).

Uma preocupação inicial quando se planeja um estudo de casos múltiplos está relacionada à seleção do número de casos a serem investigados, no entanto, conforme enfatizamos anteriormente, dentro desta modalidade de pesquisa deve-se abrir mão da lógica de amostragem, dando-se prioridade a uma abordagem que evidencie a lógica de replicação, o que precisa orientar o (a) pesquisador (a) a escolher cada caso cuidadosamente. Além disso, ao contrário do que muitos críticos aos estudos de caso costumam defender, segundo os quais a aplicação desta estratégia de pesquisa seria considerada simples e de fácil execução, Yin (2001) enfatiza que para uma condução rigorosa de um estudo de caso, são necessários, além de um extenso conhecimento técnico, algumas habilidades específicas, pois:

Na realidade, as exigências que um estudo de caso faz em relação ao intelecto, ao ego e às emoções de uma pessoa são muito maiores do que aqueles de qualquer outra estratégia de pesquisa. Isso ocorre porque os procedimentos de coleta de dados não são procedimentos que seguem uma rotina. Em experimentos de laboratório ou em levantamentos, por exemplo, a fase da coleta de dados de um projeto de pesquisa pode ser conduzida em sua maioria, senão em sua totalidade, por um assistente de pesquisa. Ele deverá realizar as atividades de coleta de dados com um mínimo de comportamento discricionário, e nesse sentido a atividade seguirá uma rotina- e será muito tediosa. Não existe esse paralelo na realização dos estudos de caso (p. 80, grifo nosso).

Em relação às evidências que devem subsidiar as discussões em torno dos estudos de caso, em geral, elas são provenientes de seis fontes principais: **documentos, registros em arquivo, entrevistas, observação direta, observação participante e artefatos físicos**. Para garantir um uso adequado e proveitoso dessas evidências, é necessário que os (as) pesquisadores (as) estejam atentos (as) a alguns princípios, sistematizados por Yin (2001):

- a) **várias fontes de evidências**, ou seja, evidências provenientes de duas ou mais fontes, mas que convergem em relação ao mesmo conjunto de fatos ou descobertas;
- b) **um banco de dados para o estudo de caso**, isto é, uma reunião formal de evidências distintas a partir do relatório final do estudo de caso;
- c) **um encadeamento de evidências**, isto é, ligações explícitas entre as questões feitas, os dados coletados e as conclusões a que se chegou (p. 105, grifo nosso).

O autor também ressalta a importância de se utilizar a **triangulação** como fundamento lógico para trabalhar com diversas fontes de evidências nos estudos de caso, pois ela permite a reunião de dados coletados a partir de origens diferentes, no entanto, ao cruzá-los, torna-se possível corroborar ou enfraquecer as teorias que sustentam o projeto de pesquisa (YIN, 2001). Ao discorrermos sobre a triangulação de métodos, precisamos lembrar que ela é uma ferramenta imprescindível quando estamos diante da investigação de problemas complexos, a qual nos exige a combinação de estratégias diversas que nos auxiliem a produzir uma análise densa sobre as questões formuladas. Diante disso, a **interdisciplinaridade**, enquanto um caminho para trabalhar com estes desafios, tem sido reconhecida como um tema central por autores do campo da saúde pública latino-americana (GARNELO, 2006). A mesma autora, por meio de uma resenha da obra intitulada “Avaliação por triangulação de métodos: abordagem de programas sociais”, organizada por Minayo, Assis e Souza (2005), nos traz algumas reflexões a respeito dos diálogos fecundos entre as diversas perspectivas metodológicas:

A triangulação de métodos, um elemento-chave na concepção do livro, surge como uma estratégia de diálogo entre áreas distintas de conhecimento, capaz de viabilizar o entrelaçamento entre teoria e prática e de agregar múltiplos pontos de vista – seja das variadas formulações teóricas utilizadas pelos pesquisadores ou a visão de mundo dos informantes da pesquisa – utilizados de modo articulado no estudo empreendido pelos autores. O uso da triangulação exige, também, a combinação de múltiplas estratégias de pesquisa capazes de apreender as dimensões qualitativas e quantitativas do objeto, atendendo tanto os requisitos do método qualitativo, ao garantir a representatividade e a diversidade de posições dos grupos sociais que formam o universo da pesquisa, quanto às ambições do método quantitativo, ao propiciar o conhecimento da magnitude, cobertura e eficiência **de programa sob estudo** (GARNELO, 2006, p. 1115, grifo da autora).

A etapa de **análise dos dados** exige que o (a) pesquisador (a) realize um trabalho criterioso. Diante das reflexões teóricas desenvolvidas historicamente em torno dos estudos de

caso, constata-se que esta fase da pesquisa é a que possui o menor aporte sistematizado, dificultando a execução de uma análise organizada e aprofundada das evidências obtidas. É importante lembrar que, assim como nas outras modalidades de pesquisa, a análise dos dados deve ter como finalidade “examinar, categorizar, classificar em tabelas ou, do contrário, recombinar as evidências tendo em vista proposições iniciais de um estudo” (YIN, 2001, p. 131). O autor também ressalta a dificuldade no cumprimento desta fase nos estudos de caso, tendo em vista o pequeno acúmulo de técnicas e estratégias formuladas para realizá-la. A partir desta afirmação, Yin (2001) propõe que o passo inicial da análise seja a **elaboração de uma estratégia analítica geral**, apontada como o melhor caminho para conduzir um estudo de caso, por meio da qual será possível selecionar os pontos a serem analisados e definir o porquê destas escolhas. Esta estratégia pode ser traçada partindo de duas abordagens: **baseando-se em proposições teóricas ou desenvolvendo uma descrição do(s) caso(s)**. De qualquer forma, mesmo que o intuito inicial do estudo não seja realizar somente uma descrição, o autor enfatiza que a **descrição detalhada do(s) caso(s)** é uma tarefa fundamental para auxiliar na identificação das categorias que precisam ser analisadas, ainda que se trabalhe com uma abordagem quantitativa. Após estas delimitações, Yin (2001) destaca quatro técnicas analíticas a serem utilizadas nas discussões sobre as evidências, as quais devem ser adotadas de acordo com o objetivo da pesquisa: **adequação ao padrão, construção da explicação, análise de séries temporais e modelos lógicos de programa**.

Diante das dimensões apresentadas acima, optamos pela escolha do **estudo de casos múltiplos como estratégia metodológica** para a nossa pesquisa, tendo em vista o surgimento recente de um determinado número de crianças com más-formações congênitas e puberdade precoce (fenômenos contemporâneos) na comunidade de Tomé, o que gerou numerosas suspeitas sobre as relações do aparecimento destes casos e o contexto de contaminação ambiental e ocupacional da região por agrotóxicos, situação a qual nos impulsionou a investigar estes agravos necessariamente em diálogo com os processos em curso no território. Destacamos, ainda, que, conforme preconizado por autores que refletem a respeito desta modalidade de pesquisa, a nossa estratégia direcionada aos casos múltiplos exigiu o estudo pormenorizado de cada caso único detectado para participar da pesquisa, a fim de possibilitar uma caracterização detalhada dos casos, com ênfase nas suas singularidades e nas intercessões com os demais.

5.3 Caminhos da Pesquisa

5.3.1 *Desenho do Estudo*

Estudo de casos múltiplos.

5.3.2 *População de Estudo*

Crianças com diagnóstico de más-formações congênicas e puberdade precoce residentes na comunidade de Tomé (Chapada do Apodi/CE) e seus núcleos familiares (genitores). O número total de famílias participantes foram oito, das quais foram incluídas na pesquisa dezesseis genitores (8 mães e 8 pais) e onze crianças.

5.3.3 *Identificação dos casos de más-formações congênicas e puberdade precoce*

Os casos de más-formações congênicas e puberdade precoce foram identificados por meio dos relatos dos (as) moradores (as) residentes na comunidade de Tomé. A partir destas informações fornecidas por lideranças comunitárias, visitamos presencialmente os domicílios das crianças indicadas, e, após conversa inicial com as famílias e verificação dos documentos médicos, confirmamos serem verídicos os relatos dos (as) moradores (as) sobre as suspeitas dos agravos sob investigação, por conseguinte, todas as famílias visitadas foram convidadas a participar da pesquisa. Apesar de algumas famílias não apresentarem documentos médicos comprobatórios a respeito dos agravos sob investigação, decidimos incluí-las na pesquisa devido ao relato coerente dos familiares, ao exame físico que realizamos nas crianças e à possibilidade de fazermos uma revisão de prontuários dos casos que estão ou foram acompanhados nos serviços especializados.

5.3.4 *Entrevistas com as famílias*

Após a detecção destes casos, foram realizadas entrevistas presenciais com as famílias (oito) que apresentavam casos de crianças com más-formações congênicas (oito) ou puberdade precoce (três), no mês de julho de 2017, com o intuito de averiguar a história clínica da criança, além da caracterização da exposição ambiental aos agrotóxicos, por meio de um roteiro composto pelos seguintes itens: informações gerais, história obstétrica e gestacional da mãe, história patológica pregressa, história nutricional, história de exposição da criança aos agrotóxicos durante e após a gestação, história do problema de saúde atual, história familiar de más-formações congênicas/puberdade precoce, história do

desenvolvimento neuropsicomotor da criança, estado de saúde atual da criança, dados relevantes no exame físico da criança (apêndice 4). Os (as) genitores (as) (mãe e pai) das crianças também foram entrevistados (as) para coleta de dados gerais e caracterização das exposições ambientais e ocupacionais aos agrotóxicos, por meio de um roteiro composto pelos seguintes itens: informações gerais, informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos, informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos (apêndice 5). Após a realização das entrevistas, os documentos médicos das crianças foram analisados e registrados por meio de câmera fotográfica. As entrevistas foram realizadas nos domicílios das famílias, com duração média de duas horas para a abordagem de todos (as) os (as) participantes. As informações fornecidas pelos (as) entrevistados (as) foram registradas por meio de gravador portátil.

5.3.5 Coleta e análise de material biológico

Após a realização das entrevistas, foram agendadas com as famílias participantes as datas para realização das coletas de material biológico, matrizes sangue e urina, tanto da criança, como dos pais, para investigação da presença de ingredientes ativos (IA's) de agrotóxicos, bem como de seus metabólitos de degradação, as quais foram realizadas no dia onze de julho de 2017. Dentre as famílias participantes da pesquisa, somente uma delas não realizou coleta de material biológico para análise de IA's, por motivo explicitado no capítulo sobre a descrição dos casos. Das famílias que se submeteram à coleta, somente em uma delas não foi possível obtermos as amostras de urina com a mãe e a criança, por motivo que também explicaremos posteriormente. Desta forma, o número total de amostras coletadas foram: sangue: 7 famílias (7 amostras dos pais, 7 amostras das mães e 5 amostras das crianças); urina: 7 famílias (7 amostras dos pais, 6 amostras das mães e 4 amostras das crianças). O número de participantes incluídos na pesquisa difere do número de amostras coletadas devido ao fato de algumas crianças com más-formações congênicas já terem ido à óbito (4) e também por conta dos imprevistos ocorridos com duas das famílias participantes.

Após coleta, as análises foram mantidas sob refrigeração até a chegada no laboratório localizado na cidade de Limoeiro do Norte, onde foram realizados os procedimentos iniciais para preparo do sangue. Após o cumprimento do protocolo inicial, as amostras de sangue e urina foram congeladas, e, posteriormente, transportadas por veículo terrestre até a cidade de Fortaleza (CE), devidamente refrigeradas em recipiente de isopor com bateria de gelo, para impedir o descongelamento delas. A partir de Fortaleza, as amostras foram transportadas por intermédio de uma empresa privada especializada no transporte e

manuseio de material biológico, por meio de aeronave, armazenadas em recipientes de isopor com gelo seco, até a cidade do Rio de Janeiro, local onde se localiza o laboratório responsável pela análise dos ingredientes ativos de agrotóxicos. A análise laboratorial destes ingredientes ativos foi realizada pelo Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH), vinculado à Escola Nacional de Saúde Pública, da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz).

Além das análises de ingredientes ativos de agrotóxicos, foram selecionados, entre os casos de más-formações congênitas, aqueles nos quais seriam realizadas as análises de cariótipos (2 famílias), tanto nas crianças, como nos (as) genitores (as), com o intuito de investigar a presença de alterações cromossômicas. As famílias selecionadas para a realização das análises de cariótipos foram aquelas nas quais as más-formações congênitas apresentadas pelas crianças poderiam estar associadas a alguma síndrome genética, no entanto a família não apresentava nenhum exame que nos ajudasse a esclarecer esta hipótese. As análises dos cariótipos foram realizadas, após a coleta de sangue periférico das crianças e dos (as) seus genitores (as), pelo Laboratório de Citogenética da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).

5.3.6 Métodos empregados na análise de ingredientes ativos de agrotóxicos em material biológico pelo CESTEH

Organoclorados em sangue

Foram analisados 28 tipos de agrotóxicos organoclorados, sendo eles: a-HCH, HCB, pentacloroanisol, b-HCH, g-HCH, PCB triclorobifenil, heptacloro, PCB tetraclorobifenil, aldrin, heptaclor epóxido B, heptaclor epóxido A, g-Clordano, o,p' DDE, endosulfan I, a-clordano, transnonacloro, dieldrin, p,p' DDE, o,p' DDD, endrin, endosulfan II, p-p'DDD, o,p' DDT, p,p' DDT, PCB hexaclorobifenil, metoxicloro, PCB heptaclorobifenil e mirex. Os agrotóxicos da classe química dos organoclorados foram analisados em plasma através do método descrito por Sarcinelli (2003) e adaptado pelo Laboratório de Toxicologia do CESTEH, pela técnica de extração em fase sólida em cartucho de octadecil (C18), *clean up* do extrato com florisil, concentração do extrato sob atmosfera de nitrogênio e identificação através de cromatografia em fase gasosa com detecção por espectrometria de massas com triplo quadrupolo. Este método tem limite de quantificação na ordem de 0,5 nanogramas/mililitro (ng/mL), permitindo a avaliação destes agrotóxicos em níveis residuais em plasma (SARCINELLI et al., 2003).

Método completo de organoclorados em plasma

1. Objetivo

Este protocolo fixa condições, padroniza, define e estabelece regras que devem ser aplicadas no ensaio para análise de organoclorados em plasma por extração em fase sólida e detecção por captura de elétrons.

2. Fundamento do método

O método de análise de agrotóxicos organoclorados em plasma baseia-se na extração dos analitos através de interações intermoleculares entre os agrotóxicos organoclorados e a fase sólida de sílica polimerizada com octadecil (C18), e posterior eluição com solventes orgânicos com grande afinidade pelos analitos. Também é feita a limpeza do extrato através do procedimento de *clean up* com uma coluna de extração em fase sólida com silicato de magnésio (Florisil). Após a extração, *clean up* e concentração da amostra, é feita a injeção no cromatógrafo de fase gasosa com detector de captura de elétrons e identificação por comparação com mistura de padrões e quantificação por padronização externa.

3. Campo de aplicação

Este protocolo aplica-se ao Setor de Agrotóxicos do Laboratório de Toxicologia do CESTEH.

4. Definições

Para efeito deste protocolo, são adotadas as seguintes definições:

4.1 – Organoclorados – são compostos orgânicos de estruturas cíclicas, contendo átomos de cloro, com peso molecular entre 290 a 545, bastante lipofílicos e resistentes aos mecanismos de decomposição dos sistemas biológicos.

4.2 – Extração em fase sólida – técnica para tratamento de amostras que permite a extração dos analitos, bem como a concentração e pré-purificação.

5. Cálculos

Cálculo da concentração de agrotóxicos organoclorados com padronização externa

O cálculo da concentração dos agrotóxicos é feito através da padronização externa com equação da reta e a utilização de coeficientes angulares e lineares para cada analito, calculados a partir de uma curva de calibração de plasma fortificado nas concentrações de 0,2; 1; 5; 10; 15 e 20 ng.mL⁻¹. Esta curva deverá ser refeita anualmente, quando novos padrões forem adquiridos ou quando houver alguma modificação significativa no processo.

Equação da reta: $y = ax + b$

Onde:

- y – área do analito na amostra;
- a – coeficiente angular da curva de calibração;
- b – coeficiente linear da curva de calibração;
- x – concentração investigada.

Controle de Qualidade Analítico

O padrão interno é colocado para avaliação da injeção e condições cromatográficas do lote no qual a amostra foi analisada, sendo monitorada ao longo do tempo a sua área, bem como de todos os analitos de uma mistura de padrões com pureza maior que 99%, na concentração de 10 ng.mL⁻¹.

O controle dos resultados é feito a partir do acompanhamento dos valores de área de uma amostra fortificada com todos os padrões a 1 ng.mL⁻¹. Caso a variação seja maior que 15%, o lote de amostras é refeito (NETO, 2003).

Metabólitos de Piretróides em urina

Foram pesquisados os seguintes metabólitos de piretróides nas amostras de urina coletadas: ácido 3-fenoxibenzóico (3-PBA) e ácido 4-fluor 3-fenoxibenzóico (4-FPBA). A metodologia empregada se baseou na hidrólise enzimática para desconjugação dos analitos do ácido glicurônico e posterior extração dos metabólitos da urina através da extração em fase sólida com fase HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*). Após a extração, as amostras foram concentradas à secura, ressuspensas e injetadas em cromatógrafo líquido acoplado a espectrômetro de massas com triplo quadrupolo.

O método consistiu em alíquotar 5 mL de urina descongelada a temperatura ambiente, adicionar 2,0 mL de tampão acetato (acetato de sódio/ácido acético a 0,2 mol L⁻¹) e 400 microlitros (µL) de β-glicuronidase a ≈1000 U, e realizar hidrólise enzimática com incubação por 2 h a 55°C. Posteriormente foi feita extração em fase sólida com cartucho hidrofílico-hidrofóbico, Oasis® HLB 60 mg/3 mL, previamente condicionado com 3 mL de metanol, 3 mL de acetonitrila e 3 mL de ácido acético a 1%. Depois, o cartucho foi lavado com 1,5 mL de uma solução de metanol a 10% e ácido acético a 1% em água tipo I. O cartucho foi seco por 10 minutos com a utilização de vácuo. Para eluição dos analitos, foram utilizados 3 mL de acetonitrila. O eluato foi evaporado a 1 mL e a 0,5 mL, sendo rinsado o tubo com acetonitrila e, quando o volume atingiu 0,5 mL, o eluato foi passado em filtro de seringa de PTFE 13 mm e 0,22 µm com seringa plástica de 1 mL, e transferido para um eppendorf. O eluato final foi evaporado à secura e ressuspensão com 10µL 3PBA–C13 (padrão interno), adicionado à 90µL de uma solução metanol: água (50:50 v/v).

A faixa de trabalho foi determinada entre 0,5 a 15 ng mL⁻¹, com boa precisão e exatidão. Os limites de detecção e quantificação foram 0,05 e 0,25 ng mL⁻¹ para o 4-FPBA, e 0,06 e 0,20 ng mL⁻¹ para o 3-PBA, respectivamente, e demonstraram a boa sensibilidade do método. A viabilidade do método foi verificada através de ensaios de recuperação dos analitos nos pontos de concentração de 0,5, 5 e 15 ng mL⁻¹. Resultados médios de 95% e 84% para 3-PBA e 4-FPBA, respectivamente, indicaram exatidão adequada e aplicabilidade do método desenvolvido para a determinação destes metabólitos na urina (ROSA, 2017).

Métodos empregados na análise dos cariótipos pelo Laboratório de Citogenética da Unirio

Foram coletados 3ml de sangue periférico em seringa heparinizada. As culturas para análise do cariótipo foram realizadas pela técnica clássica de Moorhead e cols. (1960) com ligeiras modificações.

Após 72 horas de incubação das células com meio RPMI 1640 e suplementos, as células em divisão foram bloqueadas com colchicina uma hora e meia, hipotonizadas por 20 minutos e fixadas com mistura de metanol e ácido acético (3:1). A suspensão de células foi gotejada sobre lâminas pré-lavadas, depois de secas, foram guardadas na geladeira por sete dias, após o que foram digeridas pela tripsina diluída em dulbeco e coradas com giemsa diluído em tampão fosfato. O excesso de corante foi retirado com água destilada e depois de secas, as lâminas foram analisadas em microscópio comum, sob imersão, com objetiva de 100x e ocular de 10x (MOORHEAD et al., 1996).

5.6.7 Coleta da água para consumo humano

Com o objetivo de enriquecer a avaliação a respeito da exposição ambiental destas famílias aos agrotóxicos, foram coletadas amostras de água para consumo, em suas residências, para posterior investigação a respeito da presença de ingredientes ativos (IA's) de agrotóxicos. O número total de amostras coletadas foram 7, nos domicílios das famílias incluídas no estudo, provenientes do Sistema de Abastecimento de Água e Esgoto (SAAE), órgão público responsável pelo abastecimento de água para as residências da comunidade. A quantidade de água coletada para cada amostra foi de 1 litro (L), em garrafa de vidro, devidamente higienizada e recoberta com papel de material alumínio para impedir o contato da água coletada com a luz do ambiente. O material utilizado para conservação da amostra até o seu destino final foi a substância química tiosulfato de sódio (500 µg em cada amostra). Após coleta, as amostras foram mantidas sob refrigeração, transportadas por veículo terrestre

até a cidade de Fortaleza (CE), devidamente refrigeradas em recipiente de isopor com gelo do tipo “escama”, para impedir a elevação de temperatura da água. A partir de Fortaleza, as amostras foram transportadas por intermédio de uma empresa privada especializada no transporte e manuseio de material biológico, por meio de aeronave, armazenadas em recipientes de isopor, até a cidade do Rio de Janeiro, local onde se localiza o laboratório responsável pela análise dos ingredientes ativos de agrotóxicos. A análise laboratorial destes ingredientes ativos foi realizada pelo Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH), vinculado à Escola Nacional de Saúde Pública, da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz). O número de ingredientes ativos de agrotóxicos analisados pelo laboratório foi 22, sendo eles: alacloro, ametrina, atrazina, clordano, clorpirifós, ethion, captan, malation, metamidofós, metil azinfós, monocrotofós, alfa-endossulfan, gama-HCH, fenvalerato, metil paraoxon, metil paration, DDT total (DDT + DDE + DDD), metoxicloro, metolacloro, pendimentalina, temefós e permetrina.

Métodos empregados na análise de ingredientes ativos de agrotóxicos de várias classes em água para consumo humano pelo CESTEH

5.6.6 Extração em fase sólida (EFS)

Para a extração de agrotóxicos da água foi utilizada a técnica de extração em fase sólida em colunas OASIS ® (N-vinylpyrrolidane – divinylbenzene based sorbent), marca Waters com 60mg de resina e 3mL de capacidade.

A extração em fase sólida constituiu-se de 4 etapas descritas a seguir:

1) A coluna foi adaptada a uma câmara a vácuo, e condicionada pela passagem sucessiva de: 10mL de diclorometano, 10mL de acetato de etila:hexano (20:80 v/v), 10mL de acetato de etila:hexano (80:20 v/v), 10mL de metanol e 10mL de água Milli-Q. A passagem dos solventes para o condicionamento da coluna é realizada a um fluxo de 30mL/min. Este procedimento preparou a coluna para adsorver compostos de diferentes polaridades e garantir maior recuperação dos analitos;

2) Em seguida teve-se a adsorção dos analitos na coluna, quando a amostra de água (200 mL) foi passada pela coluna a um fluxo de aproximadamente 6mL/min. O becher contendo a amostra é então lavado com cerca de 2 mL de água, que também é passada pela coluna, e coletada em uma cuba de vidro, sendo então descartada;

3) A secagem da coluna foi feita mantendo-se a pressão a vácuo por 40 minutos. Isto garantiu que resíduos de água não interferissem na qualidade da análise cromatográfica;

4) Finalmente, teve-se a eluição dos analitos adsorvidos na coluna. Para tanto, um volume total de 20mL de solventes foi passado pela coluna. Os solventes utilizados na eluição foram, respectivamente, 5mL de acetato de etila:hexano (20:80, v/v), 5mL de acetato de etila:hexano (50:50, v/v), 5mL de acetato de etila:diclorometano (80:20, v/v) e 5mL de diclorometano. A eluição foi realizada sem vácuo, a um fluxo de aproximadamente 1mL.min⁻¹. O eluato foi coletado em um tubo de vidro graduado para ser então concentrado.

As etapas de EFS foram otimizadas com modificação dos solventes e/ou da proporção entre eles, para se obter uma melhor recuperação para o conjunto dos agrotóxicos analisados.

Concentração do eluente e adição de Padrão interno

O eluato (20mL) de cada amostra é concentrado em atmosfera de nitrogênio até atingir um volume inferior a 200µL. Durante o processo de evaporação do eluato a parede do tubo concentrador foi rinsada com uma mistura de acetato de etila e hexano (50:50, v/v), a medida que o eluato alcançava os volumes de 10, 5, 2, 1 e 0.5 mL, de modo a impedir que resíduos dos agrotóxicos ficassem aderidos à parede do tubo. Em seguida é adicionada uma alíquota de 10µL da mistura contendo os padrões internos. O volume final foi ajustado para 200µL utilizando acetato de etila:hexano (50:50, v/v), e transferido para um microvial que foi lacrado dentro de um vial âmbar com tampa de teflon, para ser injetado no CG-EM. A análise cromatográfica de cada lote de amostras foi acompanhada da corrida de uma mistura contendo todos os analitos da solução estoque 1 (concentrações aproximadas de 200 ng.mL⁻¹) e da solução estoque 2 (concentrações aproximadas de 500 ng.mL⁻¹). O extrato contido em cada vial (amostras, brancos e mistura padrão) foi injetado duas vezes, a primeira para a leitura dos compostos do grupo SIM OF, ON e outros e a segunda para leitura dos compostos do grupo SIM OC.

Para os compostos clorados, os limites de detecção para a maioria destes agrotóxicos ficaram na faixa de 0.002 – 0.008 ng.mL⁻¹, um resultado muito satisfatório levando-se em conta os Valores Máximos Permitidos mais restritivos de alguns organoclorados determinados na Portaria 518 MS, e na norma da União Europeia, que é de 0.03 ng.mL⁻¹ para os compostos heptacloro e heptacloro epóxido. O mesmo observa-se nas diretrizes da EPA com limite de 0.02 ng.mL⁻¹ para o lindano (gama-HCH).

Os limites de detecção para a maioria dos agrotóxicos da classe dos organofosforados, para os piretróides e para os agrotóxicos de outras classes ficaram na faixa de 0.01 a 0.09 ng.mL⁻¹. Azevedo e colaboradores (2000) também descreveram limites de detecção que variaram de 0.01 a 0.06 ng.mL⁻¹, para agrotóxicos destas classes, em análises

multi-resíduos, realizadas em águas superficiais de Portugal, utilizando EFS e CG-EM (RANGEL, 2008).

5.6.8 Análises dos prontuários

No mês de setembro de 2017, em momento posterior à realização das entrevistas e coleta dos materiais, para as crianças acompanhadas nos serviços de atenção especializada, foi obtido o acesso aos prontuários e documentos médicos nestes serviços e coletamos as principais informações necessárias para o esclarecimento ou complementação das histórias clínicas. Não produzimos um roteiro padrão para essa fase de coleta das informações porque os casos apresentavam características diferenciadas, o que nos direcionou a procurar informações específicas para cada um deles. No total, cinco famílias foram selecionadas para a realização de revisão dos prontuários, o critério de escolha foram aquelas nas quais as crianças foram ou são acompanhadas em serviços especializados e as famílias não apresentavam todas as informações registradas para elucidação completa dos casos. Entretanto, deste total de cinco famílias, conseguimos efetivar somente duas revisões (dois casos de má-formações congênitas). Dentre os casos que não obtivemos êxito, no primeiro deles, o hospital (HIAS) não encontrou os prontuários das crianças (possivelmente por se tratar de casos antigos, começo do ano 2000, três casos de má-formações congênitas); em relação à segunda família, o prontuário não estava disponível para análise, pois a data da revisão coincidiu com a realização de um procedimento cirúrgico ao qual a criança precisou ser submetida (um caso de má-formação congênita cardíaca); e, por fim, a terceira família da qual não foi possível o acesso aos prontuários dos casos tratava-se de crianças que foram acompanhadas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), serviço que não incluímos como instituição parceira no projeto submetido ao comitê de ética em pesquisa (CEP) da UFC, por isso não pudemos ter acesso a esses prontuários (duas crianças gemelares com má-formações congênitas cardíacas).

5.6.9 Organização e análise das informações

Os casos clínicos foram minuciosamente descritos, de acordo com os roteiros propostos (apêndices 4 e 5), com o intuito de possibilitar uma avaliação clínica e caracterização da exposição ambiental aos agrotóxicos das crianças e caracterização das exposições ambientais e ocupacionais dos pais. A discussão dos casos foi realizada em três etapas: descrição das histórias das famílias e discussão individual e de acordo com as

suspeitas semelhantes de agravos (**casos de puberdade precoce - os quais foram subdivididos em duas categorias, de puberdade precoce verdadeira ou pseudopuberdade precoce e de telarca precoce - e casos de más-formações congênitas - os quais foram subdivididos em duas categorias, más-formações cardíacas congênitas e más-formações osteomusculares congênitas**); apresentação e discussão geral das dimensões confluentes entre os casos, divididas em seis tópicos (**exposição ambiental aos agrotóxicos; exposição ocupacional aos agrotóxicos; sensibilidade das crianças aos agrotóxicos e trabalho de crianças com agrotóxicos nas empresas; fragilidades do sistema de saúde para conduzir esses problemas; vulnerabilização das famílias e comunidades; invisibilização dos efeitos crônicos dos agrotóxicos**); apresentação e discussão das análises toxicológicas. Como o nosso estudo, além de descritivo, foi elaborado para possuir um **caráter explanatório**, as técnicas utilizadas para a análise das evidências foram **a adequação ao padrão e a construção da explicação**.

5.6.10 Aspectos éticos e legais da pesquisa

O projeto de pesquisa está de acordo com a resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que delimita os preceitos éticos e legais para a realização de estudos com seres humanos. O projeto foi submetido ao comitê de ética da Universidade Federal do Ceará, através da Plataforma Brasil, e ao comitê de ética do hospital de nível terciário onde foi necessário realizar revisão de prontuários (Hospital Infantil Albert Sabin- HIAS), obtendo os pareceres de números 2.108.304 e 2.155.197, respectivamente. Todos (as) os (as) participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice 1). No caso dos menores de 18 anos de idade, o TCLE foi assinado por um responsável, além de ser aplicado o Termo de Assentimento Informado Livre e Esclarecido (TAILE) (apêndice 2). Os (as) responsáveis dos serviços especializados pela proteção dos prontuários médicos que foram consultados assinaram a declaração de fiel depositário (apêndice 3) destes documentos. No momento de realização das entrevistas, nos comprometemos com as famílias a entregar os resultados dos exames laboratoriais realizados por eles, pessoalmente, em mãos, para todos os sujeitos envolvidos na pesquisa. Além disso, caracteriza-se como um compromisso ético do Núcleo Tramas, a devolução dos resultados dos trabalhos acadêmicos aos sujeitos dos territórios.

6. AS NOSSAS TRAMAS NA COMUNIDADE DE TOMÉ: RELATO DO CAMPO

Data de início: 30/06/2017

Data de término: 12/07/2017

A realização do campo empírico exigiu uma preparação cuidadosa que se iniciou nas semanas que antecederam a viagem efetiva à comunidade. O território já era conhecido pela equipe de pesquisa há alguns anos e participamos de numerosas atividades na comunidade, as quais foram conduzidas por pesquisadores do Núcleo Tramas (UFC). No entanto, essa pesquisa apresentava algumas características singulares, principalmente relacionadas à decisão de realizar análises de ingredientes ativos de agrotóxicos em material biológico (sangue e urina humanos) e água para consumo humano, além de análises de cariótipos em famílias selecionadas. Desta forma, a organização da pesquisa de campo nos direcionou a planejar, principalmente, duas dimensões:

1. Articulação com os sujeitos dos territórios para auxiliar nos diálogos com as famílias envolvidas no estudo;
2. Efetivação da logística necessária para a coleta de material biológico (sangue e urina humanos) e água para consumo humano.

Em relação ao ponto 1, é importante destacar que a inserção do Núcleo Tramas, desde 2007, no território em questão, possibilitou a criação de laços afetivos com alguns moradores da comunidade, os quais extrapolam os vínculos de parceria de trabalho habituais. Por isso, alguns sujeitos do território auxiliam o grupo desde a etapa de formulação do problema de estudo, passando pelo momento de realização da pesquisa em campo, e, posteriormente, na fase de divulgação dos resultados. No presente estudo, contamos com a participação ativa de algumas lideranças comunitárias para conseguir efetivar as etapas planejadas. Antes de viajarmos, por meio de contato telefônico, explicamos a essas lideranças do que se tratava o nosso estudo e solicitamos apoio para conversar com as famílias que seriam convidadas a participar da pesquisa. Obtivemos, mais uma vez, um auxílio significativo destes sujeitos, os quais iniciaram os diálogos com algumas famílias antes mesmo da nossa chegada na comunidade.

A chegada no território, entretanto, comumente difere do que havíamos planejado com antecedência. Quando se trata de uma pesquisa que depende necessariamente da participação das famílias e do nosso acolhimento em seus domicílios, os contextos comunitários e familiares cumprem um papel crucial durante a efetivação da pesquisa de

campo. Como já havíamos participado de um projeto piloto para a investigação desses casos, conhecíamos algumas das famílias que seriam convidadas a contribuir com a pesquisa, o que, de certa forma, facilitou o contato inicial com estes sujeitos. Primeiramente, com o acompanhamento de moradoras da comunidade, visitamos as famílias em seus domicílios para explicar do que se tratava a pesquisa e convidá-las a participarem do estudo. Em cada uma das visitas que realizamos, pudemos escutar as histórias dessas pessoas, o processo de adoecimento dos seus filhos e os dramas pessoais e familiares que elas carregam. Tivemos que lidar com situações difíceis de antever, como a separação de cônjuges, mudanças de domicílios (inclusive para outras cidades), violência familiar, adoecimentos graves, dificuldades para falar sobre os problemas de saúde das crianças, os quais, em alguns casos, as levaram a óbito, dentre outras questões que nos mobilizavam a interromper por alguns instantes o roteiro que deveria ser aplicado e acolher aquele sofrimento, às vezes com o intuito de realizar uma escuta atenta, outras vezes com a obrigação de conseguir uma consulta médica com urgência para investigar alguns casos de crianças que apresentavam sinais e sintomas de alerta. Outro fato que nos surpreendeu após a chegada na comunidade, foi a indicação feita pelas lideranças comunitárias de mais dois casos que poderiam ser investigados pela pesquisa (uma família com histórico de más-formações incompatíveis com a vida recorrentes; e uma família que possuía uma menina com suspeita de apresentar um quadro de puberdade precoce). Após visita a esses domicílios e concordância das famílias, resolvemos inclui-los na pesquisa, por se tratar de agravos relacionados ao nosso estudo.

Assim, dia após dia, com o apoio das lideranças comunitárias e o diálogo constante com as famílias, foi possível realizarmos as entrevistas e a coleta do material das famílias que tínhamos planejado, inclusive daquelas que haviam mudado de endereço, com exceção de um casal que precisou ir à Fortaleza (CE), devido problema de saúde que afetou as duas crianças da família, após a realização da entrevista, não sendo possível realizar a coleta do material.

Em relação ao ponto 2, que envolveu a efetivação da logística necessária para a realização da coleta de material biológico e água para consumo humano, foi preciso organizar um aparato bem articulado para garantir a integridade do material a ser analisado. Os laboratórios responsáveis pela análise desse material foram o CESTE (Fiocruz/RJ), um dos poucos laboratórios públicos no país que realiza, atualmente, esse tipo de procedimento (análise de ingredientes ativos de agrotóxicos em material biológico e água para consumo humano) e o laboratório de citogenética da Unirio, responsável pela realização dos cariótipos nas famílias selecionadas. Este material foi coletado na comunidade de Tomé, localizada em

uma zona rural da cidade de Limoeiro do Norte (CE), município que se encontra a aproximadamente 200 km de distância da cidade de Fortaleza (CE), capital do estado. Desta forma, era importante traçar um plano que assegurasse a integridade do material e a chegada no seu destino final em boas condições de armazenamento, para não comprometer a qualidade das análises. Para cumprir esses quesitos, foi fundamental o diálogo constante entre a pesquisadora responsável pelo estudo e a pesquisadora responsável pela realização destas análises no CESTEHE. Os laboratórios nos enviaram os protocolos que deveriam ser observados para as coletas dos materiais e estiveram à disposição para o esclarecimento de dúvidas e questões que surgiram ao longo do processo.

Uma das etapas iniciais na organização dessa logística, foi o estabelecimento de uma parceria de trabalho com um laboratório de análises clínicas local, em Limoeiro do Norte (CE), para a realização dos procedimentos que deveriam suceder a coleta e anteceder o transporte aéreo do material, solicitados pelo CESTEHE. Apesar do interesse em realizar esse trabalho, o laboratório com quem estabelecemos este vínculo nunca havia realizado esse tipo de procedimento, de forma que foi necessário um estudo minucioso do protocolo enviado pelo CESTEHE e algumas conversas entre o técnico do laboratório de Limoeiro do Norte (CE) e a pesquisadora do CESTEHE para garantir a execução correta do procedimento. Apesar das tentativas do laboratório local para conseguir adquirir o produto químico em vários estabelecimentos no estado do Ceará, que deveria ser utilizado para conservação de parte do sangue, não houve êxito na obtenção desta substância (fosfato de sódio dibásico). Diante deste fato, foi necessário o envio deste material pelo CESTEHE, o que provocou um atraso na data de coleta.

Tivemos também dificuldades para conseguir o produto químico que deveria ser utilizado nos frascos de coleta da água (tiosulfato de sódio), no entanto, após contato com professor responsável pelo laboratório de química da UFCA, conseguimos adquirir este produto. Ainda sobre a coleta de água, a recomendação inicial do CESTEHE foi de que cada amostra deveria ser coletada em frasco de vidro cor âmbar (volume de 1 L). No entanto, apesar da procura exaustiva deste material nas principais cidades da região do Cariri (CE) (Juazeiro do Norte, Crato e Barbalha), não encontramos o item conforme preconizado. Em diálogo novamente com o CESTEHE para a buscar alternativas, optamos por substituir o frasco de vidro cor âmbar por recipiente de mesmo material, transparente, o qual deveria ser revestido por papel alumínio, com o intuito de evitar o contato com a luz.

Em relação ao transporte do material coletado, resolvemos realizá-lo por meio de uma transportadora especializada em transporte de material biológico, pois, em diálogo com o

CESTEH, a pesquisadora nos informou que experiências pregressas mostraram que empresas especializadas nesse tipo de transporte são mais criteriosas e cuidadosas no manejo das amostras do que as companhias aéreas convencionais. No entanto, ainda era necessário resolver como seria realizado o transporte do material até a cidade de Fortaleza (CE), local mais próximo para a transportadora realizar o embarque aéreo das amostras e única cidade no estado do Ceará onde se produz e comercializa gelo seco, material imprescindível para a conservação das amostras até o Rio de Janeiro (RJ). Como o CESTEH exigiu que as amostras chegassem ao destino final congeladas (sangue e urina) e refrigeradas (água), decidimos pernoitar na cidade de Limoeiro do Norte (CE) após a coleta do material. Viajamos, então, no dia posterior, com as amostras condicionadas em recipiente de isopor com bateria de gelo (sangue e urina) e gelo do tipo “escama” (água), em veículo próprio, devidamente refrigerado. Em Fortaleza, entregamos o material para a transportadora contratada, a qual se responsabilizou pelo envio e a chegada das amostras nos laboratórios (CESTEH e Unirio).

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, apresentaremos os principais resultados da pesquisa, os quais foram divididos nos três itens seguintes: **descrição e discussão dos casos (individualmente e por blocos semelhantes de agravos); apresentação e interpretação das análises toxicológicas e discussão conjunta dos casos.**

7.1 Descrição dos casos

A seguir, faremos uma descrição detalhada dos casos estudados, a partir de cada família e seus respectivos membros, seguindo a ordem das informações colhidas nos roteiros de entrevistas. Adotamos como estratégia para garantir o anonimato dos sujeitos envolvidos na pesquisa, o uso somente de três letras para cada participante. Os dados relacionados às crianças foram colhidos, majoritariamente, com as suas respectivas mães, e, em algumas situações, com ambos os genitores das crianças. Com o propósito de aprofundar alguns aspectos confluentes entre os casos, classificamos as famílias em dois blocos: casos de puberdade precoce (os quais foram subdivididos em duas categorias: de puberdade precoce verdadeira ou pseudopuberdade precoce; de telarca precoce) e casos de más-formações congênitas (os quais foram subdivididos em duas categorias: más-formações cardíacas congênitas; más-formações osteomusculares congênitas).

7.1.1 Caso de puberdade precoce verdadeira ou pseudopuberdade precoce

7.1.1.1 Família 1

Data da entrevista: 05/07/2017

Criança

Informações gerais: ALD, sexo feminino, 3 anos, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE).

História obstétrica e gestacional da mãe: engravidou 2 vezes, teve 2 partos (vaginais), não teve nenhum abortamento. O diagnóstico da gravidez de ALD aconteceu no final do ano de 2012. Realizou o pré-natal no PSF do Tomé, totalizando uma quantidade de 9 consultas. Relata que a única intercorrência que houve durante a gravidez foi um episódio de infecção urinária no terceiro trimestre, tendo feito uso domiciliar de antibiótico (amoxicilina). Nega o uso de outros medicamentos durante a gestação, com exceção dos medicamentos prescritos no posto de saúde (sulfato ferroso e ácido fólico). Fazia uso de anticoncepcional via

oral entre os anos 2009 e 2012. ALD nasceu no dia 30/08/2013, a termo (com 40 semanas), em boas condições vitais. A irmã mais nova da criança tem 1 ano de idade, e, de acordo com a mãe, não apresenta nenhum problema relevante de saúde.

História do problema de saúde atual (puberdade precoce): mãe refere que desde os primeiros meses de vida, ela e as demais pessoas que conviviam com a criança perceberam que a região correspondente às mamas era mais volumosa que o esperado para a idade dela (bilateralmente). Quando a criança tinha por volta de sete meses de idade, a mãe procurou atendimento médico para investigar esse sinal, no entanto, foi informada que a alteração não era significativa, por isso, foi orientada a esperar até os dois anos de idade para verificar se havia ou não regressão. Recentemente, ao procurar novamente atendimento médico, foi informada que os brotos mamários da criança haviam regredido, desta forma, não era necessário realizar nenhum procedimento. Em nenhum desses dois momentos foram solicitados exames complementares, foi fornecida qualquer orientação ou prescrita alguma modalidade de tratamento. Associado ao quadro de surgimento dos brotos mamários, a mãe refere que percebeu também, quando a filha tinha aproximadamente sete meses, o surgimento de pelos na região pubiana.

História patológica progressiva: mãe refere que, no dia após o nascimento, a criança começou a apresentar lesões eritematosas por todo o corpo. Após investigação diagnóstica, o acompanhamento com profissional pediátrico revelou uma suspeita de atopia, no entanto, apesar de já ter realizado alguns testes cutâneos para determinação dos alérgenos, não foi possível chegar a conclusões definitivas. Houve relato de melhora dos quadros cíclicos após modificação dos produtos utilizados para higiene da criança e de suas vestimentas.

História nutricional: aleitamento materno exclusivo até a idade entre cinco e seis meses. Posteriormente, começou a ingerir fórmulas lácteas (Nestogeno). Mãe nega intolerância à lactose e a ingestão de produtos à base de soja. Após os 7 meses, mãe começou a introduzir outros produtos na alimentação da criança, principalmente à base de laticínios.

História familiar de puberdade precoce: mãe refere que possui duas primas de primeiro grau, as quais residem em São Paulo, que desenvolveram quadros sugestivos de puberdade precoce (uma delas teve menarca precoce e a outro apresentou um problema que necessitou intervenção cirúrgica, no entanto a participante não soube especificar do que se tratava). Mãe relata que apresentou desenvolvimento puberal normal (menarca aos 14 anos e telarca aos 16 anos).

História do desenvolvimento neuropsicomotor da criança: sem alterações, dentro dos padrões de normalidade.

Estado de saúde atual da criança: além de um quadro sugestivo de puberdade precoce, a mãe refere também que a criança apresenta o introito vaginal ocluído, sinal que já motivou a realização de consultas médicas anteriormente, sendo informada que, se o quadro não resolvesse espontaneamente, a criança precisaria ser submetida a uma pequena cirurgia. Com exceção das questões relatadas acima, a criança não apresenta mais nenhum problema de saúde, nunca precisou submeter-se a internamentos ou cirurgias e não faz uso de nenhum medicamento de rotina. Atualmente, não está sendo acompanhada por nenhum serviço especializado.

História de exposição da criança aos agrotóxicos durante e após a gestação: relata que residiu no atual domicílio, próximo a diversas plantações, durante toda a gestação. Nesse período, nega exposição a produtos químicos, com exceção dos agrotóxicos aplicados nas plantações ao redor do domicílio, sobre os quais não sabe informar de que substâncias se tratam. Nega sintomas sugestivos de intoxicação aguda por agrotóxicos na gestação. Refere que após o nascimento da filha, os agrotóxicos continuaram sendo pulverizados nos arredores com uma frequência de aproximadamente uma vez por mês. Nega que a filha já tenha apresentado sintomas relacionados à aplicação dos agrotóxicos.

Dados relevantes no exame físico da criança: desenvolvimento puberal estágio 2 de Tanner, tanto para mamas como para pelos pubianos; introito vaginal ocluído.

Mãe da criança

Informações gerais: RAD, sexo feminino, 26 anos, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega a existência atual ou pregressa de problemas de saúde, assim como o uso de medicamentos de rotina, com exceção do anticoncepcional. Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas. Não possui nenhum grau de parentesco com o pai da criança.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: residiu na região em que vive atualmente, na Chapada do Apodi (CE), entre os 15 e 19 anos de idade (entre os anos 2006 e 2010), período em que presenciou vários episódios de pulverização aérea de agrotóxicos, pois morava em um domicílio bem próximo ao aeroporto da aeronave responsável pela pulverização. Posteriormente, passou um período morando em outros estados, nos quais os domicílios eram localizados em zonas urbanas, distantes de locais em que houvesse pulverização por agrotóxicos. Em 2012, retornou para a região, e, desde então,

reside no mesmo domicílio, há 5 anos, rodeado por plantações onde ocorrem pulverizações de agrotóxicos.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: relata que o único emprego que já teve fora do domicílio foi em uma lanchonete, onde não era exposta a nenhuma substância tóxica. Nega exposição ocupacional aos agrotóxicos ou demais produtos químicos.

Pai da criança

Informações gerais: PHS, sexo masculino, 25 anos, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE), agricultor. Nega a existência atual ou progressiva de problemas de saúde, assim como o uso de medicamentos. Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: até o ano de 2009, relata ter residido na região do Baixo Jaguaribe (municípios de Limoeiro do Norte, Quixeré, Russas, Alto Santo) e em Fortaleza. A partir de 2009, devido a algumas propostas de emprego, residiu nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Paraná. Reside na habitação atual, localizada na comunidade de Maracajá, há 7 anos, no entanto, devido a esses compromissos externos de trabalho, nos últimos anos permaneceu pouco tempo na sua atual residência. Relata ter retornado definitivamente para o domicílio há aproximadamente 3 meses. Refere que, dentre os locais de moradia nos quais viveu, o único que apresenta a característica de ser próximo a plantações é o local onde reside atualmente com a família, no entanto, não sabe informar o nome dos produtos que são utilizados nas plantações ao redor do domicílio. Relata que já presenciou episódios de pulverização aérea de agrotóxicos próximos ao domicílio no qual reside, os quais eram acompanhados de um odor intenso dos produtos pulverizados, no entanto, nega a presença de sintomas sugestivos de intoxicação aguda após estes eventos.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: começou a trabalhar na agricultura com aproximadamente 15 anos, inicialmente em um plantio familiar, e, posteriormente, nas empresas da região. Quando indagado sobre a utilização de produtos químicos nas plantações neste período, referiu a utilização de adubação química, porém não soube informar a respeito de ingredientes ativos ou nomes comerciais de agrotóxicos utilizados. Aos 17 anos, começou a viajar pelo Brasil para trabalhar com montagem de estruturas metálicas. Refere que o único produto com o qual entrava em contato diretamente nestes empregos era com algumas tintas, no entanto, não sabe referir a composição dessas substâncias. Há 3 meses, com 25 anos, retornou para o atual município e

começou a trabalhar em uma empresa da região voltada para o plantio de banana. Relata realizar várias funções nesta empresa, por isso denomina-se agricultor. Em relação ao uso e contato com produtos químicos, refere que eles são mais utilizados no início da plantação, no entanto, como no momento a plantação já está em um estágio mais avançado, o uso é bem menos intenso. Refere fazer uso de alguns equipamentos de proteção individual (EPI's) no atual emprego, como luva, blusa de manga longa e botina.

Exames complementares relevantes para o caso: no dia em que a entrevista foi realizada, a família da criança não portava nenhum exame complementar relacionado à puberdade precoce, pois a menina não estava em acompanhamento médico e em nenhum momento havia realizado investigação diagnóstica para esclarecimento do caso. Entramos em contato pessoalmente com a secretaria de saúde do município de Limoeiro do Norte (CE) para comunicar a respeito do problema de saúde da criança e solicitar o cumprimento das devidas providências. Posteriormente, a família da criança nos informou que a secretaria de saúde agendou um atendimento com um pediatra para ALD.

7.1.1.2 Discussão sobre o caso

Trata-se do caso de uma criança que desenvolveu caracteres sexuais secundários de forma bastante precoce (telarca e pubarca, estágio 2 de Tanner), ainda sob investigação diagnóstica. Devido ao fato de a criança não estar sendo acompanhada em nenhum serviço especializado e a família não portar exames complementares e laudos médicos a respeito do caso, não foi possível realizar a elucidação diagnóstica sobre o quadro clínico manifestado pela criança. No entanto, pelos achados do exame físico que realizamos, podemos suspeitar que a criança apresenta um quadro de puberdade precoce verdadeira ou pseudopuberdade precoce, sobre as quais discutiremos em item específico.

Em relação à exposição ambiental aos agrotóxicos, a criança reside no mesmo domicílio desde o nascimento, em zona rural cercada por plantações que utilizam agrotóxicos. Os genitores apresentam histórico de exposição ambiental de longa data aos agrotóxicos e o pai da criança referiu a exposição ocupacional aos agrotóxicos durante muitos anos.

7.1.2 Casos de telarca precoce

7.1.2.1 Família 2

Data da entrevista: 07/07/2017

Criança

Informações gerais: LMO, sexo feminino, 4 anos e cinco meses, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE).

História obstétrica e gestacional da mãe: engravidou 3 vezes, teve 2 partos (cesarianos), e um abortamento (em 2003, com aproximadamente 2 meses de gestação, espontâneo, sem nenhuma causa definida). Relata que apresentou muitas intercorrências durante a primeira gestação, entre elas sangramentos e quadro de pré-eclâmpsia, culminando com o nascimento de uma criança prematura. O diagnóstico da gravidez de LMO (segunda gestação) aconteceu quando a mãe tinha 36 anos. Realizou o pré-natal no PSF do Tomé, em torno de nove consultas, e em um consultório de obstetrícia particular, não soube informar o número total de consultas neste serviço, porém referiu que foi uma quantidade superior a nove. Relata que a única intercorrência que houve durante a gravidez foi um episódio de infecção urinária no início da gestação (primeiro trimestre). Nega o uso de medicamentos durante a gestação, com exceção dos medicamentos prescritos no posto de saúde (sulfato ferroso e ácido fólico). Fez uso de anticoncepcional via oral (ACO) entre os anos 2003 e 2011, interrompendo o uso dele por volta de 2005, com o intuito de engravidar pela segunda vez, o que ocorreu em 2007. Após o nascimento do primeiro filho, voltou a fazer uso de ACO, até o ano de 2011, quando interrompeu para tentar engravidar de LMO. LMO nasceu no dia 27/02/2013, a termo, em boas condições vitais. O irmão mais velho de LMO tem 11 anos de idade, e, de acordo com a mãe, não apresenta nenhum problema relevante de saúde.

História do problema de saúde atual (puberdade precoce): mãe refere que quando a criança tinha em torno de um ano e dois meses de idade, ela e as demais pessoas que conviviam com a criança perceberam um aumento volumétrico e um endurecimento das mamas (bilateralmente). Quando a criança tinha por volta de 20 meses, a mãe procurou atendimento médico para investigar esse achado, período em que realizou exame ultrassonográfico das mamas, o qual resultou no laudo de telarca precoce. Posteriormente, procurou atendimento médico especializado em consultório particular, na cidade de Limoeiro do Norte, onde foram solicitados outros exames complementares, após os resultados dos quais foi informada que se tratava de um quadro sugestivo de telarca prematura isolada, por isso, não era recomendado iniciar nenhum tratamento medicamentoso, somente realizar modificações na dieta da criança e continuar o acompanhamento. Ao longo do tempo, a mãe e o médico responsável pelo acompanhamento da criança perceberam que uma das mamas havia involuído, entretanto, a outra ainda não. O médico, então, orientou a mãe a procurá-lo novamente se o quadro não revertisse completamente até os 7 anos de idade, pois, nesse caso,

seria necessário iniciar algum tratamento medicamentoso. Nega o aparecimento de outros caracteres sexuais secundários na criança (pubarca e menarca).

História patológica pregressa: Nega a presença de co-morbidades e o uso de medicamentos de rotina.

História nutricional: aleitamento materno exclusivo até um mês de idade. Posteriormente, foi introduzida uma fórmula láctea (Nan), até os quatro meses de idade, seguida por outra preparação (Nestogeno), até os 6 meses de idade, e, a partir deste período, começou a tomar leite instantâneo (Ninho). Nega o uso de produtos alimentares à base de soja. Durante um tempo, fez uso de fórmula com arroz (Mucilon), período em que já havia introduzido outros alimentos na rotina da criança (“papinha de legumes”, suco, frutas, vitaminas).

História familiar de puberdade precoce: nega casos semelhantes na família. Mãe refere que apresentou desenvolvimento puberal dentro dos padrões de normalidade (menarca e telarca aos 13 anos).

História do desenvolvimento neuropsicomotor da criança: dentro da faixa de normalidade.

Estado de saúde atual da criança: bom estado de saúde.

História de exposição da criança aos agrotóxicos durante e após a gestação: antes de engravidar e durante toda a gestação, a mãe da criança morava na comunidade de Tomé, região cercada por plantações onde há uso de agrotóxicos. Mãe relata que no período antes de engravidar, presenciou alguns episódios de pulverização aérea dos agrotóxicos, na escola em que trabalha. Refere que, nessas ocasiões, sentia o odor dos produtos aplicados, um clima “abafado” e uma sensação de “sufoco”. As crianças da escola também assistiam à pulverização aérea dos agrotóxicos. Durante a gestação, nega ter presenciado episódios de pulverização aérea dos agrotóxicos e ter se exposto diretamente a produtos químicos, entre eles os agrotóxicos.

Dados relevantes no exame físico da criança: estágio 2 de Tanner em mama esquerda e estágio 1 de Tanner em mama direita.

Mãe da criança

Informações gerais: ALS, sexo feminino, 40 anos, professora, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega a existência atual ou pregressa de problemas de saúde, assim como o uso de medicamentos de rotina, com exceção do anticoncepcional. Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas. Não possui nenhum grau de parentesco com o pai da criança.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: desde o nascimento, ALS mora na comunidade de Tomé, região cercada por plantações onde há uso de agrotóxicos, nunca residiu em outro local. Refere que, na infância, a família possuía plantação em casa (milho, feijão, batata, jerimum, mandioca), no entanto, nega o uso de produtos químicos nesse cultivo familiar. No domicílio em que reside atualmente, não há plantação, porém é cercado por locais onde se faz rotineiramente a pulverização de agrotóxicos.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: começou a trabalhar com 15 anos de idade, acompanhando uma tia que atuava como professora. Desde esse período trabalha na área de educação, não tendo desempenhado outras funções até o momento. Nega já ter trabalhado em locais onde houvesse a exposição direta a produtos químicos, inclusive agrotóxicos.

Pai da criança

Informações gerais: AZF, sexo masculino, 47 anos, natural de Assú – RN e procedente de Limoeiro do Norte (CE), tratorista na empresa Agrícola Famosa. Refere diagnóstico recente de diabetes mellitus do tipo II e dislipidemias, faz uso atualmente de hipoglicemiantes orais (Diamicron e Metformina) e estatina (sinvastatina). Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: refere que morou na cidade de Assú – RN desde o nascimento até os 31 anos de idade, em zona rural, em uma região cercada por grandes plantações de melão (a residência onde vivia ficava a aproximadamente trezentos metros de distância das plantações). A família não possuía cultivo domiciliar em Assú – RN. Posteriormente, se mudou para a comunidade de Tomé, região cercada por plantações onde há uso de agrotóxicos, onde reside até o momento atual.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: aos 18 anos de idade, começou a trabalhar nas empresas do agronegócio (melão) na cidade de Assú – RN, na função de cultivo do melão. Aos 31 anos de idade, mudou-se para a comunidade de Tomé para trabalhar na mesma empresa que era empregado em Assú – RN, desempenhando função semelhante de cultivo do melão. Relata que, nesse período, não entrava em contato diretamente com os agrotóxicos, mas esses produtos eram usados rotineiramente na empresa, inclusive alguns considerados proibidos, os quais a empresa escondia durante a semana e aplicava somente aos fins de semana. Após o uso dessas substâncias irregulares, a empresa enterrava as embalagens e os excedentes. Depois de um ano residindo no Tomé, AZF foi trabalhar em uma plantação de banana, ocupando a função de tratorista, pulverizando agrotóxicos. Relata que, nesse período, em muitas ocasiões, foi contaminado por uma grande

quantidade de agrotóxicos em todo o corpo, o que ele denominou de “banho de veneno”. Permaneceu nessa função durante 2 anos. Em 2007, começou a trabalhar na empresa Agrícola Famosa. Após um ano desempenhando a função de tratorista, pulverizando agrotóxicos, começou a apresentar sintomas de intoxicação aguda (cefaleia e náuseas) e foi afastado dessa função. A empresa o remanejou para a função de tratorista de solo, onde não havia contato direto com os agrotóxicos. Após um ano nessa função, a empresa o transferiu novamente para a tarefa de pulverização dos agrotóxicos por meio de trator, onde permaneceu por dois anos e começou a apresentar um quadro de falta de apetite, astenia, náuseas, vômitos, febre alta e diarreia. Procurou atendimento médico na região, e, após relatar a função que desempenhava no trabalho, o médico assistente afirmou que os sintomas poderiam ter relação com a exposição aos agrotóxicos. Além dos medicamentos sintomáticos, fez uso de antibiótico via oral no domicílio e permaneceu em repouso em casa até a melhora completa dos sintomas, em torno de 15 dias. Posteriormente, comunicou à empresa que não poderia mais trabalhar com a pulverização, sendo então remanejado para a função de preparo do solo, na qual não há contato direto com agrotóxicos, função que desempenha há aproximadamente 5 anos. Desde que foi afastado da atividade de pulverização dos agrotóxicos, não apresentou novamente os sintomas relatados acima. Apesar de não trabalhar mais em contato direto com os agrotóxicos, AZF afirma que os agrotóxicos são pulverizados na empresa diariamente, desta forma, todos os funcionários da empresa tem algum tipo de contato com essas substâncias. Refere que, mesmo tendo trabalhado durante muito tempo pulverizando os agrotóxicos, não sabe informar os nomes de todas as substâncias ou dos produtos comerciais utilizados, pois a função dele era somente aplicar, enquanto outros funcionários se encarregavam de preparar esses produtos, no entanto, refere lembrar que, quando trabalhava no cultivo de banana, pulverizava o produto Glifosato, enquanto no cultivo do melão os produtos dos quais lembrou manipular foram o Acefato e a Abamectina, dentre outras substâncias das quais não recorda o nome. Relata que as vestimentas utilizadas na época que pulverizava os agrotóxicos eram trazidas para casa e lavadas no domicílio. Segundo a esposa, ALS, essas vestimentas possuíam um odor bastante intenso, assim como a pele de AZF, e, mesmo quando ele tomava banho e utilizava produtos cosméticos, o odor dos agrotóxicos no corpo dele não desaparecia.

Exames complementares relevantes para o caso:

Ultrassonografia mamária (14/11/2014, idade da criança: 20 meses): parênquima mamário presente, aumentado, hipocogênico, simétrico. Laudo: ultrassonografia compatível com telarca prematura.

Ultrassonografia pélvica (14/11/2014, idade da criança: 20 meses): ultrassonografia compatível com a normalidade.

Dosagens hormonais (18/02/2015, idade da criança: 2 anos e 1 mês): hormônio luteinizante (LH) inferior a 0,12 mUI/mL, valores normais para pré-puberes = até 0,3mUI/mL; hormônio folículo-estimulante (FSH) = 1,28mUI/mL; valores normais para pré-puberes (0 a 9 anos) = 0,50 a 4,50 mUI/mL; estradiol (E2) = 25,3pg/mL; valores normais para pré-puberes = até 43,0 pg/mL.

Discussão sobre o caso

Trata-se do caso de uma criança com diagnóstico confirmado de telarca precoce (desenvolvimento das mamas estágio 2 de Tanner), que manifestou os sinais em uma idade muito inicial da vida. Conforme registramos na descrição do caso, a família toda apresenta histórico relevante de exposição ambiental aos agrotóxicos. Sobre o pai da criança (AZF), registramos o histórico de longa data de exposição aos agrotóxicos. Outro dado relevante colhido na história clínica de AZF foi o diagnóstico recente de diabetes mellitus do tipo II, também em idade precoce. Dessa forma, é importante ressaltar que tanto o quadro de telarca precoce apresentado pela criança, como o diagnóstico de diabetes mellitus do tipo II manifestado pelo pai podem ser indicativos de desregulação endócrina desencadeados por alguns disruptores endócrinos, entre eles os agrotóxicos.

Apesar de AZF não ter lembrado dos nomes de todos os produtos aos quais já foi exposto ocupacionalmente, o mesmo referiu ter trabalhado em contato direto com os seguintes ingredientes ativos: Glifosato, Acefato e Abamectina. Os três produtos citados pelo participante da pesquisa foram incluídos pela Environmental Protection Agency – EPA, dos Estados Unidos, na lista de IA's a serem testados para ação como disruptores endócrinos. Pesquisas laboratoriais realizadas para investigar a associação destes compostos com mecanismos de desregulação endócrina evidenciaram que o Acefato (inseticida sistêmico) desregula a expressão hormonal no hipotálamo (SINGH, 2002), enquanto o Glifosato interrompe a ação da aromatase, impedindo a produção de estrogênios endógenos (RICHARD et al., 2005).

Em relação ao diagnóstico de diabetes mellitus do tipo II apresentado por AZF, diversos estudos têm evidenciado associações positivas entre este agravo e a exposição ambiental ou ocupacional a numerosas classes de agrotóxicos (BAHADAR et al., 2014; MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2012c; SALDANA et al., 2007; LEE et al., 2006, 2007a, 2010, 2011a; EVANGELOU et al., 2016; AIRAKSINEN et al., 2011; CODRU et al., 2007; COX et al., 2007; PHILIBERT et al., 2009; RIGNELL-HYDBOM et al., 2007, 2009; SON et

al., 2010; TURYK et al., 2009a, b; UKROPEC et al., 2010; TANG et al., 2014a; EVERETT et al., 2007; GASULL et al. 2012; KIM et al., 2014, 2003; MONTGOMERY et al., 2008; PATEL et al., 2010; STARLING et al., 2014; WU et al., 2013; CHANG et al., 2012; MALEKIRAD et al., 2013; HANSEN et al.; 2014a; WANG et al.; 2011b; YI et al. 2014).

7.1.2.2 Família 3

Data da entrevista: 05/07/2017

Criança

Informações gerais: ISX, sexo feminino, 4 anos e 11 meses, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE).

História obstétrica e gestacional da mãe: engravidou uma vez, teve um parto (vaginal), não teve nenhum abortamento. O diagnóstico da gravidez de ISX aconteceu quando a mãe tinha 21 anos de idade. Realizou o pré-natal no PSF do Tomé, 5 consultas, e em um consultório de obstetrícia particular, 7 consultas. Não houve intercorrências durante a gestação, no entanto, refere que o médico que realizou o acompanhamento pré-natal informou, desde o começo da gestação, que a criança era grande para a idade gestacional. Nega o uso de medicamentos durante a gestação, com exceção dos medicamentos prescritos no posto de saúde (sulfato ferroso e ácido fólico). Fez uso de anticoncepcional via oral antes da gestação (Ciclo 21), durante 3 anos. ISX nasceu no dia 13/08/2012, pré-termo (com 31 semanas e 6 dias), em boas condições vitais (3,5kg e 50cm). A criança recebeu alta hospitalar com a mãe após 48h do nascimento. Após alta hospitalar, ISX desenvolveu um quadro de bronquiolite que necessitou internamento para realizar tratamento endovenoso durante 10 dias. Depois deste episódio, não teve mais nenhum problema grave de saúde.

História do problema de saúde atual (puberdade precoce): mãe refere que quando a criança tinha em torno de um ano e três meses de idade, ela e as demais pessoas que conviviam com a criança perceberam um aumento volumétrico e um endurecimento das mamas (bilateralmente, porém mais significativo à direita). A mãe procurou atendimento médico para investigar esse achado, realizou exame ultrassonográfico das mamas, que resultou no laudo de telarca precoce. Foi informada que se tratava de um quadro sugestivo de telarca prematura isolada, por isso, não era recomendado iniciar nenhum tratamento medicamentoso, somente realizar modificações na dieta da criança e continuar o acompanhamento. Ao longo do tempo, a mãe e a médica responsável pelo acompanhamento da criança perceberam que as mamas estavam involuindo. Quando a criança tinha a idade de 1 ano e 9 meses, o novo exame ultrassonográfico confirmou a regressão dos brotos mamários.

Após esse período, a criança não realizou mais o acompanhamento com a médica pediatra. A mãe relata que, por volta de uma semana antes da realização da entrevista, a avó de ISX começou a perceber que a mama direita voltou a aumentar de volume. A criança não se queixa de dores na região. A família ainda não havia procurado atendimento médico após a reincidência deste achado. Nega o aparecimento de outros caracteres sexuais secundários na criança (pubarca e menarca).

História patológica pregressa: no período em que estava realizando acompanhamento médico com a pediatra, apresentou uma elevação sanguínea nos níveis de colesterol. Não foi prescrito tratamento medicamentoso, apenas realizadas orientações alimentares. Não possui outras co-morbidades e não faz uso de medicamentos de rotina.

História nutricional: aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade; aleitamento misto até os dez meses de idade. Nega a administração de alimentos à base de soja. A única preparação que ela tomava após os seis meses era à base de maisena (milho transgênico?).

História familiar de puberdade precoce: nega outros casos semelhantes na família. Mãe refere que apresentou desenvolvimento puberal dentro dos padrões de normalidade (menarca aos 13 anos e telarca aos 11 anos).

História do desenvolvimento neuropsicomotor da criança: desenvolvimento dentro dos parâmetros esperados para a idade gestacional em que a criança nasceu. Sentou com dez meses e começou a andar com um ano e três meses de idade.

Estado de saúde atual da criança: bom estado de saúde.

História de exposição da criança aos agrotóxicos durante e após a gestação: antes de engravidar e durante toda a gestação, a mãe da criança morava na comunidade de Tomé, região cercada por plantações onde há uso de agrotóxicos. Mãe relata que no período antes de engravidar, ocorreram alguns episódios de pulverização aérea dos agrotóxicos na região, entretanto, não lembra de ter visualizado nenhum. Durante a gestação, nega ter presenciado episódios de pulverização aérea dos agrotóxicos e ter se exposto diretamente a produtos químicos, entre eles os agrotóxicos.

Dados relevantes no exame físico da criança: estágio 2 de Tanner em mama direita e estágio 1 de Tanner em mama esquerda; ausência de pubarca.

Mãe da criança

Informações gerais: AMX, sexo feminino, 26 anos, psicóloga, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega a existência atual ou pregressa de problemas de saúde, assim como o uso de medicamentos de rotina, com exceção do anticoncepcional. Nega

tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas. Não possui nenhum grau de parentesco com o pai da criança.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: desde o nascimento, AMX mora na comunidade de Tomé, região cercada por plantações onde há uso de agrotóxicos, em poucas ocasiões residiu em outros locais. Refere que, na infância, quando possuía em torno de 10 anos, apresentou um quadro de lesões em placa, eritematosas e pruriginosas, localizadas principalmente nas regiões das pernas e genitália, que foi sugestivo de intoxicação cutânea por agrotóxicos (devido ao contato com a água contaminada da região do Tomé). No domicílio em que reside atualmente, não há plantação, porém é cercado por locais onde se faz rotineiramente a pulverização de agrotóxicos.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: começou a trabalhar com 14 anos, no mercantil da família. Posteriormente, aos 23 anos, começou a trabalhar como psicóloga, inicialmente na cidade de Limoeiro (durante 10 meses), e, em seguida, na comunidade de Lagoinha, localizada em Quixeré (durante 2 anos e 10 meses), onde trabalha até o momento atual. Nega já ter trabalhado com a exposição direta a produtos químicos, inclusive agrotóxicos.

Pai da criança

Informações gerais: VLL, sexo masculino, 37 anos, natural e procedente de Baraúna (RN), agricultor. Nega co-morbidades e o uso de medicamentos de rotina. Nega tabagismo e o uso de substâncias ilícitas. Refere etilismo.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: nasceu e viveu durante a maior parte da vida no município de Baraúna (RN), em uma zona rural cercada por plantações em que havia o uso de agrotóxicos. Nos arredores do sítio onde mora, há muitas empresas de fruticultura irrigada. Entre os anos 2011 e 2017, morou na região da Chapada do Apodi (CE), na comunidade de Tomé, retornando em abril de 2017 para o município de Baraúna (RN), onde vive até o presente momento.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: entre os anos de 2007 e 2010, trabalhou em uma empresa de fruticultura (melão, banana, pimentão), no estado do Rio Grande do Norte, onde ocupava a função de “encarregado de galpão”. Relata que possuía um contato indireto com os agrotóxicos quando realizava a contagem das frutas na plantação, pois os agrotóxicos eram pulverizados à noite e a coleta ocorria na manhã seguinte. Notava a presença dos agrotóxicos nos produtos devido ao odor forte que exalava deles. Em 2010, saiu da empresa e começou um cultivo próprio de banana na região da Chapada do Apodi (CE). Relata que, anualmente, a partir de 2012, faz uso de agrotóxicos nas

plantações (mistura de óleo mineral com o produto comercial Opera - substância química: Epoxiconazol).

Exames complementares relevantes para o caso: a família não portava mais os documentos médicos da criança, estamos tentando resgatá-los com a pediatra que acompanhava ISX.

Discussão sobre o caso

Trata-se do caso de uma criança com diagnóstico confirmado de telarca precoce (desenvolvimento das mamas estágio 2 de Tanner), que manifestou os sinais em uma idade muito inicial da vida. Conforme registramos na descrição do caso, a família toda apresenta histórico relevante de exposição ambiental aos agrotóxicos. Sobre o pai da criança (VLL), registramos o histórico de longa data de exposição aos agrotóxicos.

Apesar de VLL não ter lembrado dos nomes de todos os produtos aos quais já foi exposto ocupacionalmente, o mesmo referiu trabalhar, desde 2012, em contato direto com o ingrediente ativo Epoxiconazol (fungicida pertencente à classe toxicológica II – muito tóxico). Pesquisas demonstram que essa substância possui efeito de desregulação no sistema endócrino, caracterizando-se como um inibidor fraco de estrogênio endógeno. Além disso, inibe a enzima aromatase, diminuindo a produção de estrogênios e aumentando os andrógenos disponíveis (HURST; SHEAHAN, 2003; TROSKEN et al., 2004).

7.1.3 Discussão conjunta dos casos de puberdade precoce

7.1.3.1 Desregulação Endócrina

Desregulação endócrina é definida como um conjunto de alterações complexas que interferem, direta ou indiretamente, no funcionamento normal do sistema endócrino dos organismos, sua prole ou (sub)populações, por meio de processos diversos, os quais estão relacionados à atuação dos interferentes endócrinos como agonistas ou antagonistas dos receptores celulares (citoplasmáticos ou nucleares) dos hormônios produzidos naturalmente e, por consequência, modificam as etapas de ligação, ação, transporte, liberação, metabolismo, produção ou eliminação de hormônios naturais (FRIEDRICH, 2013; WHO, 2002; KAVLOCK et al., 1996).

Nos últimos anos, diversas substâncias químicas têm sido analisadas e comprovadamente definidas como interferentes endócrinos (IEs), os quais, de acordo com o Programa Internacional de Segurança Química (IPCS), são substâncias ou misturas presentes no ambiente capazes de interferir no sistema endócrino, causando efeitos adversos em um

organismo intacto ou sua prole (DAMSTRA et al., 2002; THUNDIYIL; SOLOMON; MILLER, 2007).

Fontenele et al. (2010) afirmam que essas substâncias, as quais possuem comprovada atividade hormonal, são utilizadas em larga escala nas diversas esferas da sociedade, tanto em ambientes domésticos, como em setores produtivos industriais e agrícolas. Os autores citam como principais compostos com essas características os “inseticidas, detergentes, repelentes, desinfetantes, fragrâncias, solventes, retardantes de chama, entre outros produtos, que estão presentes nos efluentes industriais, residenciais e de estações de tratamento de água e esgoto” (FONTENELE et. al., 2010, pg. 7).

Os IEs possuem sítios e mecanismos de atuação variados, pois eles podem interferir tanto nos processos de síntese, metabolismo e transporte do ligante natural, como podem atuar na ligação do hormônio endógeno ao seu receptor (FONTENELE et. al., 2010).

Dentre os principais mecanismos de atuação dessas substâncias como IEs, é importante destacar que, devido ao fato de os receptores de estrógenos (ER), em particular, serem pouco específicos, existem muitas substâncias, denominadas xenoestrógenos, que conseguem se ligar com certa facilidade a eles, apesar de muitas vezes esses compostos terem pouca semelhança com o ligante natural, no caso, o estradiol (Ibid.). Alguns exemplos de xenoestrógenos são: fitoestrógenos, agentes anabolizantes utilizados em rações animais, substâncias presentes em cosméticos, produtos químicos e poluentes orgânicos persistentes (POPs).

Dentre os principais IEs que atuam como xenoestrógenos, é importante ressaltar a nocividade dos POPs, que são compostos orgânicos altamente persistentes (insumos utilizados na indústria química, resíduos industriais e agrotóxicos), os quais se acumulam no ambiente e nos organismos, através de um processo denominado bioacumulação, que resulta em uma concentração cada vez maior dessas substâncias ao longo da cadeia alimentar. Dessa forma, os POPs podem ser encontrados e trazer consequências negativas em regiões onde nunca foram utilizados, devido à capacidade de persistir, acumular e disseminar. Em consequência às repercussões oriundas dos POPs mundialmente, uma convenção promulgada em Estocolmo, em 2001, decidiu eliminar a produção e o uso dos 12 principais POPs, dentre eles um agrotóxico organoclorado dicloro-difenil-tricloroetano (DDT).

Com relação ao DDT, inseticida descoberto em 1939, Fontenele et al. (2010) afirmam:

Gray e cols. (1999) demonstraram que o DDT possui ação estrogênica e seu metabólito, p,p'-DDE, tem ação antiandrogênica *in vitro* e *in vivo*. Os primeiros efeitos adversos do DDT descritos foram observados após grandes exposições

ocupacionais ou acidentes industriais. Recentemente, De Jager e cols. (2006) realizaram um estudo epidemiológico transversal envolvendo 116 homens jovens que habitavam áreas endêmicas de malária em Chiapas (México), onde o DDT havia sido pulverizado até o ano 2000. A concentração plasmática de p,p'-DDE foi utilizada como parâmetro de exposição ao DDT e se mostrou cem vezes maior que o relatado em populações não expostas. A análise do esperma revelou alteração de vários parâmetros que se correlacionaram positivamente com as concentrações de p,p'-DDE, tais como diminuição do percentual de espermatozoides móveis e de espermatozoides com defeitos morfológicos na cauda, além de defeitos genéticos, indicando efeitos adversos sobre a função testicular e/ou regulação dos hormônios reprodutores. Esse foi o primeiro estudo epidemiológico a demonstrar efeito após exposição não ocupacional ao DDT (DE JAGER e cols., 2006) (FONTENELE et al., 2010, p. 10).

Friedrich (2013) resgata o estudo realizado por McKinlay e colaboradores (2008), e sistematiza que, dentre os agrotóxicos com monografias autorizadas para serem utilizados no Brasil, 19 deles estavam associados à desregulação endócrina: 2,4-D, acefato, atrazina, carbendazim, clorotanilil, clordano, cipermetrina, ciproconazol, diazinona, dicofol, dimetoato, epoxiconazol, fipronil, hexaconazol, malationa, mancozebe, metribuzim, propanil e tebuconazol. A autora afirma, em relação aos mecanismos de atuação dessas substâncias:

Dentre os efeitos relacionados a esses agrotóxicos estão: agonismo ou antagonismo das funções dos receptores de estrógenos e andrógenos, desregulação do eixo hormonal hipotálamo-pituitária, inibição ou indução de prolactina, progesterona, insulina, glicocorticoides, tireoideanos e indução ou inibição da enzima aromatase, que é responsável pela conversão do precursor andrógeno em estrógenos (FRIEDRICH, 2013, pg. 4).

Semenza et al. (1997) realizaram estudo no qual se comprovou a interferência do difocol, agrotóxico classificado como xenoestrógeno, no aumento da mortalidade de jacarés, ocasionado pelo aparecimento de anormalidades reprodutivas nesses animais. Além disso, outras pesquisas realizadas com animais também demonstraram alterações tireoidianas – diminuição do T3 e T4 livre e aumento do TSH, relacionadas à exposição aos seguintes agrotóxicos: DDT, HCB e nonifenol (BOAS; MAIN; FELDT-RASMUSSEN, 2009).

O conhecimento acerca dos interferentes endócrinos e as repercussões deles sobre o ambiente, os animais e a saúde humana é de extrema relevância para a ciência e a saúde pública, por se tratar de consequências muitas vezes graves e irreversíveis, principalmente quando a exposição a esses produtos ocorre durante períodos críticos do desenvolvimento, como por exemplo, na gestação ou nos primeiros anos de vida (DAMSTRA et al., 2002). A questão que envolve a dose-resposta dessas substâncias ainda é muito controversa, pois não é possível afirmar que a exposição a pequenas doses não provoque consequências negativas, sendo importante que se avaliem outros fatores, como a etapa do desenvolvimento em que ela ocorre e a frequência e duração da exposição (FONTENELE et al., 2010).

7.1.3.2 Desenvolvimento puberal

- **As gônadas e os hormônios reprodutivos**

Entre os humanos, o cromossomo Y é determinante para a diferenciação sexual no período embrionário. A presença dele ocasiona a formação dos testículos, a partir das cristas gonadais, resultando na formação de um feto do sexo masculino, enquanto a ausência dele desencadeia a formação de um feto do sexo feminino. Por volta da quarta semana de vida embrionária, são iniciados os processos de diferenciação sexual, os quais ocorrem por meio da gônada indiferenciada, oriunda do epitélio celômico. Posteriormente, observa-se uma migração de células germinativas do intestino e mesentério primitivos para a gônada indiferenciada. Como essas células possuem a característica de serem bipotenciais, o que vai determinar a diferenciação delas em testículos ou ovários é a presença ou ausência do cromossomo Y. Em seguida, ocorrem outros estágios de diferenciação que se sucedem até a delimitação completa (interna e externa) das genitálias masculinas e femininas, o que acontece em torno do quarto e quinto meses de vida intra-uterina. O período da puberdade corresponde à última fase de transformações, por meio da qual as diferenciações sexuais são completadas (SETIAN; MANNA, 2004).

Durante muito tempo, acreditava-se que as gônadas não tivessem nenhum tipo de atividade na criança antes do período da puberdade. No entanto, pesquisas atuais demonstraram que os testículos encontram-se maduros com relação à presença das células de Leydig (responsáveis pela produção de testosterona) em recém-nascidos do sexo masculino, e, além dessa constatação pós-nascimento, os estudos também revelaram que tanto as gônadas como a hipófise permanecem ativas na infância, embora em níveis bem diferenciados em relação ao adulto. Comprovou-se, então, que havia no período pré-púbere um mecanismo complexo de retroinibição negativa, realizado tanto por esteróides sexuais gonadais como não-gonadais, para regular a secreção de gonadotrofinas, atribuindo-se a este processo a denominação 'gonadostato hipotalâmico'. No hipotálamo, existem algumas regiões específicas que são inibidas por este processo, no entanto, no início da puberdade, ocorre uma maturação destes locais e um aumento na sensibilidade deles aos esteróides sexuais, intensificando a secreção de gonadotrofinas, entre elas o hormônio folículo-estimulante (FSH). A região mediana do hipotálamo é responsável por estabelecer ligações entre as atividades neural e hormonal, as quais são mediadas pelos fatores liberadores hipotalâmicos (-RH), que atuam sobre os hormônios hipofisários tróficos. Existem fatores de liberação específicos para cada hormônio hipofisário trófico, desta forma, os hormônios luteinizantes

(LH) são estimulados pelo fator liberador do LH (LHRH), enquanto o hormônio folículo-estimulante (FSH) sofre influência do fator liberador do FSH (FSH-RH) (SETIAN; MANNA, 2004).

No sangue periférico de crianças pré-puberes encontram-se presentes pequenas quantidades de ambos os hormônios (LH e FSH). Em relação à função destes hormônios no organismo humano, o LH, nas mulheres, está implicado na estimulação dos ovários, para formação do corpo lúteo produtor de progesterona, e à ovulação, enquanto nos homens encontra-se associado à estimulação das células de Leydig, localizadas nos testículos, as quais são produtoras de testosterona. O FSH, nas mulheres, desempenha o papel de estimulação e desenvolvimento dos folículos ovarianos, secretores de estrógeno, enquanto nos homens é responsável pelo processo de gametogênese. Existem mecanismos complexos que envolvem o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. As comunicações entre estes três sítios são mediadas por hormônios e fatores de liberação. O estrógeno, por exemplo, atua inibindo o FSH e estimulando o LH. A secreção dos diferentes hormônios nas gônadas, ovários e testículos, é oriunda do colesterol. Nas meninas, encontra-se uma pequena concentração de testosterona no sangue circulante, hormônio produzido principalmente a partir da conversão periférica de alguns precursores secretados pelo ovário. Por outro lado, ocorre também conversão periférica de testosterona para estrógenos. Os dois hormônios sexuais, testosterona e estradiol, possuem uma globulina específica ligada a eles no sangue (SETIAN; MANNA, 2004).

7.1.3.3 Maturação sexual na puberdade

O período da puberdade é repleto de transformações significativas, tanto em relação aos aspectos físicos, como também às dimensões psicossociais e comportamentais. Nesta fase, ocorre uma combinação fisiologicamente orquestrada entre o amadurecimento das gônadas, a aceleração do crescimento e o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, acarretando, portanto, repercussões importantes também na esfera psicológica. Nas etapas de maturação sexual, estão implicados tanto hormônios esteróides de origem gonadal como adrenal. Existe uma classificação elaborada por Tanner para descrever o desenvolvimento sexual na puberdade. A escala de Tanner se divide em 5 estágios, na qual o estágio 1 corresponde às características físicas da criança e o estágio 5 às características esperadas após o término da puberdade, que culmina na fase adulta (SETIAN; MANNA, 2004).

7.1.3.4 Puberdade precoce

Em algumas situações, determinadas por origens diversas, ocorre uma aceleração no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ocasionando um quadro patológico denominado **puberdade precoce (PP)**. A puberdade precoce pode ser classificada, nas meninas, como *heterossexual*, nos casos em que se observa sinais de virilização, ou *isossexual*, nas situações em que os caracteres sexuais secundários femininos surgem antecipadamente. Alguns sinais são utilizados para observar o desenvolvimento esperado nas crianças ou alterações que sejam sugestivas de PP, entre eles destacam-se a menarca (o primeiro episódio de menstruação), a telarca (o aparecimento do broto mamário) e a pubarca (o surgimento de pelos pubianos). Os critérios de Bierich, propostos com a finalidade de estabelecer alguns marcos no desenvolvimento puberal, considera dentro da faixa de normalidade a menarca que ocorre após os 9 anos de idade; a telarca ou pubarca isoladas serão classificadas como precoce se acontecerem antes dos 8 anos de idade, nas meninas, enquanto nos meninos será considerada precoce a pubarca que ocorrer antes dos 9 anos (SETIAN; MANNA, 2004).

Observa-se que há uma incidência mais elevada de PP no sexo feminino do que no sexo masculino (alguns estudos relatam uma proporção de 8:1, enquanto outros revelam ser de 4:1). A maioria dos casos encontrados nas meninas são classificados como formas idiopáticas (80%), enquanto nos meninos essa incidência é bem menor, em torno de 40%, o que implica a ocorrência de uma frequência aumentada de processos tumorais nos meninos diagnosticados com PP, em relação às meninas. A PP, em geral, é classificada em duas modalidades: **puberdade precoce verdadeira** e **pseudopuberdade precoce** (SETIAN; MANNA, 2004).

Na PP verdadeira, ocorre um amadurecimento precoce do eixo hipotálamo-hipófise, o que ocasiona uma secreção elevada dos hormônios hipofisários, e, conseqüentemente, o disparo acelerado do processo de puberdade. Para classificar a PP, é importante esclarecer alguns quesitos. Nas meninas, deve-se averiguar se trata-se de uma maturação *iso* ou *heterossexual*. No segundo caso, em geral, o desencadeamento de caracteres sexuais virilizantes são provenientes de alguma alteração adrenal, como tumor ou hiperplasia. Nos meninos, entretanto, os distúrbios oriundos da supra-renal estão relacionados ao desenvolvimento de uma maturação *isossexual*, com a presença de testículos pequenos, em contraposição ao aparecimento de pelos pubianos e aumento peniano. Outro sinal que deve ser registrado é a característica do sangramento vaginal, se houver. Os sangramentos cíclicos

estão relacionados ao quadro de PP verdadeira, no entanto, eles ocorrem de forma irregular quando associados ao aparecimento de tumores ovarianos (SETIAN; MANNA, 2004).

Ainda sobre a investigação em relação à etiologia da PP, Setian e Manna (2004) sugerem a indagação sobre alguns dados relevantes, como **“história de traumatismo ao nascimento, encefalite, alterações de personalidade, convulsões, cefaleia, sintomas visuais, uso de medicamentos e cremes contendo hormônios na sua composição”** (p. 561).

A **puberdade precoce verdadeira idiopática** é a forma mais encontrada no sexo feminino. Neste quadro, ocorre uma estimulação no eixo hipotálamo-hipofisário, o que acarreta uma produção aumentada de LH e FSH, os quais, em seguida, determinam a secreção de hormônios sexuais nas gônadas (testículos e ovários). No entanto, é preciso ter bastante cuidado na suspeita desta entidade, pois trata-se de um diagnóstico de exclusão, o que, em algumas situações, é preciso ser reavaliado, pois o seguimento de determinados pacientes pode constatar, em exames posteriores, a presença de pequenos tumores hipotalâmicos, por exemplo. **Nas meninas, em torno de 80% dos casos de PP com características isossexuais, ainda são desconhecidos os mecanismos que desencadeiam os estímulos no eixo hipotálamo-hipofisário precocemente** (SETIAN; MANNA, 2004).

O quadro clínico observado na PP verdadeira idiopática nas meninas é caracterizado pelo início da menstruação (menarca), o aparecimento dos pelos pubianos e posteriormente axilares, e o desenvolvimento das mamas, achados que podem ou não ser acompanhados pela sequência de eventos esperada para o desenvolvimento puberal considerado normal. Nos meninos, ocorre um crescimento dos testículos, acompanhado do crescimento dos genitais e ereções frequentes, surgimento de pelos pubianos e axilares, acne, hipertrofia da musculatura e modificação na frequência da voz, que se torna grave. Uma constatação realizada nos dois sexos é um prejuízo na altura final dos indivíduos, pois os processos que fazem parte da PP provocam também um crescimento acelerado nessas crianças, as quais desenvolvem idade óssea avançada, que culmina com o fechamento precoce das epífises (SETIAN; MANNA, 2004).

Em relação aos parâmetros laboratoriais, espera-se que as concentrações de LH e FSH, assim como as de estradiol ou testosterona, estejam elevadas. Em geral, encontra-se um paralelo entre os níveis desses hormônios e os valores registrados de idades óssea e sexual nas crianças. Sempre que houver suspeita de alguma alteração no sistema nervoso central que justifique a presença de PP verdadeira, é preconizada a solicitação de exames complementares específicos para descartar distúrbios neurológicos, entre eles “fundo de olho,

eletroencefalograma, radiografia de crânio e, em caso de dúvida, tomografia cerebral” (SETIAN; MANNA, 2004, p. 562).

7.1.3.5 Telarca precoce

Um dos achados iniciais da puberdade em meninas é o aparecimento de um nódulo subareolar, que pode ser uni ou bilateral, e é facilmente constatado à palpação. Existem divergências em relação à idade considerada normal para o surgimento dos caracteres sexuais secundários no sexo feminino, pois eles têm relação com as características particulares de cada população. Desta forma, enquanto para Marshall e Tanner (1969) o padrão de normalidade definido para o aparecimento desses caracteres encontra-se na faixa de 8,5 a 13 anos, para Colli et al. (1989), que estudaram essas características de acordo com a população brasileira, a telarca foi considerada normal em uma idade mediana de 9,7 anos (SETIAN; MANNA, 2004).

O desenvolvimento de caracteres sexuais secundários nas crianças em uma idade inferior ao observado em determinada população constitui um quadro de precocidade sexual. Conforme ressaltado anteriormente, a determinação desta condição varia de acordo com o local estudado. Enquanto Rosenfield (1991), pesquisador norte-americano, adotou como critério para determinar o aparecimento de telarca precoce o aparecimento de broto mamário em idade inferior a dois desvios-padrão da média preconizada para uma população específica, chegando à delimitação de uma idade inferior a 7,5 anos como critério para se determinar a telarca precoce, Bierich (1975), pesquisador europeu, trabalhou com uma idade inferior a quatro desvios-padrão para a média da sua população, o que o levou a considerar como telarca precoce o desenvolvimento de mamas em meninas com menos de 6,1 anos de idade (SETIAN; MANNA, 2004).

Apesar de, na maioria das vezes, tanto a telarca precoce como a pubarca precoce isoladas, que são as formas mais comuns encontradas no desenvolvimento puberal prematuro em meninas, serem consideradas variantes normais dentro do espectro esperado para a puberdade, ou seja, não estão relacionadas a outros problemas relevantes de saúde, o aparecimento desses sinais deve ser compreendido como um alerta a um possível quadro de puberdade precoce verdadeira ou pseudopuberdade precoce isossexual feminina. Desta forma, é necessário realizar uma investigação diagnóstica criteriosa a fim de descartar ou corroborar estas hipóteses, as quais são reconhecidamente de características patológicas. Na literatura científica atual existem divergências em torno dos estudos que se debruçaram sobre o

acompanhamento da telarca precoce. Desta forma, enquanto alguns pesquisadores defendem a tese de que a telarca precoce é uma condição benigna, outros, no entanto, sugerem a possibilidade de este achado também estar relacionado a distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, o que acarretaria uma maior resposta periférica aos hormônios sexuais (SETIAN; MANNA, 2004).

Observa-se que a telarca precoce costuma acometer, prioritariamente, meninas com idade inferior a dois anos. A partir dos estudos realizados na década de 1970, constatou-se que os níveis de FSH no sangue periférico das meninas, nos dois primeiros anos de vida, são mais elevados do que aqueles encontrados no período anterior à puberdade, conhecimento este que levou à hipótese de que o aumento na secreção de FSH nesta fase poderia predispor ao aparecimento de telarca precoce em algumas meninas. Setian e Manna (2004) citam os estudos realizados por Stanhope e Brook (1990), nos quais os autores descreveram um quadro de telarca precoce acompanhado de aceleração do crescimento e aumento da idade óssea, no entanto sem o surgimento de nenhum outro caracter sexual secundário após dois anos de acompanhamento. Os autores denominaram estes achados de “telarca variante”, e, segundo eles, tanto este quadro como a telarca precoce isolada são oriundos de alterações primárias de amadurecimento folicular, o que explicaria a independência deles ao LH, e, conseqüentemente, uma ausência de resposta ao tratamento com análogos do LHRH.

Não existem, até o momento, marcadores específicos que diferenciem um quadro de telarca precoce isolado do início de um processo de puberdade precoce patológico. De acordo com Setian e Manna (2004), as características mais significativas da telarca precoce são “acometer, preferencialmente, a faixa etária inferior a dois anos e apresentar resposta exagerada de FSH ao estímulo do LHRH” (p. 563), enquanto a puberdade precoce:

[...] acompanha-se, frequentemente, de alta estatura, aumento da velocidade de crescimento e da idade óssea, presença de ação estrogênica em citologia urinária e vaginal, aumento dos volumes uterino e ovariano à ultrassonografia, níveis basais aleatórios de LH aumentados, por métodos imunométricos, resposta exagerada de LH ao estímulo do LHRH, por qualquer método imunorreativo e relação de pico LH/FSH após estímulo do LHRH maior que 0,66 por método de radioimunoensaio e maior que 0,3 pelo imunoflurimétrico (p. 563).

Beserra (2011), ao discorrer a respeito da fisiopatologia da telarca precoce, ressalta que os mecanismos envolvidos neste processo ainda não foram completamente esclarecidos, no entanto, a autora destaca o possível envolvimento dos desreguladores endócrinos no desencadeamento da telarca precoce:

Desreguladores endócrinos (endocrine disruptors) têm sido também relacionados ao aparecimento de telarca precoce isolada. Desreguladores

endócrinos (DEs) são substâncias químicas exógenas, sintéticas, feitas pelo homem que alteram as funções do sistema endócrino e causam vários efeitos sobre a saúde por interferir com a síntese, metabolismo, ligação ou resposta celular aos estrógenos naturais. O estrogênio, um dos hormônios-chave da puberdade, é crucial para a diferenciação sexual e para o estirão puberal, maturação das gônadas e do cérebro. **A similaridade estrutural de alguns DEs com estrogênio permite que eles se liguem, ativem os receptores de estrogênio e desencadeiem resposta similar mesmo na ausência de estrogênio, que pode levar ao aparecimento de telarca precoce isolada, menarca precoce isolada ou PP periférica.** DEs têm sido encontrados em vários produtos plásticos, retardadores de chama, pesticidas e muitos outros produtos de uso diário. Os DEs mais abundantes em nosso ambiente que têm sido implicados com alterações puberais incluem: diclorodifeniltricloetano (DDT), dioxinas, bifenis policlorinados (PCBs), bisfenol A (BPA) e ésteres de ftalato (p. 63, grifo nosso).

7.1.3.6 Pubarca precoce

Denomina-se pubarca ou adrenarca precoce o surgimento isolado de pelos pubianos, em idades inferiores a 6 e 8 anos, em meninas e meninos, respectivamente, com a ausência de outros sinais sugestivos de virilização ou estrogenização. Esta condição é mais frequente nas meninas, tendo a sua etiologia ainda desconhecida. Sugere-se, no entanto, que ocorra uma elevação precoce dos hormônios andrógenos, em comparação às gonadotrofinas, ou, ainda, uma sensibilidade aumentada dos folículos dos pelos pubianos aos andrógenos (SETIAN; MANNA, 2004).

Nas crianças que apresentam pubarca precoce, observa-se que a altura e a maturação encontram-se um pouco acima da média populacional. É importante ressaltar que, apesar de muitas crianças que desenvolvem este quadro evoluírem sem complicações, inicialmente, não é possível ter certeza sobre a benignidade do achado ou se o mesmo se trata de um primeiro sinal relacionado a um quadro de precocidade isossexual verdadeira, de um tumor ou hiperplasia de supra-renal ou, inclusive, de um tumor de gônada, por isso o acompanhamento destes pacientes é fundamental (SETIAN; MANNA, 2004).

Em relação ao quadro clínico apresentado pela criança, as regiões onde os pelos se originam são os grandes lábios ou a base da raiz do pênis, estágio 2 da escala de Tanner. A genitália, no entanto, é compatível com a idade da criança. Com o passar do tempo, os pelos podem avançar para os demais estágios e aparecer também na região axilar. O diagnóstico de pubarca precoce isolada muitas vezes só é possível de ser fechado retrospectivamente, quando, nessas situações, não se encontram outras evidências na evolução que sugiram uma PP verdadeira (SETIAN; MANNA, 2004).

7.1.4 Casos de más-formações congênitas cardíacas

7.1.4.1 Família 4

Data da entrevista: 06/07/2017

Criança

Informações gerais: IDS, sexo masculino, 2 anos e 6 meses, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE).

História obstétrica e gestacional da mãe: engravidou 2 vezes, teve 2 partos (vaginais), não teve nenhum abortamento. O diagnóstico da gravidez de IDS aconteceu em junho de 2014 (já estava com aproximadamente 3 de meses de gestação). Realizou o pré-natal no PSF do Tomé, 2 consultas, e no Hospital César Cals, em Fortaleza (CE), 4 consultas, totalizando uma quantidade de 6 consultas. No início da gestação, ao realizar a primeira ultrassonografia obstétrica, já foi levantada suspeita de má-formação cardíaca, por esse motivo a criança foi encaminhada ao pré-natal de alto risco. Relata que apresentou sangramento intenso e um episódio de infecção urinária no início da gestação (primeiro trimestre), tendo feito uso domiciliar de antibiótico. Nega o uso de outros medicamentos durante a gestação, com exceção dos medicamentos prescritos no pré-natal (sulfato ferroso e ácido fólico). Fazia uso de anticoncepcional via injetável (mensal). IDS nasceu no Hospital de Limoeiro do Norte, no dia 03/01/2015, a termo (com 39 semanas), com quadro sugestivo de sofrimento fetal (hipóxia central, ausência de choro e insuficiência respiratória). Após o nascimento, foi colocado em contato com a mãe por um breve período de tempo, logo em seguida recebeu suporte respiratório e foi encaminhado para o Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), em Fortaleza (CE). O irmão mais velho da criança tem 9 anos de idade, e, de acordo com a mãe, não apresenta nenhum problema relevante de saúde.

História do problema de saúde atual (má-formação congênita cardíaca, fenda palatina e lábio leporino): após a realização da primeira ultrassonografia obstétrica, suspeitou-se da presença de uma má-formação cardíaca, desta forma, foi solicitada uma ultrassonografia morfológica, para esclarecimento diagnóstico. Realizou o exame em Limoeiro do Norte, e, de acordo com o médico que primeiro avaliou o resultado, estava confirmada a presença de uma má-formação cardíaca (presença somente de um átrio e um ventrículo direitos no coração). Foi então encaminhada para realização do pré-natal de alto risco em Fortaleza (CE). Alertaram à mãe sobre a gravidade do problema, no entanto, enfatizaram que o mesmo era passível de correção cirúrgica após o nascimento da criança. Associada à cardiopatia congênita, a criança também manifestou a presença de fenda palatina

e lábio leporino, diagnosticados ainda durante o pré-natal. Após o nascimento, IDS permaneceu internado durante vinte e nove dias no HIAS, na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). A mãe relata que, além da doença de base, a criança desenvolveu um quadro de infecção respiratória no hospital, precisando se submeter a tratamento com antibiótico e suporte ventilatório não-invasivo. Após o período na UTI do HIAS, a criança foi transferida para o hospital do coração de Messejana, também localizado em Fortaleza (CE). Quando apresentava a idade de um mês e dez dias, no dia 13/02/2015, foi submetido a um procedimento cirúrgico para correção da má-formação cardíaca. IDS permaneceu três meses internado no Hospital do Coração, devido ao desenvolvimento de uma infecção na ferida operatória, precisando realizar antibioticoterapia durante 58 dias. Posteriormente, retornou ao HIAS para dar início ao tratamento da fenda palatina e do lábio leporino. No dia 29/05/2015, a família retornou para o domicílio. Após alta hospitalar, IDS começou a ser acompanhado no HIAS e no Hospital do Coração, por meio de consultas periódicas. Internou-se novamente no Hospital do Coração em abril de 2017, para realização do segundo procedimento cirúrgico de correção da má-formação cardíaca, o qual foi realizado no dia 07/04/2017. Permaneceu mais dois meses internado no Hospital do Coração, por ter desenvolvido, novamente, infecção na ferida operatória. A cirurgia para correção da fenda palatina e do lábio leporino está programada para acontecer no dia 13/09/2017.

História patológica progressa: além dos problemas relatados acima, a criança não apresenta outras co-morbidades, nem manifestou outros agravos do nascimento até o momento atual. Mãe relata que durante a gestação aventou-se o diagnóstico de Síndrome de Down, devido à associação entre a cardiopatia congênita e o lábio leporino, no entanto, após o nascimento da criança, foi realizado o exame do cariótipo, cujo resultado descartou essa suspeita.

História nutricional: após o nascimento, durante internamento na UTI do HIAS, a criança se alimentava via sonda nasoentérica com o leite retirado da mãe. Após receber alta hospitalar, continuou se alimentando por sonda, a família recebeu a fórmula durante um ano e três meses (Pregomin). Após esse período, a criança retirou a sonda por conta própria e a família começou a introduzir outros alimentos, os quais foram bem tolerados por IDS.

História familiar de más-formações: mãe relata que existem dois casos de lábio leporino na família (dois primos da bisavó da criança). Nega outros casos de más-formações congênicas cardíacas na família.

História do desenvolvimento neuropsicomotor da criança: IDS sentou aos sete meses e começou a andar com dez meses. Mãe refere que a criança tenta falar, mas apresenta dificuldade devido às presenças da fenda palatina e do lábio leporino.

Estado de saúde atual da criança: com exceção dos problemas relacionados às más-formações congênicas, criança encontra-se em bom estado de saúde (alimenta-se bem, possui um sono regular e apresenta funções eliminatórias sem alterações).

História de exposição da criança aos agrotóxicos durante e após a gestação: relata que residiu no atual domicílio, localizado na comunidade de Tomé, próximo a diversas plantações, durante toda a gestação. Nesse período, nega exposição a produtos químicos, com exceção dos agrotóxicos aplicados nas plantações ao redor do domicílio, sobre os quais não sabe informar de que substâncias se tratavam. Nega sintomas sugestivos de intoxicação aguda por agrotóxicos na gestação. Nega que o filho já tenha apresentado sintomas relacionados à aplicação dos agrotóxicos na região.

Dados relevantes no exame físico da criança: fâscies sindrômica (implantação baixa de orelhas, nariz pequeno e achatado, face em lua cheia, olhos oblíquos); presença de fenda palatina e lábio leporino; presença de cicatriz cirúrgica em tronco (região esternal); ao exame cardíaco: presença de sopro holossistólico, em todos os focos de ausculta, com frêmito (4+/6+).

Mãe da criança

Informações gerais: CFS, sexo feminino, 27 anos, natural de Quixeré (CE) e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega a existência atual ou pregressa de problemas de saúde, assim como o uso de medicamentos de rotina, com exceção do anticoncepcional. Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas. Não possui nenhum grau de parentesco com o pai da criança.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: residiu na cidade de Quixeré até os 9 anos de idade, em zona urbana, distante de plantações onde houvesse pulverização de agrotóxicos. Posteriormente, no ano de 2003, mudou-se para a comunidade de Carnáubas, localizada na Chapada do Apodi (CE), onde residia em um sítio rodeado por plantações nas quais havia pulverização de agrotóxicos. Apesar de a família cultivar alguns produtos no quintal, não faziam uso de agrotóxicos. Aos 14 anos, mudou-se para a comunidade de Tomé, região também cercada por plantações onde há uso de agrotóxicos, na qual reside até o momento atual. Relata já ter presenciado vários episódios de pulverização aérea de agrotóxicos antes da gestação, no entanto, nega ter apresentado

sintomas sugestivos de intoxicação aguda por agrotóxicos. Na residência atual, não há plantações cultivadas pela família.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: relata que o único emprego que já teve fora do domicílio foi aos 23 anos de idade, em um colégio, como auxiliar de serviços gerais, onde não estava exposta a nenhuma substância tóxica. Nega exposição ocupacional aos agrotóxicos ou demais produtos químicos.

Pai da criança (história fornecida pela mãe da criança, devido incompatibilidade de horários para coletar a história diretamente do pai)

Informações gerais: TAO, sexo masculino, 33 anos, natural de Quixadá (CE) e procedente de Limoeiro do Norte (CE), coordenador técnico de pulverização na empresa Agrícola Famosa. Nega a existência atual ou pregressa de problemas de saúde, assim como o uso de medicamentos. Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: residiu em Quixadá até os 15 anos de idade, onde morava em um sítio, na zona rural do município. Posteriormente, mudou-se para Choró Limão, região que fica situada nas proximidades de Quixadá, onde também vivia em um sítio, permanecendo nessa moradia até os 22 anos de idade. Esposa afirma que a família dele possuía plantação nesses locais de moradia, no entanto, não sabe informar se faziam uso de produtos químicos em seus domicílios ou se havia pulverização de agrotóxicos nos arredores desses locais onde o marido residiu. Aos 22 anos, mudou-se para a comunidade de Tomé, cercada por plantações onde há pulverização de agrotóxicos, local onde reside até o momento atual.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: aos 22 anos de idade, após a chegada na comunidade de Tomé, inicialmente trabalhou como técnico agrícola em uma das empresas de fruticultura do projeto de perímetro irrigado da região. Após dois anos, foi trabalhar em uma empresa localizada na comunidade de Carnaúbas. Esposa não soube informar as funções que o marido desempenhava nessas empresas e se havia algum tipo de contato com produtos químicos. Posteriormente, começou a trabalhar na empresa Agrícola Famosa, há dez anos, onde permanece até o momento atual, como coordenador técnico de pulverização. Esposa relatou que o marido não entra em contato direto com os agrotóxicos pulverizados pela empresa, pois a função dele é elaborar o planejamento das pulverizações realizadas por meio de tratores, permanecendo, a maior parte do tempo, no escritório da empresa. Também não soube informar os produtos utilizados na Agrícola Famosa. Relatou que o marido utiliza como vestimenta para trabalhar um “blusão” e uma camiseta com o nome

da empresa, além de uma bota, os quais são trazidos para o domicílio e lavados pela esposa, em casa.

Exames complementares relevantes para o caso:

Sorologias da mãe para citomegalovírus (CMV), rubéola, hepatite B, sífilis, HIV e toxoplasmose (data: 13/08/2014): não reagentes.

Cariótipo (material: líquido amniótico; data: 23/09/2014): resultado = 46, XY. Nota: não foram observadas alterações na presente amostra, porém anomalias pequenas, imperceptíveis nesse padrão de bandas, baixo nível de mosaicismos ou doenças genéticas não identificáveis pelo cariótipo, podem não ser detectados por este exame. A critério médico, métodos de investigação complementares podem ser indicados.

Ecodopplercardiograma fetal (data: 04/12/2014): conclusão = ventrículo único tipo direito com dupla via de saída de ventrículo direito; via de entrada única e comunicação interventricular (CIV).

Ultrassonografia obstétrica (data: 17/09/2014; idade gestacional: 24 semanas +/- 1,0 semana): hipótese diagnóstica = gestação única, tópica; prega nasal espessada; fenda labial à direita; fenda palatina à direita; artéria umbilical única; ventriculomegalia com defeito do septo atrioventricular (DSAV); bradiarritmia.

Relatório de alta hospitalar do HIAS (data: 05/05/2015): paciente com cardiopatia complexa (átrio único, ventrículo único e ausência de conexão atrioventricular), além de lábio leporino e fenda palatina. Realizou cirurgia cardíaca paliativa em fevereiro, no hospital de Messejana, evoluindo com osteomielite de esterno, ficando em UTI por três semanas, fazendo uso de Vancomicina e Tazocin por 56 dias, com melhora da lesão. Fez investigação para síndrome genética, com cariótipo normal e USG de abdômen normal. Vai ter alta em uso de sonda nasoentérica.

Relatório de alta hospitalar do Hospital do Coração de Messejana, após realizar segundo procedimento cirúrgico (data: 20/05/2017): paciente de 2 anos, admitido para realizar cateterismo, dia 31/03/2017, e cirurgia de Glenn, dia 07/04/2017. Evoluiu com infecção da ferida operatória e quilotórax. Atualmente, evolui estável, apresentando condições de alta.

Relatório de alta hospitalar do Hospital do Coração de Messejana, após recidiva da infecção de ferida operatória (data: 05/06/2017): paciente de 2 anos, portador de ventrículo único tipo direito + DTGA + EPV + POT Glenn evoluiu após a cirurgia com ferida operatória hiperemiada, sendo internado para tratamento de infecção de ferida operatória. Evolui estável, com melhora clínica.

Discussão sobre o caso

A família 4 trata-se do caso de um casal que gerou uma criança portadora de cardiopatia congênita complexa, com suspeita também de apresentar uma síndrome genética, porém não houve uma elucidação diagnóstica sobre o caso durante o internamento no HIAS. Ambos os genitores apresentam um histórico relevante de exposição ambiental aos agrotóxicos. O pai da criança, especificamente, apresenta um histórico ocupacional de exposição aos agrotóxicos bastante significativo.

7.1.4.2 Família 5

Data da entrevista: 03/07/2017

Crianças (gêmeos monozigóticos)

Informações gerais: NLM e NMM, sexo masculino, 1 ano e 10 meses, naturais e procedentes de Limoeiro do Norte (CE).

História obstétrica e gestacional da mãe: engravidou duas vezes, teve três partos (um vaginal e dois cesarianos), nega história de abortamentos. O diagnóstico da gravidez de NLM e NMM aconteceu quando a mãe tinha 19 anos de idade (segunda gestação), com 12 semanas gestacionais. Realizou o pré-natal no PSF do Tomé, 4 consultas. Relata que após o nascimento da primeira filha, foi informada por uma médica de que não poderia mais engravidar, pois apresentava o útero “atrofiado”. Nesse período, refere ter apresentado dois anos de amenorreia, no final dos quais começou a perceber aumento do volume abdominal, procurou assistência médica e foi diagnosticada a gravidez gemelar. Relata o uso de medicamentos analgésicos durante a gestação (paracetamol e buscopam), pois apresentava muitos episódios de cólicas uterinas. Fez uso também dos medicamentos prescritos no posto de saúde (sulfato ferroso e ácido fólico). Nega o uso de outros medicamentos ou substâncias ilícitas durante a gestação. Relata ter apresentado muitos sintomas a partir do quarto mês de gestação, principalmente edema e dores do tipo cólica uterina, o que a motivavam a procurar a emergência hospitalar com frequência. No quinto mês de gestação, com o agravamento dos sintomas (apresentando, inclusive, dificuldade para deambular devido ao edema), foi para uma consulta em uma clínica particular, em Limoeiro do Norte (CE), ocasião em que foi informada que precisava ser encaminhada para Fortaleza (CE), pois estava começando a entrar em trabalho de parto prematuro. No dia posterior, 05/09/2015, procurou a emergência do hospital São Raimundo, em Limoeiro do Norte (CE), com o encaminhamento realizado pelo médico da clínica. Apesar de o médico plantonista se

recusar a enviá-la para Fortaleza, pois alegava que ela ainda estava com uma idade gestacional muito pequena (25 semanas), após insistência da gestante em relação às dores intensas que apresentava (semelhantes a contrações uterinas), o médico realizou o exame de toque vaginal e verificou que a gestante já estava com seis centímetros de dilatação do colo uterino. Encaminhou, então, a gestante com urgência para Fortaleza (CE). Refere que ainda chegou a passar por dois hospitais em Fortaleza (CE) no transporte fornecido pelo município, os quais se recusaram a recebê-la (falta de leitos?). Conseguiu, finalmente, ser assistida na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), onde iniciou tratamento medicamentoso, no entanto, na madrugada do dia 06/07/2015, a gestante percebeu que não estava mais sentindo os movimentos fetais. A avaliação médica constatou que as crianças estavam entrando em sofrimento fetal, dessa forma, a gestante foi encaminhada imediatamente para a realização de cirurgia cesariana. Após o nascimento dos meninos, eles foram encaminhados para o serviço de UTI neonatal, pois apresentavam um quadro de prematuridade extrema (o NMM nasceu com 705g e o NLM nasceu com 950g). NMM permaneceu dois meses na UTI e NLM somente um mês e vinte dias. Relata que apesar de os dois meninos terem nascido com a mesma cardiopatia congênita, segundo a mãe, uma “perfuração”, o problema de NLM foi resolvido após a administração de duas doses de um medicamento (sobre o qual a mãe não sabe informar o nome). NMM, porém, necessitou ser submetido a um procedimento cirúrgico para correção, o qual foi realizado quando a criança apresentava a idade próxima a um mês de idade, na MEAC. A família permaneceu internada na maternidade por um período de quatro meses. A mãe dos gêmeos possui outra filha, do sexo feminino, atualmente com quatro anos de idade, e, de acordo com a mãe, não apresenta nenhum problema de saúde e a gestação dela transcorreu sem alterações.

História do problema de saúde atual (má-formação congênita cardíaca): as crianças são acompanhadas nos serviços da MEAC e do Núcleo de Tratamento e Estimulação Precoce (NUTEP), com uma frequência de consultas de três em três meses. Relata que, após alta hospitalar da MEAC, os filhos evoluíram bem, sem apresentar nenhum problema grave de saúde. Refere que as crianças não são acompanhadas pelo PSF do Tomé, pois não existem consultas de puericultura no posto de saúde da região.

História patológica progressa: nega co-morbidades e o uso de medicamentos de rotina.

História nutricional: durante internamento na MEAC, se alimentavam de leite materno e de um leite destinado às crianças que apresentam intolerância à lactose (mãe não sabe informar o nome). Após o retorno ao domicílio, a mãe introduziu o aleitamento materno

exclusivo, até os 10 meses de idade das crianças. Posteriormente, começou a alimentar os meninos com formulação láctea (Nan), sopas e frutas. Atualmente, a base da alimentação das crianças é o mingau de Mucilon (arroz).

História familiar de más-formações congênitas ou prematuridade: nega a existência de outros casos na família de más-formações congênitas ou prematuridade.

História do desenvolvimento neuropsicomotor das crianças: dentro dos padrões de normalidade, com exceção do desenvolvimento da fala, que ainda não foi iniciado.

Estado de saúde atual das crianças: apesar de a mãe ter referido que as crianças apresentavam um bom estado de saúde, ao realizarmos o exame físico completo delas, percebemos alguns sinais de alerta no NLM, o que nos motivou a realizar um encaminhamento da criança para um serviço de emergência da região (detalhamos os dados do exame físico abaixo). Ao ser avaliado por um médico do serviço local, a família foi informada que se tratava de um caso potencialmente grave (suspeita de leucemia), e a criança foi encaminhada à cidade de Fortaleza (CE). Inicialmente o menino foi assistido no HIAS e, posteriormente, no Hospital Waldemar de Alcântara. Após investigação minuciosa do caso, foram descartadas as etiologias neoplásicas, no entanto, não foi possível confirmar nenhuma hipótese diagnóstica que justificasse os achados da criança ao exame físico. NLM recebeu alta hospitalar depois de aproximadamente 15 dias de internamento, a família, porém, recebeu orientações para retornar à consulta agendada no hospital para reavaliação da criança e recebimento dos exames complementares que ainda não possuíam resultado, com uma expectativa da equipe de saúde de que houvesse um esclarecimento diagnóstico até a data desta consulta.

História de exposição das crianças aos agrotóxicos durante e após a gestação: antes da última gestação e durante todo o período gestacional, a mãe refere que morava na comunidade de Tomé, em um domicílio bastante próximo a uma plantação de banana (aproximadamente 30 metros de distância), na qual era pulverizado um volume intenso de agrotóxicos (por meio de tratores). Relata que, no período gestacional, o incômodo com a presença dos agrotóxicos era tão intenso que motivava a família a passar a noite fora do domicílio. A mãe refere que apresentava dispneia após a aplicação dos agrotóxicos na plantação próxima à sua residência. O incômodo da vizinhança com a pulverização dos agrotóxicos gerou diversas reclamações, motivando os donos do sítio a derrubarem as plantações de banana. As crianças vivem neste domicílio até o momento atual.

Dados relevantes no exame físico das crianças: as duas crianças apresentavam, à inspeção, aspecto de desnutrição (hipotrofia muscular, pele desidratada, cabelos finos, claros

e rarefeitos) e presença de lesões melicéricas disseminadas pelo corpo (de acordo com a mãe, essas lesões surgiram após as crianças começarem a apresentar um prurido intenso, principalmente na região cefálica, ocasionando escoriação dessas regiões devido ao atrito com as unhas). Além destas alterações citadas, o exame físico completo de NMM não revelou mais nenhum achado significativo. O exame de NLM, entretanto, revelou as seguintes alterações: presença de linfonodomegalias palpáveis generalizadas pelo corpo (cervicais, axilares, inguinais), de característica fibroelástica, a maior delas localizada na região cervical posterior direita, de aproximadamente 2,5 centímetros, com nódulos confluentes; exame abdominal apresentando abdômen globoso, ruídos hidroaéreos presentes, timpânico, presença de fígado palpável a aproximadamente 2 centímetros do rebordo costal direito e baço palpável a aproximadamente 2 centímetros do rebordo costal esquerdo, espaço de traube ocupado.

Mãe das crianças

Informações gerais: DSM, sexo feminino, 21 anos, dona de casa, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega apresentar algum problema de saúde e o uso de medicamentos de rotina. Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas. Nega possuir algum grau de parentesco com o pai das crianças.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: nasceu na cidade de Limoeiro do Norte (CE), onde morou até o ano de 2011. Relata que morava em zona urbana na cidade de Limoeiro do Norte (CE), a família não possuía plantação no domicílio, e, durante este período, não teve contato com agrotóxicos. Em 2011, mudou-se para a comunidade de Tomé, região cercada por plantações em que há pulverizações de agrotóxicos, onde vive até o presente momento. Refere que, nas ocasiões em que pulverizavam agrotóxicos nos arredores do seu atual domicílio, o odor intenso dos produtos entrava na residência, em algumas ocasiões, sentia um mal-estar geral e um turvamento visual, obrigando-a a sair de casa. A plantação que era mais próxima ao seu domicílio não existe mais, os pés de banana foram derrubados após reclamações persistentes da vizinhança.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: DSM refere que nunca exerceu outras funções em empregos fora do domicílio. Nega já ter manipulado ou trabalhado em contato com os agrotóxicos ou demais produtos tóxicos.

Pai das crianças

Informações gerais: AEA, sexo masculino, 25 anos, agricultor, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega apresentar algum problema de saúde e o uso de medicamentos de rotina. Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: desde o nascimento até o momento atual, mora na comunidade de Tomé, região cercada por plantações em que há pulverização de agrotóxicos.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: aos 15 anos, começou a trabalhar com agricultura em um sítio da família, onde realizava várias funções. Aos 18 anos, viajou para outros estados, nos quais se empregou em dois setores (montagem de estrutura metálica, durante 10 meses, e empresa de cimento, durante 6 meses). Em junho de 2015, voltou a trabalhar na plantação da família, vinculada à Associação de Pequenos Agricultores, da qual o seu pai é sócio. O cultivo principal da família é de banana. Relata uso atual de agrotóxicos na plantação (Gramoxone), com o qual possui um contato direto. Refere que, até pouco tempo atrás, utilizavam também outra substância para controle dos insetos nos pés de banana, denominado Furadan (carbofurano), suspenderam o uso recentemente devido à proibição do produto. Relata que nunca manifestou sintomas sugestivos de intoxicação após manipular os agrotóxicos. Refere utilizar calça e chapéu durante o trabalho na agricultura.

Exames complementares relevantes para o caso:

Sorologias maternas para sífilis, hepatite B e C, HIV (data: 06/05/2015): não reagentes.

Ecocardiograma de NLM (11/09/2015): persistência do canal arterial (PCA) (2,7mm) com repercussão sistêmica; **(16/09/2015):** PCA com repercussão sistêmica.

Relatório de alta hospitalar de NLM da MEAC (data: 21/12/2015; idade cronológica: 3 meses e 15 dias; peso: 2488g; comprimento: 46,5cm; perímetro cefálico: 36cm): condições ao nascer = APGAR 7/7; idade gestacional = 26 semanas; peso = 950g; comprimento = 33cm; perímetro cefálico = 26,5cm. Realizada uma dose de surfactante aos 50 minutos de vida da criança.

Ecocardiograma de NMM (07/10/2015): laudo normal.

Relatório de alta hospitalar de NMM da MEAC (data: 21/12/2015; idade cronológica: 3 meses e 15 dias; peso: 1946g; comprimento: 43cm; perímetro cefálico: 33cm): condições ao nascer = APGAR 7/9; idade gestacional = 25 semanas e 6 dias; peso = 705g; comprimento = 34cm; perímetro cefálico = sem registro; adequado para a idade gestacional (AIG). Realizadas três doses de surfactante após uma hora de vida da criança.

Discussão sobre o caso

A família 5 trata-se de um caso de um casal que gerou dois filhos gemelares (monozigóticos), com prematuridade extrema, e, segundo relatos dos genitores, cardiopatia

congenita. Pelo que podemos constatar da história clínica colhida e dos documentos médicos analisados, as crianças nasceram com persistência do canal arterial (PCA), provavelmente devido à prematuridade extrema. A mãe das crianças, entretanto, refere que um dos filhos submeteu-se a um procedimento cirúrgico para correção de um problema cardíaco, no entanto não há registro sobre isso no relatório de alta da criança. A cicatriz cirúrgica que a mãe atribui à realização do procedimento cirúrgico foi verificada por nós ao exame físico da criança, e localiza-se na região inferior da escápula direita, ou seja, em sítio atípico às cicatrizes comumente relacionadas às cirurgias cardíacas (cateterismo cardíaco para correção de PCA?). Infelizmente, conforme relatamos anteriormente, não tivemos acesso aos prontuários dessas crianças para confirmação e elucidação das informações fornecidas pelo genitores.

Em se tratando do achado de prematuridade, ele é tradicionalmente reconhecido a partir das 20 semanas, idade gestacional que divide o abortamento do parto prematuro. Essa definição, no entanto, não leva em consideração a viabilidade fetal. Segundo a Academia Americana de Pediatria, a partir das 23 semanas de gestação um feto pode ser considerado viável. A prematuridade é classificada como leve (36 a 37 semanas), moderada (32 a 36 semanas), grave (28 a 32 semanas) e extrema (abaixo de 28 semanas) (VASCONCELOS; DINIZ, 2007).

Segundo Vasconcelos e Diniz (2007), mundialmente, a prematuridade está associada a 60 a 80% das mortes perinatais não relacionadas a anomalias congênitas, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade perinatal. A prevalência de prematuridade no Brasil varia entre 10 e 12%.

Sobre a etiologia do parto prematuro, os autores afirmam:

A etiologia do parto prematuro é considerada multifatorial, uma vez que vários fatores de risco estão envolvidos: amniorrexe, gestação múltipla, síndromes hipertensivas e hemorrágicas, alterações do crescimento fetal e do volume do líquido amniótico, anomalias fetais, insuficiência istmocervical, intervenções cirúrgicas prévias sobre o colo uterino, malformações e tumores uterinos, bacteriúria assintomática, colonização ou infecção genital, infecção intra-amniótica e intercorrências clínicas (diabetes, doenças do colágeno, infecções sistêmicas e abusos de drogas). (VASCONCELOS; DINIZ, 2007, pg. 687).

Por se tratar de um problema grave de saúde pública, fatores relacionados à prematuridade têm sido bastante estudados nos últimos anos. Dentre eles, a investigação sobre a contribuição da exposição a contaminantes ambientais durante a gravidez na gênese dos partos prematuros teve destaque nas pesquisas sobre essa temática. Uma revisão abrangente, a qual se debruçou sobre todos os estudos conhecidos publicados de 1992 a agosto de 2012, que buscaram ligar a exposição materna a substâncias químicas ambientais durante a gravidez

com nascimento prematuro e para isso examinaram a exposição a 5 categorias de tóxicos ambientais (poluentes orgânicos persistentes, contaminantes da água potável, poluentes atmosféricos, metais e metalóides, e outros contaminantes ambientais), concluiu que há evidências científicas consistentes para associações positivas entre a exposição dos indivíduos a produtos químicos e a ocorrência de partos prematuros (FERGUSON; ONEILL; MEEKER, 2013).

Em relação às evidências científicas sobre a ocorrência de partos prematuros e a exposição aos agrotóxicos, alguns estudos demonstraram associações positivas. Almberg et al. (2014), ao pesquisarem as relações entre a ocorrência de baixo peso ao nascer e prematuridade com o uso da terra em Missouri, região dos Estados Unidos onde se pratica uma agricultura intensiva e são produzidos milho, soja, trigo, arroz e algodão, através da utilização intensiva de agrotóxicos, encontraram uma associação positiva entre as densidades das culturas de arroz e algodão com o nascimento de crianças tanto com baixo peso, como prematuras.

Estudo de coorte realizado em Guadalupe, arquipélago que faz parte das Antilhas Francesas, entre os anos 2004 e 2007, no qual foram avaliadas as associações entre as concentrações plasmáticas de clordecona (um agrotóxico organoclorado altamente persistente no ambiente) em 818 mulheres grávidas, com a duração das gestações e a ocorrência de partos prematuros, evidenciou que o aumento da concentração de clordecona (1 log10) estava associado com a diminuição do tempo de gestação (-0.27 semanas; 95% intervalo de confiança: -0.50, -0.03) e um aumento do risco de parto prematuro (60%; 95% intervalo de confiança: 10, 130) (KADHEL et al., 2014).

Mustafa et al. (2015), ao realizarem estudo epidemiológico do tipo caso- controle, na Índia (entre os anos 2010 e 2012), com o intuito de investigar as relações entre partos prematuros de causa idiopática e respostas inflamatórias desencadeadas pela exposição aos agrotóxicos organoclorados, encontraram como resultados da pesquisa níveis sanguíneos significativamente elevados de α , β -hexaclorociclohexano (α , β -HCH), diclorodifenildicloroetano (o'p'-DDD), diclorodifenildicloroetileno (p'p'-DDE), aumento na expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2), e diminuição da expressão da superóxido de manganês dismutase (Mn-SOD) e genes da catalase (CAT) nas gestantes que tiveram parto pré-termo. Outros achados relevantes desse mesmo estudo foram os níveis elevados de proteínas de interleucina-6 (IL-6) e níveis diminuídos de proteínas de interleucina-4 (IL-4) e prostaglandina F2- α (PGF-2 α) no sangue das gestantes que tiveram partos pré-termo em comparação com as gestantes que tiveram partos a termo. O estudo concluiu que os níveis

elevados de β -HCH, juntamente com o aumento da expressão do gene da COX-2 ou baixa expressão dos genes da Mn-SOD ou CAT foram associados com a diminuição do período de gestação (MUSTAFA et al., 2015).

7.1.4.3 Família 6

Data da entrevista: 04/07/2017

Observação: A família corresponde a um casal que apresenta um histórico de ter gestado uma criança com má-formação congênita cardíaca, a qual evoluiu para óbito. Desta forma, a apresentação da família será diferente das realizadas para as famílias em que as crianças estão vivas.

Mãe da criança

Informações gerais: CMS, sexo feminino, 25 anos, dona de casa, natural de Jaguaretama e procedente de Quixeré (CE) (comunidade de Tomé). Nega apresentar algum problema de saúde e o uso de medicamentos de rotina, com exceção do anticoncepcional via oral (Femina). Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas. Nega possuir algum grau de parentesco com o pai da criança.

História obstétrica e gestacional da mãe: engravidou duas vezes, teve um parto (cesariano) e um episódio de abortamento, espontâneo, na primeira gestação (2013). O diagnóstico da gravidez de MRC aconteceu em 2014 (segunda gestação), com três meses de gravidez. Realizou o pré-natal no PSF do Tomé, 10 consultas. Relata que apresentou, durante toda a gestação, episódios de náuseas, vômitos e epigastralgia persistentes, que não melhoravam com o uso de medicamentos prescritos no posto. Apresentou alguns episódios de desmaios após os vômitos intensos, posteriores aos quais procurava atendimento hospitalar, recebia hidratação endovenosa e era encaminhada novamente para o domicílio. Apesar de referir esses sintomas com frequência ao médico responsável pelo pré-natal, foi informada que se tratava de queixas esperadas durante a gestação, por isso, não havia com o que se preocupar. Nega outras intercorrências durante a gestação (sangramentos, infecções, acidentes ou traumas). Fazia uso dos medicamentos prescritos no PSF durante a gestação (ácido fólico, sulfato ferroso e as medicações sintomáticas para as queixas relatadas acima). Antes de engravidar, o único medicamento que utilizava era o anticoncepcional via oral (Ciclo 21), que usou durante um ano. Realizou todas as consultas agendadas no posto e os exames complementares solicitados (inclusive as ultrassonografias), no entanto, o problema de saúde apresentado pela criança após o nascimento não foi diagnosticado durante gestação (má-formação cardíaca). A criança nasceu a termo, no dia 15/10/2014, via cesariana, indicada

devido à presença de circular de cordão umbilical, no hospital de Limoeiro do Norte (CE). No dia posterior ao nascimento, MRC foi encaminhada para Fortaleza (CE), ao HIAS. Mãe refere que não explicaram à família o quadro apresentado pela criança, apenas informaram que ela possuía uma dificuldade respiratória, por esse motivo estava sendo transferida. No HIAS, a criança foi internada na UTI, e precisou ser submetida à entubação orotraqueal. A família foi informada, então, que a criança apresentava uma má-formação congênita cardíaca (duas perfurações no coração) e uma suspeita de diagnóstico sindrômico. Após três meses de internamento, a criança foi submetida a um procedimento cirúrgico paliativo, no dia 05/01/2015. Poucas horas depois da cirurgia, na madrugada do dia 06/01/2015, MRC foi a óbito. Os pais referem que não foi realizado nenhum procedimento cirúrgico para correção do problema cardíaco, pois, de acordo com a equipe médica que acompanhou a criança no HIAS, a cirurgia cardíaca resolutiva poderia ser realizada somente quando a criança completasse um ano de idade.

História familiar de má-formação congênita: nega a existência de outros casos de más-formações congênicas na família.

História de exposição da criança aos agrotóxicos durante a gestação: antes de engravidar e durante toda a gestação, a mãe da criança residia na comunidade de Tomé, região cercada por plantações onde se pulveriza agrotóxicos. A mãe refere que, quando estava com a idade gestacional entre três e quatro meses, foi contaminada por agrotóxicos que estavam sendo pulverizados por um veículo da secretaria de saúde (para controle de arbovirose). Após esta exposição, apresentou um quadro de tontura intenso, sem outros sintomas associados, com regressão espontânea.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: morou em Jaguaratama (CE) até os quatro anos de idade, em Morada Nova (CE) até os 12 anos de idade, e, posteriormente, mudou-se para a comunidade de Tomé, onde habita até o momento atual. Relata que nos locais anteriores de moradia não havia a presença de plantações com o uso de agrotóxicos.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: trabalhou durante 4 anos em um restaurante da região, entre os anos 2010 e 2014. Apesar de não trabalhar em contato direto com os agrotóxicos, refere que o restaurante era localizado próximo ao aeroporto da aeronave responsável pela pulverização aérea dos agrotóxicos (aproximadamente cem metros de distância) e de uma plantação de banana, onde se pulverizava agrotóxicos. Relata que nesse período presenciou muitos episódios de pulverização aérea, durante os quais ela e os demais funcionários do restaurante se recolhiam

para dentro do estabelecimento, fechavam as portas para as substâncias não entrarem, e, em seguida, ligavam o aparelho de ventilador com o intuito de amenizar o odor causado pelos agrotóxicos. Nega já ter apresentado algum sintoma devido a esse contato com os agrotóxicos.

Pai da criança

Informações gerais: AES, sexo masculino, 34 anos, agricultor, natural e procedente de Quixeré (CE) (comunidade de Tomé). Nega apresentar algum problema de saúde e o uso de medicamentos de rotina. Nega tabagismo e o uso de substâncias ilícitas. Refere etilismo.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: desde o nascimento até o momento atual, mora na comunidade de Tomé, região cercada por plantações em que há pulverização de agrotóxicos.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: o seu primeiro emprego foi em 2004, na empresa Delmonte, durante seis meses. Neste emprego, trabalhava nas plantações (experimento com o abacaxi e experimento com a banana). Em algumas ocasiões, relata que aplicava agrotóxicos, porém não soube informar os nomes das substâncias utilizadas. Entre os anos 2004 e 2010, trabalhou e morou em vários estados do país, em empresas relacionadas à montagem de estruturas metálicas. Durante esses anos (2004 a 2010), refere que retornava em algumas ocasiões para passar um período de tempo na comunidade de Tomé, quando conseguia se ocupar com empregos sazonais na agricultura, em geral pulverizando agrotóxicos em plantações de banana, milho e feijão. Refere que, em 2007, durante a aplicação dessas substâncias em uma plantação de banana (que fazia parte do perímetro irrigado), apresentou um quadro intenso de tontura. Recordou que o produto pulverizado possuía uma toxicidade alta, mas não soube informar o nome do agrotóxico. Utilizava como equipamento para pulverizar os agrotóxicos a bomba costal. Em 2010, ao retornar definitivamente para a comunidade de Tomé, começou a trabalhar em um cultivo próprio de banana, no qual relata utilizar agrotóxicos uma vez por ano, para combater o fungo Sigatoka Amarela (*Mycosphaerella musicola*). Refere que o nome do produto aplicado em sua plantação é Amistar (azoxistrobina). Relata que não aplica diretamente a substância, existe um profissional responsável por este serviço, que o realiza por meio de um trator e possui as vestimentas recomendadas para evitar a contaminação. No ano de 2014, relata que também trabalhou, durante um pequeno intervalo de tempo (aproximadamente quatro meses), em uma fábrica de cimento, refere ter se desligado do emprego porque desenvolveu um quadro alérgico ao cimento, exercia a função de montador de estruturas. Relata já ter presenciado

alguns episódios de pulverização aérea dos agrotóxicos na região, no entanto nega ter apresentando sintomas relacionados a estes eventos.

Exames complementares relevantes para o caso:

Sorologias da mãe para sífilis, hepatite B, HIV, toxoplasmose e rubéola (data: 06/2014): não reagentes.

Ultrassonografia obstétrica (data: 11/08/2014): gravidez tópica, única, de 28 semanas e 6 dias (+/- 1,5 semanas).

Ultrassonografia obstétrica (data: 26/08/2014): gravidez tópica, única, de 31 semanas e 2 dias (+/- 2 semanas).

Ultrassonografia obstétrica (data: 23/09/2014): gravidez tópica, única, de 34 semanas e 5 dias (+/- 2 semanas).

Declaração de óbito da criança (06/01/2015): causas da morte = choque cardiogênico como consequência de cardiopatia congênita.

Informações obtidas após revisão de prontuário da criança no HIAS (12/09/2017):

Data da admissão: 16/10/2014

Ficha de admissão: condições ao nascer = Peso (2600g); a termo; APGAR (4/7); cianose generalizada. Admitida no HIAS com desconforto respiratório e presença de múltiplas máis-formações. Ao exame físico, Peso (2600g); Estatura (48 cm); Perímetro cefálico (33 cm); Capurro (37 semanas e 6 dias); pós-termo; presença de desconforto respiratório; largada; presença de anomalias congênicas; pulsos presentes; ausculta cardíaca = ritmo cardíaco regular, dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros; ausculta pulmonar com crepitações em base pulmonar esquerda. Apresenta diástese muscular do músculo reto abdominal; alongamento dos dedos dos pés e das mãos; implantação baixa de orelhas; polo cefálico assimétrico; fâscies atípica sindrômica; genitália aparentemente normal; extremidades bem perfundidas; preensão palmar presente. **Diagnósticos:** recém-nascido sindrômico (Charge? Edwards?); desconforto respiratório; anóxia neonatal; infecção neonatal presumida; persistência do canal arterial, comunicação interatrial (CIA) e comunicação interventricular (CIV) grandes; hipertensão pulmonar leve; prolapso retal; falha de extubação; pneumonia.

Resultados dos principais exames complementares realizados:

Ultrassonografia abdominal (23/10/2014): hepatomegalia; conteúdo espesso na vesícula, podendo representar lama biliar; presença de pequena quantidade de líquido livre na cavidade abdominal. **(27/11/2014):** sem alterações evidentes.

Ecodopplercardiograma (18/10/2014): comunicação interatrial (CIA) importante; comunicação interventricular (CIV) importante; hipertensão pulmonar discreta.

Cariótipo – banda G, resolução 400-450 bandas (31/10/2014): cariótipo do sexo feminino, sem aparentes alterações numéricas ou estruturais; 46, XX. **(19/12/2014):** laudo normal.

Cirurgia cardíaca (05/01/2015): ligadura de canal arterial persistente.

Data do óbito: 06/01/2015.

Investigação de óbito infantil (07/01/2015): recém-nascida feminina, a termo, parto cesáreo por sofrimento fetal. Apresentou dispneia ao nascer com más-formações esqueléticas. Admitida na reanimação com insuficiência respiratória. Intubada e conduzida à UTI. **Evolução clínica (7º dia de internamento hospitalar- DIH):** estável na ventilação mecânica invasiva, com dieta enteral. Ecodopplercardiograma com CIV e CIA grandes. Não tolerou extubação. Iniciou diuréticos. Ultrassonografia: agenesia de corpo caloso. Ultrassonografia abdominal: ascite leve. Sob nutrição parenteral. **13º DIH:** insuficiência renal. Anemia tratada com hemoderivados. Hemograma infeccioso. Iniciou Tazocin. Cultura de secreção (pseudomonas). Bomba diurética e sondagem vesical. **30º DIH:** piora da insuficiência respiratória aguda e sepse. Submetida à diálise peritoneal. Antibiótico terceira linha. Melhora clínica após setenta e duas horas. **42º DIH:** remoção de cateter peritoneal. Dieta com leite hipercalórico. Cariótipo normal. **75º DIH:** clínica estável, dependente de ventilação mecânica invasiva, aguardando cirurgia cardíaca. **80º DIH:** cirurgia cardíaca paliativa. Considerado instável, sob drogas vasoativas. Óbito após catorze horas. O corpo não foi encaminhado para necropsia. **Causas do óbito:** choque cardiogênico secundário a cardiopatia acianótica secundária a síndrome a esclarecer.

Discussão do caso

A família 6 trata-se do caso de um casal que gerou uma criança portadora de cardiopatia congênita complexa, com suspeita também de apresentar uma síndrome genética, porém não houve uma elucidação diagnóstica sobre o caso durante o internamento no HIAS. Ambos os genitores apresentam um histórico relevante de exposição ambiental aos agrotóxicos. O pai da criança, especificamente, retratou um histórico ocupacional de exposição aos agrotóxicos bastante significativo.

7.1.5 Casos de más-formações congênitas osteomusculares

7.1.5.1 Família 7

Data da entrevista: 03/07/2017

Observação: A família 7 corresponde a um casal que apresenta um histórico de terem gestado três crianças com más-formações congênitas, das quais todas evoluíram para óbito. Desta forma, a apresentação da família será diferente das realizadas para as famílias em que as crianças estão vivas.

Mãe das crianças

Informações gerais: AZC, sexo feminino, 38 anos, agricultora, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega apresentar algum problema de saúde e o uso de medicamentos de rotina. Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas. Nega possuir algum grau de parentesco com o pai das crianças.

História obstétrica e gestacional da mãe: engravidou 3 vezes, teve 4 partos (última gestação foi de gemelares), nega abortamentos. **História da primeira gestação:** aos 20 anos, AZC engravidou pela primeira vez. Refere que o diagnóstico da gestação aconteceu de forma tardia, em torno do quinto mês de gravidez, em agosto de 1999. Realizou acompanhamento pré-natal no PSF do Tomé (6 consultas). Apesar de ter comparecido a todas as consultas agendadas para o pré-natal e ter realizado todos os exames solicitados pela equipe de saúde (inclusive as ultrassonografias), o problema da criança não foi diagnosticado durante a gravidez (más-formações em mãos e pés). Nega intercorrências durante a gestação (sangramentos, infecções, acidentes). Nega o uso de medicamentos durante a gestação, com exceção daqueles prescritos no PSF (sulfato ferroso e ácido fólico). EMC, do sexo feminino, nasceu a termo, via cesariana, a qual foi indicada porque a criança encontrava-se em posição pélvica, no dia 03/05/2000. Após o nascimento, no hospital de Limoeiro do Norte (CE), a família foi informada pelo médico do hospital que a criança nasceu com alguns problemas de saúde, apresentou episódios de convulsões e foram detectadas más-formações nos pés e nas mãos dela. Após 7 dias de internamento hospitalar, a criança recebeu alta e retornou para o domicílio com os pais. Após 15 dias da chegada em casa, a criança apresentou um episódio de desmaio, o que motivou a família a procurar o hospital do município, a partir do qual eles foram encaminhados para o HIAS, em Fortaleza (CE). A criança permaneceu internada neste serviço durante um mês, submetida a tratamento médico e investigação diagnóstica. A família refere que a equipe do hospital em nenhum momento esclareceu aos pais do que se tratava o problema da criança, somente na primeira avaliação eles foram informados que a criança apresentava um quadro de pneumonia, precisando realizar intubação orotraqueal devido ao desencadeamento de insuficiência respiratória. Após a alta hospitalar, família refere que foram prescritos medicamentos para controlar as crises convulsivas e para o coração (não sabem informar o nome das medicações). Ao retornar ao domicílio, a criança começou a apresentar

muitas crises convulsivas (em uma frequência de 5 a 6 vezes por dia, principalmente nos momentos das refeições), que perduraram até a criança completar cinco meses de idade. Aos seis meses de idade, no dia 18/10/2000, a criança apresentou uma parada cardiorrespiratória no domicílio, evoluindo para óbito antes de a família conseguir chegar ao serviço de emergência. Não foi realizada necropsia. O laudo da declaração de óbito emitida pelo médico do hospital registrou como causa da morte somente a parada cardiorrespiratória. Nega a exposição a produtos tóxicos, inclusive aos agrotóxicos, durante a primeira gestação. Apesar de naquele período residir na comunidade de Macacos, região que atualmente é rodeada por plantações nas quais se pulveriza agrotóxicos, refere que naquele tempo a quantidade de plantações era bem inferior. **História da segunda gestação:** aos 21 anos de idade, AZC engravidou pela segunda vez. O diagnóstico da gestação aconteceu em janeiro do ano de 2001. Realizou acompanhamento pré-natal no PSF do Tomé (10 consultas). Apesar de ter comparecido a todas as consultas agendadas para o pré-natal e ter realizado todos os exames solicitados pela equipe de saúde (inclusive as ultrassonografias), o problema da criança não foi diagnosticado durante a gravidez (má-formações em mãos e pés). Nega intercorrências durante a gestação (sangramentos, infecções, acidentes). Nega o uso de medicamentos durante a gestação, com exceção daqueles prescritos no PSF (sulfato ferroso e ácido fólico). MSC, do sexo feminino, nasceu a termo, via vaginal, em boas condições vitais, no dia 04/11/2001, no hospital do município de Russas (CE). Após o nascimento, foi constatado que a criança apresentava uma má-formação congênita em uma das mãos e as fontanelas estavam fechadas (microcefalia?). Até os dois meses de idade, MSC não apresentou nenhum problema grave de saúde, no entanto, a família informou que ela não conseguia aumentar de peso, mesmo a mãe alimentando com leite materno. Nesse período, os pais começaram a perceber que a criança apresentava alguns “tremores” no corpo que lembravam as crises convulsivas manifestadas pela primeira filha do casal, resolveram, então, levá-la para avaliação médica. O médico informou que a criança apresentava algum problema, pois havia nascido com as fontanelas fechadas, no entanto, o mesmo não solicitou nenhum exame complementar e não encaminhou a criança para nenhum atendimento especializado. Quando MSC possuía um pouco acima de dois meses de idade, apresentou um episódio sugestivo de parada cardiorrespiratória após uma mamada, a família procurou o hospital de Quixeré (CE), de onde foi encaminhada para o HIAS, em Fortaleza (CE). Ao chegar neste hospital, a criança foi internada na UTI, onde permaneceu durante dois meses e cinco dias. A família relata que, novamente, a equipe do hospital não esclareceu aos pais os problemas de saúde apresentados pela criança. No dia 20/03/2002, MSC foi a óbito. A mãe refere que na ocasião em que foi comunicada sobre o

óbito da criança, informaram a ela que a filha apresentava muitos problemas, entre eles pneumonia e uma alteração no coração, não especificada. O casal relata também que, durante o período que MSC permaneceu internada no HIAS, eles compareceram a uma consulta com uma ginecologista no mesmo hospital, com o intuito de investigar a causa da recorrência de más-formações nas gestações. Ambos os pais realizaram coleta de sangue para análise, no entanto referem que não receberam os resultados. A ginecologista informou ao casal que eles não poderiam ter filhas mulheres, pois todas nasceriam com algum problema. Aconselhou, então, a família a adotar uma criança. **História da terceira gestação:** o casal havia decidido adotar uma criança e a AZC começou a fazer uso de um anticoncepcional via oral (Microvlar), no entanto, em determinado mês, ao realizar uma troca de ACO (passou a tomar o Ciclo 21), acabou engravidando novamente, aos 24 anos de idade. Como não sabia que estava grávida, permaneceu todo o primeiro trimestre em uso do anticoncepcional. Após começar a apresentar sintomas de náuseas, suspendeu o uso do ACO, e, no mês de março do ano de 2004, realizou uma ultrassonografia que diagnosticou a terceira gestação (encontrava-se com aproximadamente quatro meses de idade gestacional). Ao realizar a segunda ultrassonografia obstétrica, com aproximadamente 25 semanas de gestação, recebeu a notícia que se tratava de uma gestação gemelar dizigótica. Realizou o acompanhamento pré-natal no PSF do Tomé e no hospital de Limoeiro do Norte (CE), pois, na ocasião, não estava havendo atendimento médico no posto. Até o quinto mês de gestação, não houve intercorrências, no entanto, por volta do sexto mês de gravidez, AZC começou a apresentar elevação dos níveis pressóricos. Após consulta com profissional médico especializado, iniciou tratamento com anti-hipertensivo (Captopril). O casal relata que houve muita dificuldade para controlar os níveis pressóricos, além disso, AZC evoluiu com presença de edema. Quando ela apresentava em torno de 8 meses e quinze dias de idade gestacional, começou a apresentar sinais de iminência de eclampsia (tontura e escotomas visuais). Ao chegar no hospital de Quixeré (CE), apresentava pico hipertensivo, sendo então transferida para o hospital de Limoeiro do Norte (CE), onde permaneceu internada para controle da pressão arterial, com quadro de pré-eclampsia. Após três dias de internamento, houve controle dos níveis pressóricos de AZC, sendo então encaminhada para a realização da cirurgia cesariana. No momento do parto, entretanto, apresentou novamente aumento dos níveis pressóricos, o que culminou em um quadro de eclampsia. A menina nasceu em boas condições vitais, o menino, entretanto, apresentou um problema respiratório, sendo internado na incubadora. O parto ocorreu no dia 09/11/2004. Na madrugada após o nascimento, o menino foi encaminhado para o Hospital César Cals (HCC), em Fortaleza (CE), após apresentar um episódio de parada

cardiorrespiratória. A menina, porém, recebeu alta hospitalar com a mãe, dois dias após o nascimento, sem apresentar nenhum problema de saúde. A criança do sexo masculino, BIC, apresentava quadro de más-formações em mãos e pés, e, após vinte dias de internamento no HCC, começou a manifestar os mesmos problemas que as filhas anteriores do casal tiveram (convulsões e paradas cardiorrespiratórias). Após a realização dos exames no hospital, a família foi informada que a criança estava apresentando esses problemas porque haveria uma diferença de quinze dias entre as idades dele e da irmã, enquanto ela já estava madura para o nascimento (3,2 kg e 52 cm), ele ainda encontrava-se pré-termo (1,9 kg e 49 cm). Além disso, o problema apresentado pela mãe no momento do parto (eclampsia) poderia ter afetado também a criança. O casal informa que, após a AZC realizar alguns exames no HCC, eles foram informados que ela apresentava um problema (o casal não soube especificar qual era), devido a isso, se ela engravidasse novamente, haveria um grande risco de as gestações serem múltiplas, portanto, era aconselhável que a AZC realizasse o procedimento de laqueadura tubária (realizado no mês de janeiro do ano de 2007).

História familiar de más-formações congênicas: não há casos de más-formações congênicas na família, somente de gestações gemelares.

História de exposição da criança aos agrotóxicos durante a gestação: apesar de nos períodos das duas primeiras gestações os genitores referirem que ainda não existiam muitas empresas de fruticultura instaladas na região, o pai das crianças encontrava-se empregado na empresa Delmonte, na qual apresentava contato direto com os agrotóxicos. Na terceira gestação, entretanto, as empresas do agronegócio já haviam se instalado nos arredores da comunidade de Macacos.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: AZC mora, desde o nascimento, na comunidade de Macacos, em Limoeiro do Norte (CE). Refere que as empresas de fruticultura, que utilizam agrotóxicos, começaram a se instalar nos arredores da comunidade a partir do ano de 2003. Refere que as plantações cultivadas pelas famílias da comunidade não eram pulverizadas por agrotóxicos. Relata que as empresas instaladas nos arredores da comunidade utilizam um grande volume de agrotóxicos, e, até alguns anos atrás, realizavam a pulverização aérea de agrotóxicos. Refere que a comunidade detecta a aplicação desses produtos por meio do odor intenso que chega aos domicílios, o que ocasionava, em algumas situações, quadro de mal-estar geral, cefaleia, náuseas e vômitos nos moradores da comunidade, principalmente nas crianças, episódios que motivavam a procura por atendimento hospitalar.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: AZC trabalha como agricultora desde a idade de 18 anos, em cultivo familiar (milho, feijão, sorgo). Nega fazer uso de agrotóxicos nas plantações cultivadas por ela.

Pai das crianças

Informações gerais: ESS, sexo masculino, 38 anos, vigilante noturno em um posto de saúde, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega tabagismo e etilismo. Nega o uso de substâncias ilícitas. Refere ser portador de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e fazer uso de medicação anti-hipertensiva.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: ESS mora, desde o nascimento, na comunidade de Macacos, em Limoeiro do Norte (CE). Refere que havia cultivo familiar (milho, feijão) no domicílio que residia antes do casamento, no entanto não se utilizava agrotóxicos nas plantações.

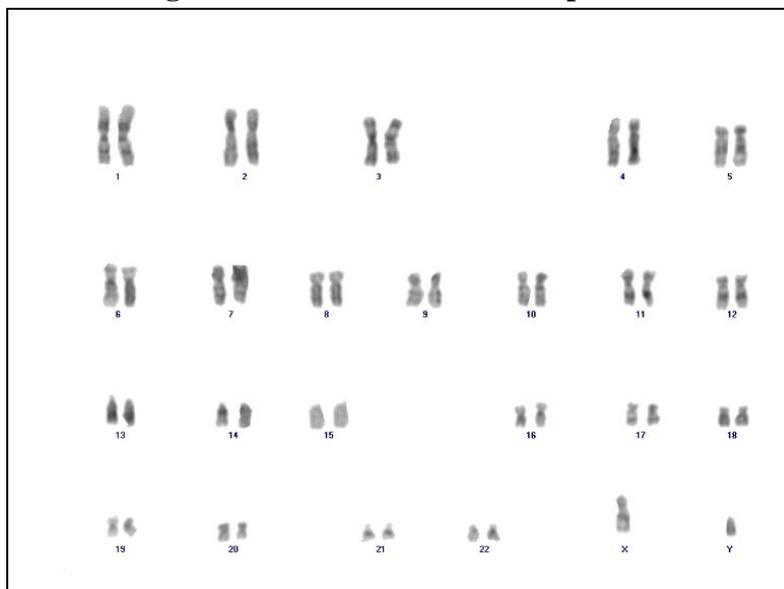
Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: começou a trabalhar com aproximadamente doze anos de idade em cultivo familiar. Aos vinte anos de idade, no ano 2000, empregou-se em uma empresa do agronegócio da região (Delmonte), onde permaneceu durante dezesseis anos (dez anos trabalhando no campo e seis na empacotadeira, inicialmente como tratorista e posteriormente como fiscal), até o ano de 2016. Relata que durante todas as funções que exerceu na empresa, sempre esteve em contato com os agrotóxicos (direta ou indiretamente). Em determinadas funções que exerceu, era responsável pela aplicação dos agrotóxicos nas plantações. Não soube informar os nomes dos produtos químicos aos quais estava exposto, no entanto relatou que os mesmos possuíam enxofre. Refere que no início do trabalho na empresa, apresentava com frequência quadro de mal-estar quando entrava em contato com os agrotóxicos. Em 2007, começou a apresentar quadro de edema intenso em membros superiores e inferiores. Ao realizar exames laboratoriais, foi constatada a presença de plaquetopenia (3.500 plaquetas/ μ L). Após consulta médica, fez tratamento medicamentoso e foi afastado das suas atividades de trabalho. Relata ter realizado exame laboratorial para investigar se o problema teria relação com a exposição aos agrotóxicos, os quais foram enviados para outro estado, no entanto, não obteve retorno a respeito do resultado deste exame. Posteriormente, com vinte dias de afastamento do trabalho e após a elevação dos níveis plaquetários, retornou para as suas atividades laborativas. Solicitou desligamento da empresa no ano de 2016 devido ao elevado nível de desgaste no emprego, desencadeado pelo excesso de cobranças impostas pela empresa.

Exames complementares relevantes para o caso: a família não possui documentos médicos dos períodos gestacionais. Realizamos uma tentativa de resgate dos

prontuários das crianças internadas no HIAS, no entanto, após busca exaustiva deles, os mesmos não foram encontrados nos arquivos do hospital.

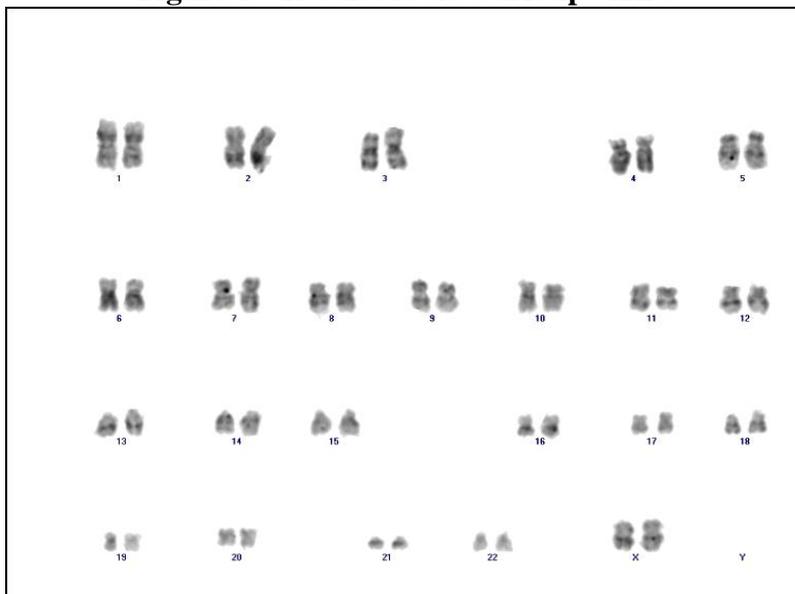
Resultado dos Cariótipos realizado na pesquisa de campo (12/07/2017):

Figura 4 - Resultado do Cariótipo ESS



Pai das crianças (ESS) - Laudo: 46, XY

Figura 5 - Resultado do Cariótipo AZC



Mãe das crianças (AZC) - Laudo: 46, XX

Discussão sobre o caso

A família 7 trata-se de um casal que gerou três crianças com más-formações congênicas, no entanto, como os casos ocorreram há bastante tempo, tivemos dificuldades de coletar algumas informações mais detalhadas, pois os genitores não lembravam de alguns dados e também não foi possível realizar as revisões dos prontuários das crianças, conforme relatamos anteriormente. Por isso, ainda não elucidamos os diagnósticos, e, conseqüentemente, as causas dos agravos apresentados pelas crianças.

Ambos os genitores apresentam um histórico relevante de exposição ambiental aos agrotóxicos e o pai das crianças nos informou uma exposição ocupacional aos agrotóxicos muito intensa. Elegemos o casal da família 7 para realização das análises de cariótipos, devido ao fator de que as crianças portadoras de más-formações congênicas apresentarem também alguma síndrome genética associada. Os laudos de ambos os genitores, entretanto, foram normais, conforme apresentamos anteriormente.

7.1.5.2 Família 8

Data da entrevista: 04/07/2017

Criança

Informações gerais: ECS, sexo masculino, 2 anos e 7 meses, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE).

História obstétrica e gestacional da mãe: engravidou uma vez, teve um parto (cesariano), não teve nenhum abortamento. O diagnóstico da gravidez de ECS aconteceu quando a mãe tinha dezessete anos de idade. Realizou o pré-natal no PSF do Tomé, sete consultas. Apesar de ter comparecido a todas as consultas de pré-natal, ter realizado os exames recomendados (inclusive três ultrassonografias), o grave problema de saúde da criança não foi detectado pela equipe do PSF (focomelia). Durante a gestação, apresentou dois episódios de sangramento no primeiro trimestre, nega outras intercorrências, inclusive infecções. Relata o uso de medicamentos analgésicos durante a gestação (paracetamol e dipirona), pois apresentava muitos episódios de cefaleia. Fez uso também dos medicamentos prescritos no posto de saúde (sulfato ferroso e ácido fólico). Nega o uso de medicamentos desconhecidos por ela durante a gravidez (inclusive para alívio da cefaleia). Nega que no domicílio ou na vizinhança houvesse algum paciente em tratamento para hanseníase ou em uso de Talidomida. Refere também que desconhece a Talidomida e nega já ter feito uso dela. Mãe da criança não fez uso de anticoncepcionais hormonais até o nascimento do filho. ECS

nasceu no dia 14/11/2014, parto cesariano, a termo (42 semanas). A indicação de parto cesariano foi devido ao fato de a criança estar em posição pélvica em ultrassonografia realizada após a chegada da mãe ao hospital. Após o nascimento de ECS, a criança não foi colocada em contato com a mãe, pois precisou receber suporte ventilatório imediato.

História do problema de saúde atual (má-formação congênita- focomelia):

Após o parto, a equipe do hospital de Limoeiro do Norte (CE) informou à mãe sobre o problema de saúde da criança (má-formações nos membros superiores e inferiores- focomelia) e que, devido ao quadro de insuficiência respiratória, ECS precisava ser transferido para o HIAS, em Fortaleza (CE). Ao chegar ao HIAS, a criança se submeteu a diversos exames e investigações, por meio dos quais se constatou também a presença de hidrocefalia e hidrocele. Após dezesseis dias de internamento hospitalar, ECS recebeu alta e retornou para a comunidade de Tomé. Atualmente realiza acompanhamento periódico no HIAS, a mãe refere, no entanto, que não compareceu às últimas consultas agendadas.

História patológica pregressa: mãe refere que a criança apresenta um quadro

crônico de constipação intestinal. Houve regressão dos achados de hidrocefalia e hidrocele. Nega outras co-morbidades e o uso de medicamentos de rotina.

História nutricional: aleitamento materno até os seis meses de idade. Após esse

período, a alimentação da criança passou a ser baseada em leite de vaca, sopas e frutas.

História familiar de má-formação congênita: mãe nega outros casos de má-

formações congênitas na família.

História do desenvolvimento neuropsicomotor da criança: sentou com seis

meses e começou a andar com oito meses. Pronunciou as primeiras palavras com 8 meses.

Estado de saúde atual da criança: bom estado de saúde.

História de exposição da criança aos agrotóxicos durante e após a gestação:

no período anterior à gestação e durante toda a gravidez, a mãe refere que morava na comunidade de Tomé, em região cercada por plantações de banana (uma delas bem próxima à moradia da família, a aproximadamente 50 metros de distância), onde se pulverizava agrotóxicos, inclusive por meio de pulverização aérea. Refere que no início da gestação, apresentou alguns sintomas sugestivos de intoxicação por agrotóxicos, desencadeados após a aplicação dos produtos nas plantações circunvizinhas ao seu domicílio. Em um desses episódios, quando estava com aproximadamente três meses de gestação, o quadro de intoxicação foi tão intenso que a motivou a procurar atendimento hospitalar. Durante a gravidez, também se expôs aos agrotóxicos pulverizados pela secretaria de saúde para

controle das arboviroses (por meio do carro de “fumacê”). Não soube informar o nome dos agrotóxicos aos quais foi exposta durante a gestação.

Dados relevantes no exame físico da criança: focomelia acometendo membros superiores e inferiores (antebraços e pernas), do tipo simétrica.

Mãe da criança

Informações gerais: MSS, sexo feminino, 20 anos, desempregada, natural e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Nega a existência atual ou pregressa de problemas de saúde, assim como o uso de medicamentos de rotina, com exceção do anticoncepcional injetável (que iniciou após o nascimento do filho). Nega tabagismo, etilismo e o uso de substâncias ilícitas. Não possui nenhum grau de parentesco com o pai da criança.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: MSS morou em Sucupira, comunidade localizada na Chapada do Apodi (CE), do nascimento até a idade de oito anos. Refere que, nesta primeira moradia, não havia plantação no domicílio da família e também nega a existência de plantações próximas à sua casa em que houvesse utilização de agrotóxicos. Posteriormente, se mudou com a família para a comunidade de Tomé, região cercada por plantações nas quais acontece pulverização de agrotóxicos, onde viveu até o final do ano de 2016, quando se mudou para a cidade de Limoeiro do Norte (CE), com o filho. Refere que, após a mudança da família para a comunidade de Tomé, o seu pai começou a trabalhar em empresas de fruticultura da região, onde entrava em contato direto com os agrotóxicos, o que o levou a apresentar problemas graves de saúde.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: MSS relata que, aos 13 anos, trabalhou em uma empresa de fruticultura da região (durante sete meses), na qual eram pulverizados agrotóxicos, entretanto, refere que a função exercida por ela não a colocava em contato direto com os agrotóxicos. Não soube informar o nome dos produtos químicos utilizados por essa empresa. Depois do desligamento deste emprego, relata não ter trabalhado em outros locais.

Pai da criança

Informações gerais: AJV, sexo masculino, 35 anos, desempregado, natural de Quixeré (CE) e procedente de Limoeiro do Norte (CE). Refere tabagismo e etilismo. Nega o uso de substâncias ilícitas. Nega co-morbidades e o uso de medicamentos de rotina. Relata que possui uma filha oriunda do seu primeiro casamento, a qual não apresenta nenhum problema de saúde. Refere, no entanto, que apesar de ele e a mãe da menina não terem utilizado nenhum método contraceptivo durante o casamento, a primeira filha do casal só foi concebida após 9 anos de união. No seu segundo casamento, com a mãe de ECS, também

refere que, apesar de o casal não utilizar nenhum método contraceptivo, MSS engravidou somente após 4 anos de união.

Informações sobre os locais de moradia e a exposição aos agrotóxicos: AJV mora na comunidade de Tomé, região cercada por plantações do agronegócio, desde a infância.

Informações sobre os locais de trabalho e a exposição aos agrotóxicos: AJV começou a trabalhar com a idade de 14 anos, na maior parte do tempo, em empresas de fruticultura irrigada da região da Chapada do Apodi (CE). Na primeira empresa em que trabalhou, refere que aplicava agrotóxicos, por meio de bomba costal, relatou a utilização dos seguintes produtos químicos neste período: o agrotóxico Gramoxone e o adubo ureia. Desde essa época até alguns meses atrás, trabalhou a maior parte do tempo em empresas de fruticultura, sempre com algum nível de contato com os agrotóxicos (direto ou indireto). O último emprego que teve foi em uma grande empresa de fruticultura da região (WG), entre o mês de abril do ano de 2014 e início do ano de 2017, ocupando a função de irrigador. Relata que, apesar de não ter trabalhado em contato direto com os agrotóxicos neste último emprego, apresentava um contato indireto com essas substâncias.

Exames complementares relevantes para o caso:

Sorologias da mãe para sífilis, hepatites B e C, HIV (data: 14/05/2014): não reagentes.

Ultrassonografia obstétrica (29/05/2014): gestação tópica, única, no curso de 12 semanas e 5 dias de evolução.

Ultrassonografia obstétrica (17/07/2014): gestação tópica, única, no curso de 19 e 4/7 semanas (+/- 1 semana de evolução). Observação: genitália feminina.

Ultrassonografia obstétrica (26/09/2014): gestação tópica, única, no curso de 29 e 3/7 semanas (+/- 1 semana de evolução). Observação: genitália masculina.

Informações obtidas após revisão de prontuário da criança no HIAS (12/09/2017):

Data da admissão: 20/11/2014

Ficha de admissão: recém-nascido com má-formação congênita e desconforto respiratório precoce, transferido de Limoeiro do Norte (CE) sob hood. Evoluiu com certa melhora do desconforto respiratório e com má aceitação de dieta mesmo com sonda orogástrica. No momento, apresenta desconforto respiratório moderado e icterícia zona III de Kramer. Ao exame físico: ausência de antebraços bilateralmente, em braço presença de “pequeno dedo” (sem falange) / ausência de pés, tíbias e fíbulas bilateralmente. Genitália:

testículos tópicos, micropênis (?). Cabeça e pescoço: fontanelas normotensas, assimetria de orelhas, cavalgamento de suturas.

Parecer da endocrinologia (01/12/2014): parecer devido a micropênis? Ao exame: pênis +/- 2,3 cm; testículos palpáveis em bolsa. Conduta: testosterona, DHT, LH, FSH (**observação: resultados dos exames não encontrados no prontuário da criança**).

Resultados dos principais exames complementares realizados:

Ecodopplercardiograma (29/11/2014): forame oval pérvio.

Tomografia computadorizada de crânio (01/12/2014): leve hidrocefalia, persistência de pequeno cavum do septo pelúcido, moderada ampliação assimétrica do ventrículo lateral esquerdo, parênquima encefálico com morfologia, contornos e valores de atenuação normais, sem desvios.

Ultrassonografia da bolsa escrotal (04/12/2014): hidrocele à esquerda.

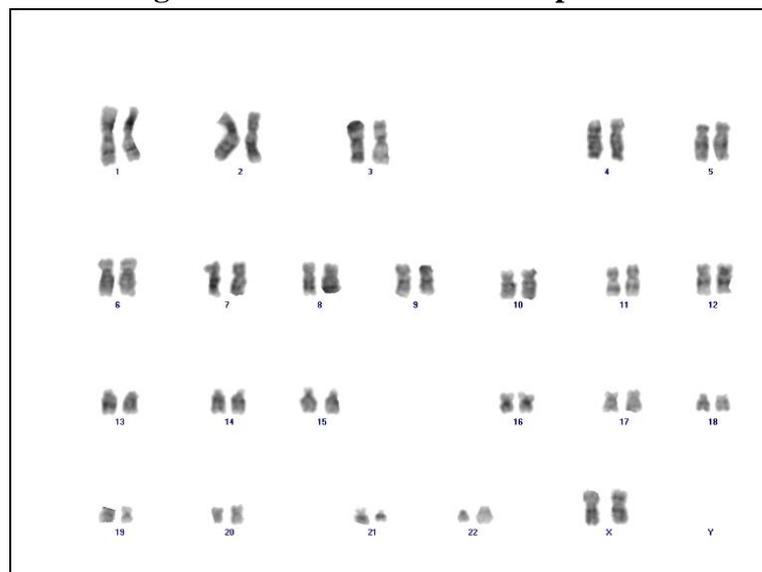
Consultas ambulatoriais de cirurgia (30/01/2015 e 08/05/2015): presença de cisto de cordão à esquerda, sem espessamento. Conduta: acompanhamento (retorno com seis meses).

Última avaliação de Follow-up (08/05/2015): desenvolvimento neuropsicomotor normal para a doença.

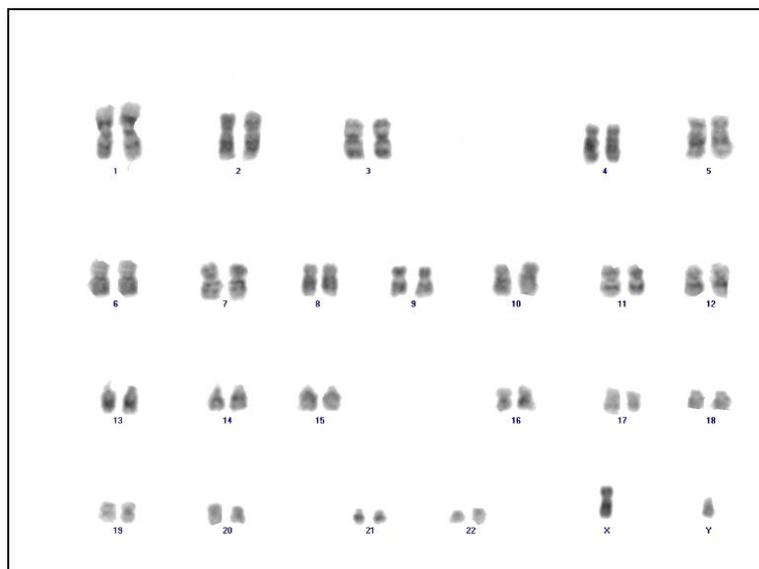
Parecer da genética solicitado durante o internamento hospitalar da criança, porém sem registros dessa avaliação ou de consultas ambulatoriais dessa especialidade.

Resultado dos Cariótipos realizados na pesquisa de campo (12/07/2017):

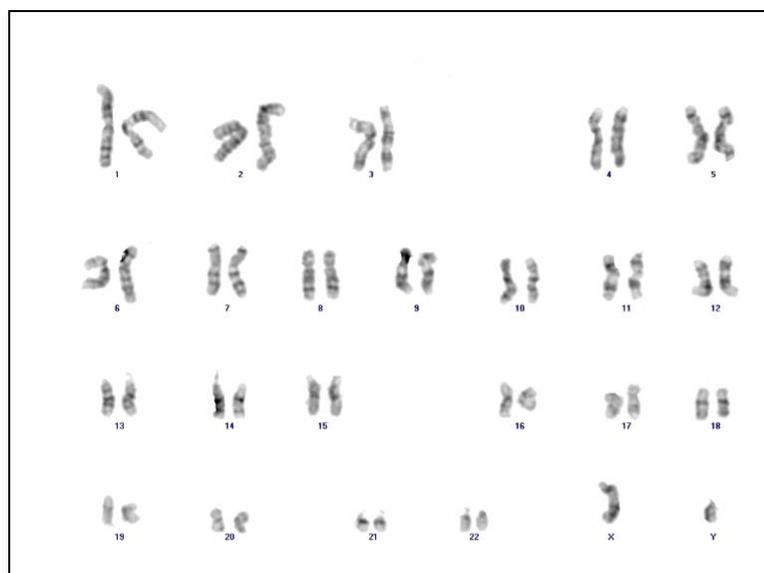
Figura 6 - Resultado do Cariótipo AJV



Pai da criança (AJV) - Laudo: 46, XY

Figura 7 - Resultado do Cariótipo MSS

Mãe da criança (MSS) - Laudo: 46, XX

Figura 8 - Resultado do Cariótipo ECS

Criança (ECS) - Laudo: 46, XY

Discussão sobre o caso

A família 8 trata-se do caso de uma criança que apresenta um defeito de redução de membros (DRM), do tipo focomelia. No mundo todo, este defeito tem sido associado, desde o desastre na década de 1960, ao uso da Talidomida. Apesar de a utilização dessa substância, no Brasil, atualmente, possuir o seu uso bastante restrito e destinado a agravos

específicos (eritema nodoso da hanseníase, lúpus eritematoso sistêmico, reação enxerto *versus* hospedeiro, doenças relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida – Aids e alguns tipos de câncer), ainda é possível registrar o nascimento de crianças com quadros típicos de DRM induzidos pelo uso materno durante a gestação de Talidomida (VIANNA, 2008). Assim, apesar de a genitora da família 8 ter negado o uso de Talidomida durante a gestação, como o quadro apresentado pela criança é muito semelhante àqueles que foram documentados como comprovadamente relacionados ao uso de Talidomida, essa hipótese não pode ser completamente descartada, merecendo uma investigação mais detalhada sobre essa questão.

Os achados apresentados por ECS, entretanto, corroboram o diagnóstico de DRM, do tipo focomelia, desencadeada por um agente teratogênico. Após minuciosa investigação sobre a exposição ambiental da sua mãe a diversas substâncias possivelmente teratogênicas, as únicas que foram referidas pela genitora, inclusive com registros de exposição no primeiro trimestre da gravidez, foram os agrotóxicos, por meio de produtos utilizados na pulverização das plantações nos arredores do domicílio e produtos pulverizados por veículo automotor para controle de arboviroses pela secretaria municipal de saúde. É importante registrar que a janela de tempo para que o teratígeno ocasione alterações similares àquelas apresentadas por ECS é bastante curta, aproximadamente do 34º ao 50º dia após a última menstruação, ou de 20 a 26 dias após a fertilização (NEWMAN, 1986).

Devido ao fato de muitos DRM estarem associados a outras anomalias congênitas (12 a 33% dos casos), entre elas alterações cromossômicas, como a trissomia dos cromossomos 13 e 18 (ROSANO et al., 2000), consideramos importante realizar a análise dos cariótipos de todos os membros familiares, os quais tiveram como resultados laudos normais, conforme apresentamos anteriormente, enfraquecendo a hipótese de uma causa genética que justifique o caso.

Em relação aos demais membros da família, precisamos discutir a hipótese de alteração da fertilidade aventada para AJV, pois, de acordo com o histórico apresentado por ele, durante as suas duas uniões matrimoniais, apresentou dificuldades para engravidar as companheiras, mesmo sem os casais utilizarem nenhum tipo de método contraceptivo (9 anos no primeiro casamento e 4 anos no segundo). São muitos os estudos científicos que estabelecem relações entre exposição ocupacional ou ambiental aos agrotóxicos e o surgimento de alterações da fertilidade, entre elas: infertilidade (BASTOS, 2013; ARBUCKLE, 2001; PANT, 2007; GREENLEE, 2003; UPSON, 2013; SANIN, 2009; SMITH, 1997; COHN, 2003; CHEVRIER, 2013) e comprometimento da qualidade do sêmen (SWAN, 2003; ANECK-HAHN, 2007; CELIK-OZENCI, 2012; DE FLEURIAN, 2009; PERRY, 2007;

2011; JI et al, 2011; RECIO-VEJA, 2008; KHAN, 2010; MEEKER JD et al., 2008; MESSAROS, 2009; MIRANDA-CONTRERAS, 2013; XIA et al., 2008; YUCRA, 2008).

7.1.6 Discussão sobre os casos de más-formações congênicas

7.1.6.1 Más-formações congênicas

Corradini et al. (2004) definem as más-formações congênicas como:

[...] defeitos na forma, na estrutura e na função, presentes antes do nascimento em órgãos ou células ou componentes celulares, surgidos em qualquer fase do desenvolvimento, identificáveis logo ao nascer ou mesmo muito tempo depois e que levam a dano persistente e irreversível de funcionamento ou da aceitação social (p. 280).

Há diversas classificações propostas para categorizar as várias modalidades de más-formações congênicas, a maioria delas leva em consideração a morfologia dos órgãos comprometidos, entre elas destacamos a que divide as más-formações em três classes: **morfo-displasias** (agenesias ou ausência de um órgão; desenvolvimento incompleto ou hipoplasia; falta de fusão, como no lábio leporino; falta de divisão, como na sindactilia; distúrbio de migração, como má rotação intestinal; desenvolvimento anárquico, como polidactilia; persistência de estruturas transitórias, como canal arterial e divertículo de Meckel); **quimio-displasias** (doenças do metabolismo; deficiências imunitárias; distúrbios de coagulação; hemoglobinopatias) e **histo-displasias** (malformações teciduais de ossos; malformações teciduais de músculos; malformações teciduais de cartilagens) (CORRADINI et al., 2004).

A incidência das más-formações congênicas é muito difícil de ser determinada, pois ela possui uma variação significativa a depender das características populacionais de onde são realizados os estudos e das metodologias empregadas para realizá-los, por isso, essa incidência pode oscilar de 0,15 a 8%. Constata-se, entretanto, que está havendo um aumento considerável no diagnóstico de más-formações congênicas, nos últimos anos, em diversos locais do mundo. Embora muitos pesquisadores afirmem que o aperfeiçoamento das técnicas diagnósticas possam explicar em parte uma elevação no número de crianças que recebem esse diagnóstico, há também um reconhecimento de que a complexidade envolvida na etiologia desses agravos ainda está distante de ser desvelada (CORRADINI et al., 2004).

Pesquisas realizadas pelo Estudo Colaborativo Latino-Americano de Más-formações Congênicas (ECLAMC) produziram taxas relativas a dez diagnósticos de más-

formações congênitas. Na primeira etapa do estudo, na qual se avaliou 740.139 recém-nascidos vivos em 64 hospitais localizados na Argentina, Brasil, Chile, Equador, Peru, Uruguai e Venezuela, entre os anos 1967 e 1979, foi constatado o nascimento de 16.790 crianças com más-formações (2,3%). Na segunda etapa do estudo, entre os anos 1980 e 1981, houve inclusão da Bolívia na pesquisa e avaliaram-se também os natimortos, registrando-se o nascimento de 2,7% de más-formações entre os nascidos vivos e 4,5% entre os natimortos (CORRADINI et al., 2004).

A definição dos fatores que desencadeiam as más-formações congênitas representa um grande desafio, desta forma, estima-se que em torno de 50 a 60% dos casos essa elucidação não se torna possível. Corradini et al. (2004) sugerem que, para que haja um maior esclarecimento a respeito da etiologia desses agravos, é necessária a realização de estudos prospectivos e multicêntricos, em que sejam criteriosamente registradas as seguintes informações:

[...] a evolução da gestação, as condições sócio-econômicas da mãe, seus abortos, natimortos, prematuros, suas doenças anteriores e no decorrer da gestação, a hereditariedade, o uso de drogas e medicamentos, com a época da gestação em que foram usados, e o estudo dos efeitos desses produtos em várias espécies animais, as condições do meio ambiente, a profissão etc. (p. 283).

As causas já relacionadas ao desencadeamento de más-formações congênitas podem estar vinculadas a fatores hereditários (genéticos) ou associadas a condições ambientais. Em relação às causas genéticas, elas podem ser classificadas em “alterações cromossômicas (as anomalias numéricas, as modificações estruturais e o mosaísmo), alterações genéticas (mono ou poligênicas) e associações de tendências hereditárias com fatores não gênicos indefinidos” (CORRADINI et al., 2004, p. 283). Enquanto as causas genéticas, muitas vezes, são mais fáceis de serem detectadas, nas causas ambientais, por outro lado, em geral se desconhecem os mecanismos de ação envolvidos na fisiopatologia dos agravos, o que aumenta a dificuldade para o estabelecimento de relações causais. Dentre os fatores ambientais potencialmente relacionados ao desencadeamento de más-formações congênitas, são elencados: infecções do feto (especialmente as virais); doenças maternas (como diabetes e hipotireoidismo); irradiações (como os raios X); produtos químicos (como os fármacos, as drogas de abuso, o alcoolismo, o tabagismo, os poluentes do ar, água, alimentos com agrotóxicos, dioxina, chumbo, mercúrio etc.); medicamentos; causas físicas ou mecânicas (CORRADINI et al., 2004). Os autores destacam, também, que existe uma grande possibilidade de haver uma combinação de um ou mais desses fatores na etiologia das más-formações congênitas. Comumente, três parâmetros combinam-se para determinar o processo

de teratogênese, são eles “**o genótipo, o estágio do desenvolvimento quando da agressão pelo agente e certas relações entre o embrião e o organismo materno**” (CORRADINI et al., 2004, p. 284).

Kalter e Warkany (1983), ao sistematizarem as principais causas de má-formações, atribuíram 60% delas a uma etiologia indefinida; a associação entre fatores hereditários e fatores indefinidos foi responsável por 20% das causas; 7,5% delas foram atribuídas a mutações monogênicas; 6% às anomalias cromossômicas e 3,5% oriundas das doenças maternas (2% decorrentes de infecções maternas e 1% da exposição a drogas, medicamentosas ou não).

É importante lembrar que a fase da embriogênese corresponde a um período muito delicado do desenvolvimento humano. Os efeitos nocivos de algumas substâncias, inclusive, podem anteceder essa fase, pois já é reconhecido que alguns fatores são capazes de desencadear gametopatias (como irradiações, substâncias mutagênicas, vírus e envelhecimento de espermatozoides e óvulos). Após o processo de fecundação e antes da implantação no útero (nidação), o embrião ainda não é capaz de desenvolver deformidades, pois qualquer agressão promovida por substâncias químicas pode ocasionar a morte dele. As deformidades começam a se desenvolver somente em um período posterior, quando se iniciam os processos de diferenciação celular, de forma a possibilitar que determinadas células sejam afetadas seletivamente. Estima-se que na espécie humana o período propício à teratogênese se inicia em torno do 15º dia após a fecundação e se estende até o final do terceiro mês de gestação. O conhecimento a respeito dos mecanismos envolvidos com a teratogênese ainda está muito distante de ser elucidado, apesar da existência de alguns estudos recentes que se debruçam sobre alterações imunológicas e alterações enzimáticas nas células dos tecidos em desenvolvimento (CORRADINI et al., 2004).

Assim, no início de todo acompanhamento pré-natal, é necessário que a equipe de saúde esteja atenta aos fatores de risco relacionados às má-formações congênitas e realize uma anamnese direcionada e essas dimensões. Corradini et al. (2004) elencam como sendo os principais fatores de risco para má-formações congênitas: **doença materna; idade materna avançada; antecedentes maternos pessoais, obstétricos e familiares de má-formações; alterações da gestação atual; casamento consanguíneo e o uso de drogas (lícitas, ilícitas ou ainda a exposição a agentes teratogênicos.** Além da coleta de uma história clínica que aborde os fatores de risco mencionados, preconiza-se também a realização da ultra-sonografia morfológica como rastreio de rotina para esses agravos, pois somente em torno de 10 a 15%

das más-formações congêntas são identificadas considerando-se apenas os itens acima (CORRADINI et al., 2004).

7.1.6.2 As relações entre más-formações congêntas e exposição aos agrotóxicos

Em relação à etiologia de caráter ambiental, em especial a associação entre a exposição aos agrotóxicos e o desencadeamento de más-formações congêntas, a literatura científica apresenta uma vasta quantidade de estudos que se debruçaram sobre essa vertente, a respeito dos quais discorreremos adiante.

Estudo epidemiológico do tipo caso-controle, realizado na África do Sul por Heeren, Tyler e Mandeya (2003), entre os anos 2000 e 2001, com o intuito de avaliar a associação entre mães expostas aos agrotóxicos e o nascimento de crianças com más-formações congêntas, evidenciou que os bebês nascidos com defeitos eram 7 vezes mais susceptíveis de terem nascido de mulheres expostas aos agrotóxicos nos jardins e nos campos, em relação às mulheres que negaram a exposição aos agrotóxicos (Odds Ratio 7,18, 95% CI 3,99, 13,25). Além disso, esse mesmo estudo demonstrou que esses bebês que nasceram com defeitos tiveram uma probabilidade 2 vezes maior de terem nascido de mulheres que relataram estar envolvidas na imersão de agrotóxicos em animais para prevenir carrapatos (OR 1,92, IC 95% 1,15, 3,14) e 6,5 vezes mais chances de nascerem de mulheres que utilizavam recipientes de plástico para buscar água (OR 6,5, IC 95% 2,2, 27,9), sendo que foi verificado a contaminação de muitos desses recipientes com agrotóxicos, devido ao fato de eles serem comumente reaproveitados (OR CI 1,06, 3,31 1,87, 95%).

Outra pesquisa, realizada no Chile, do tipo caso-controle prospectivo, a qual analisou a associação entre a exposição dos progenitores aos agrotóxicos e a incidência de más-formações congêntas, mostrou como resultado uma associação entre más-formações congêntas e uma história positiva de exposição materna aos agrotóxicos (ROJAS; BAZZARA; OJEDA, 2000).

Estudo realizado na Dinamarca, para avaliar a associação entre a exposição ocupacional materna aos agrotóxicos em estufas e o desencadeamento de efeitos negativos sobre o sistema reprodutivo dos filhos homens dessas trabalhadoras, evidenciou que a prevalência de criptorquidia, aos três meses de idade foi de 6,2% de 95% (IC), 3,0-12,4], prevalência significativamente maior do que nos meninos dinamarqueses nascidos na região de Copenhague (1,9%; 95% IC, 1,2-3,0), analisados com o mesmo procedimento (ANDERSEN et al., 2008).

Ainda sobre a etiologia da criptorquidia, estudo epidemiológico do tipo caso-controle, realizado na cidade de Rotterdam (Holanda), com o objetivo de identificar fatores de risco para criptorquidia e hipospádia, mostrou como resultado a associação entre a exposição paterna aos agrotóxicos e a ocorrência de criptorquidia [odds ratio (OR) = 3,8; intervalo de confiança de 95% (IC 95%), 1,1-13,4] (PIERIK et al., 2004).

Nos Estados Unidos, pesquisa com metodologia epidemiológica do tipo caso-controle, realizada para investigar as relações entre a exposição materna aos agrotóxicos (inseticidas, herbicidas e fungicidas), no período periconcepcional, e a ocorrência de má-formações musculoesqueléticas, evidenciou que a exposição ocupacional materna a essas três classes de agrotóxicos foi associada com gastrosquise nas crianças de mulheres com idades entre 20 anos ou mais (odds ratio ajustada [ORA] = 1,88; 95% de confiança) (KIELB et al., 2014). Outro estudo, que também avaliou os fatores de risco para as má-formações musculoesqueléticas, no entanto com o foco na exposição ocupacional paterna, o qual utilizou metodologia caso-controle (105 casos e 135 controles), demonstrou que as ocupações paternas, no período periconcepcional, relacionadas a um aumento na probabilidade de uma criança nascer com alguma malformação musculoesquelética foram: profissionais expostos aos agrotóxicos, solventes ou soldagens de fumos ($p < 0,05$) (ALI; ABDELAZIZ; EL-ALFY, 2014).

Pesquisa realizada no Egito, a qual também se propôs a avaliar a relação entre a ocupação paterna no período periconcepcional e a ocorrência de má-formações congênitas, por meio de um estudo do tipo caso-controle, obteve como resultados: as chances de ter uma criança com malformação fetal foi maior ($p < 0,01$) se o pai foi profissionalmente exposto aos agrotóxicos (OR: 3,42, 95% CI: 1,97-5,92), solventes (OR: 5,63; IC 95%: 2,77-11,42) ou soldagem de fumos (OR: 2,98, 0,99-8,54) durante o período periconcepcional (EL-HELALY et al., 2011).

Estudo espanhol, que analisou os dados secundários relativos a 1.473.146 natimortos na Espanha, entre os anos de 1995 e 1999, evidenciou que nas regiões das zonas sul e leste, onde se utiliza um grande volume de agrotóxicos, houve um maior risco de mortes fetais por anomalias congênitas entre os descendentes de trabalhadores agrícolas, em comparação ao restante do país. A pesquisa também demonstrou que esse risco é ainda maior para os fetos concebidos durante o período no qual se utiliza um volume máximo de agrotóxicos (entre os meses de abril e setembro) (REGIDOR, et al., 2004).

No Brasil, estudo realizado na cidade de Petrolina (PE), que também utilizou uma metodologia de caso-controle (42 casos, recém-nascidos com defeitos congênitos, e 84

controles, recém-nascidos saudáveis), objetivou avaliar a associação entre a exposição dos progenitores aos agrotóxicos e os nascimentos de crianças com defeitos congênitos. Os resultados dessa pesquisa comprovaram que as crianças que apresentaram defeitos congênitos tiveram uma exposição maior aos agrotóxicos durante a gestação em comparação às crianças que nasceram saudáveis (OR ajustado = 1,3; IC 95% = 0,4-3,9) (SILVA et al., 2011).

Outro estudo brasileiro, com abordagem epidemiológica do tipo caso-controle, realizado no estado do Mato Grosso, maior produtor agrícola e consumidor nacional de agrotóxicos, procurou investigar as relações entre o uso de agrotóxicos e a ocorrência de má-formações congênitas nos municípios mais expostos aos agrotóxicos no estado do Mato Grosso. A pesquisa evidenciou associações significantes ($p < 0,05$) no terceiro (OR=1,66, IC 95% 0,98 – 2,79) e quarto quartil (OR=1,88, IC95% 1,09 – 3,24) do período pós-fecundação e no quarto quartil (OR=2,04, IC 95% 1,17-3,56), durante todo o período periconcepcional. Desta forma, a exposição materna aos agrotóxicos foi associada à maior ocorrência de má-formações congênitas (OLIVEIRA et al., 2014). Siqueira et al. (2010), por meio de um estudo ecológico que pesquisou a associação entre o uso de agrotóxicos no Brasil e as taxas de prematuridade, baixo peso ao nascer, má-formações congênitas, morte infantil por má-formações congênitas e morte fetal, em 2001, constatou, após a realização de uma análise de regressão linear simples, uma associação positiva entre o uso de agrotóxicos e prematuridade, baixo peso ao nascer e má-formações congênitas. Em uma segunda etapa, após a realização de um ajuste para incluir na análise a variável relacionada a um baixo número de consultas pré-natais, verificou-se que a associação entre o uso de agrotóxicos e baixo peso ao nascer ($p = 0,045$), má-formações congênitas ($p = 0,004$) e a taxa de mortalidade infantil por má-formações congênitas ($p = 0,039$) foi corroborada. Ainda de acordo com esta pesquisa, estimou-se que:

[...] para cada unidade de aumento no valor indicador do consumo de pesticidas agrícolas (Kg/Ha/ano), há um aumento médio de 0,3% na porcentagem de baixo peso, um aumento médio de 1,5% na mortalidade proporcional por anormalidade congênita e elevação média de 0,17/1.000 nascidos vivos na taxa de morte infantil por anormalidade congênita (SIQUEIRA et al., 2010, p. 4).

Estudo caso-controle, realizado no estado do Mato Grosso, com a finalidade de pesquisar as relações entre exposição paterna aos agrotóxicos e a ocorrência de malformações congênitas em crianças menores de 5 anos atendidas nos hospitais da cidade de Cuiabá (públicos e privados), no ano 2011, encontrou uma associação positiva entre o trabalho do pai relacionado à agricultura (OR = 4,65, IC 95%: 1,03-20,98) e a exposição paterna pregressa

aos agrotóxicos (OR = 4,15, IC 95%: 1,24-13,66) com a ocorrência de más-formações congênicas (UEKER et al, 2016).

Com relação à possibilidade de associação entre a exposição ambiental aos agrotóxicos e o desencadeamento de más-formações congênicas, pesquisa norte americana que procurou investigar a hipótese de aumento no risco de concepção de crianças com más-formações congênicas nos meses em que ocorre maior contaminação das águas superficiais por agrotóxicos, entre os anos 1996 e 2002, encontrou uma associação significativa entre os meses nos quais as concentrações médias de agrotóxicos foram mais elevadas nas águas superficiais e a concepção de crianças que nasceram com más-formações congênicas (entre abril e julho) (WINCHESTER; HUSKINS; YING, 2009).

Mostafalou e Abdollahi (2016) realizaram uma ampla revisão sistemática para levantar as pesquisas publicadas, a partir do ano 1980, em torno da temática exposição aos agrotóxicos e o desencadeamento de agravos crônicos, dos quais foram selecionados: câncer, doença de Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, asma, bronquite, infertilidade, más-formações congênicas, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, autismo, diabetes e obesidade. As evidências relacionadas à exposição aos agrotóxicos e a ocorrência de más-formações congênicas foram sistematizadas pelos autores:

Foram encontradas evidências notáveis sobre a teratogenicidade de pesticidas em humanos em 18 estudos considerados relevantes, incluindo 3 transversais, 8 casos-controle, 5 coortes e um ecológico [...]. Associação de baixo peso ao nascimento com exposição materna a pesticidas, independentemente do tipo, com um OR de 2,4 foi relatado por um estudo de coorte [...] (Burdorf et al., 2011). Além disso, uma análise baseada em questionários de uma coorte na agricultura indicou que a exposição materna ao carbaryl baixou o peso ao nascer dado por um OR de -82 g (Sathyanarayana et al. 2010). Além desse risco, menor comprimento ao nascimento foram ligados à exposição materna ao clorpirifos e diazinon por dois estudos transversais separados (Perera et al. 2003; Whyatt et al. 2004). Além do nascimento com mais baixo peso e comprimento, a diminuição da circunferência da cabeça foi relatada por dois estudos de coorte examinando a prole cujas mães foram expostas à atrazina e brometo de metilo (Chevrier et al. 2013; Gemmill et al. 2013). A este respeito, um estudo realizado em 26 estados do Brasil revelou que existem correlações significativas entre o uso de pesticidas em agricultura e baixo peso ao nascer, bem como anormalidades congênicas (de Siqueira et al., 2010). O risco de defeito do tubo neural mostrou-se duplicado devido à exposição materna a pesticidas por meio de um questionário de estudo caso-controle, enquanto outro estudo comparou os casos com controles em relação ao nível placentário de organoclorados e relatou que a exposição materna ao DDT e α -HCH está associada ao defeito do tubo neural com as respectivas ORs 5,2 e 3,9 (Brender et al., 2010; Ren et al., 2011). Além disso, quase o dobro do risco de espinha bífida foi estimado para exposição materna a inseticidas e herbicidas por um estudo caso-controle (Makelarski et al., 2014).” (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2016, p. 576, 577, traduzido do inglês).

Estudo ecológico recente realizado no estado do Paraná, que analisou as taxas de más-formações congênicas entre os anos de 1994 a 2003 e de 2004 a 2014, mostrou uma

tendência crescente nas taxas de más-formações congênitas no estado do Paraná, mais notável nos municípios com maior uso de agrotóxicos (DUTRA; FERREIRA, 2017).

Em relação às más-formações congênitas de característica musculoesqueléticas, relacionadas a algumas crianças investigadas na nossa pesquisa, estudo epidemiológico do tipo caso-controle, que se debruçou sobre as relações entre a exposição ocupacional paterna aos agrotóxicos e o surgimento de más-formações congênitas musculoesqueléticas constatou que as chances de uma criança apresentar uma má-formação congênita musculoesquelética foram maiores quando os pais delas apresentavam histórico de exposição ocupacional aos agrotóxicos durante o período pré-concepcional ($p < 0,05$) (ALI; ABDELAZIZ; EL-ALFY, 2014).

Estudo ecológico realizado nos estados sul e sudeste do Brasil investigou as relações entre as taxas de mortalidade infantil causadas por más-formações congênitas do sistema nervoso central e cardiovasculares em lactentes menores de 1 ano (entre os anos de 1986-1990 e 1997-2001, respectivamente) com o consumo per capita de agrotóxicos (entre os anos de 1985 e 1996), nas microrregiões desses estados. A pesquisa evidenciou a presença de correlações significativas e positivas entre o consumo de pesticidas per capita e as taxas de mortalidade por defeitos do sistema nervoso central e cardiovasculares em microrregiões rurais, mas não urbanas (CREMONESE et al., 2014).

7.1.6.3 Mutagenicidade versus Agrotóxicos

A ‘genética ecotoxicológica’ ou ‘ecogenotoxicologia’ é um ramo recente da ciência que tem se debruçado sobre o estudo das alterações no perfil genético de uma população, as quais são ocasionadas pela exposição a poluentes ambientais mutagênicos. As mutações genéticas são classificadas em duas categorias: somática, quando ela se dissemina nos corpos dos indivíduos; germinativas, quando elas atingem as células reprodutivas (espermatozóides e óvulos), podendo ocasionar deficiências genéticas, como, por exemplo, distúrbios morfológicos ou metabólicos (GRISOLIA, 2005).

Ao longo do processo de envelhecimento, observa-se que há uma elevação progressiva dos índices de mutação a cada divisão celular nos organismos dos indivíduos. O câncer é uma patologia que se instala após a ocorrência de sucessivas mutações, portanto, não pode ser resultante de uma mutação somática isolada. Pode-se constatar, em relação ao câncer, que ele se desenvolve em vários estágios ou etapas. Portanto, a presença de lesões pré-neoplásicas em células que apresentam alterações genéticas ainda não é suficiente para definir

uma neoplasia maligna, pois, somente após a continuidade da carcinogênese, o agravo de instala efetivamente (GRISOLIA, 2005).

Com relação aos distúrbios reprodutivos ocasionados pelas mutações genéticas, Grisolia (2005) afirma:

A Organização Mundial de Saúde (OMS) possui registros de que as anomalias cromossômicas estão presentes em cerca de 60% dos abortos espontâneos, que ocorreram nos três primeiros meses de gestação. A ocorrência dessas anomalias nos fetos corresponde de 2% a 4% dos nascimentos. Aliado a isso, um outro tipo de evento pode afetar a saúde reprodutiva das populações, isto é, o contato com substâncias ou com agentes potencialmente teratogênicos, que levam ao nascimento de fetos com malformações congênitas, como o metilmercúrio, aminopterina, talidomida, deficiência de iodo, monóxido de carbono, radiações ionizantes, entre outros. O efeito teratogênico de um poluente ambiental varia segundo a fase de desenvolvimento do zigoto, isto é, depende de qual seja o período gestacional no qual aconteceu a exposição. O maior perigo teratológico ocorre no período embrionário, quando se produz a definição tissular e a organogênese fetal (p. 21).

A OMS também sistematizou, em suas monografias, tanto dados de pesquisas realizadas em laboratórios com animais, como estudos relacionados a grandes grupos populacionais humanos, nos quais se confirma a indução de mutagenicidade por agrotóxicos. Ao realizar uma pesquisa extensa sobre os estudos que envolviam a biomonitorização citogenética em populações expostas a diversos agrotóxicos comprovadamente associados à ocorrência de aberrações cromossômicas, a Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC/WHO, 53: 33-92, 1991) observou níveis superiores de quebras, falhas, translocações e outras lesões cromossômicas nos linfócitos das populações consideradas como grupos de risco, aquelas que eram expostas ocupacionalmente, em comparação a populações que apresentavam um perfil semelhante, porém não exposta aos agrotóxicos. Nos agricultores expostos aos agrotóxicos, também se observa um número elevado de genes híbridos, alteração genética que indica processos de mutagenicidade e que resultam de uma recombinação intralocus incomum (GRISOLIA, 2005). De acordo com o mesmo autor “A literatura científica nessa área é grande, e qualquer cidadão que tenha acesso a um banco de informações bibliográficas poderá constatar que em diferentes sistemas-teste de mutagenicidade existem artigos relatando efeitos mutagênicos de agrotóxicos” (GRISOLIA, 2005, p. 63 e 64).

Em relação aos sistemas-teste, as pesquisas com células germinativas possuem um nível maior de evidência do que aqueles que utilizam células somáticas. Em paralelo, considera-se que aquelas realizadas com mamíferos possuem maior relevância do que as realizadas com não-mamíferos. Grisolia (2005) resgata uma extensa revisão realizada por

Bolognesi e Morasso (2000) a respeito dos estudos relacionados à mutagenicidade e agrotóxicos, que avaliou uma quantidade de cem produtos. Os mesmos concluíram que os agrotóxicos podem ser considerados potenciais agentes mutagênicos, pois obtiveram como resultados que 83% induzem lesões cromossômicas, 71% induzem lesões no DNA e 59% apresentam capacidade de induzir mutações gênicas. De todas as amostras, 10% delas, somente, resultaram negativas.

7.1.6.4 Abortamentos

Devido à constatação de que algumas mulheres participantes da pesquisa apresentam históricos de abortamentos, e também pelo fato de muitos casos de má-formações congênitas incompatíveis com a vida serem a causa de abortamentos no primeiro trimestre da gestação, optamos por inserir um tópico para discorrer a respeito desta questão.

De acordo com Souza (2007), abortamento é definido como “[...] a interrupção da gestação antes do período de viabilidade fetal, isto é, idade gestacional igual ou inferior a 20 semanas, peso igual ou inferior a 500g e comprimento igual ou inferior a 28 cm”. Ainda segundo o mesmo autor, o abortamento é a complicação mais comum da gravidez, apresentando incidência total de aproximadamente 15% entre gestações que são clinicamente reconhecidas, sendo que por volta de 80% ocorrem no primeiro trimestre.

No entanto, é necessário refletir sobre a provável subestimativa dessas taxas, pois um número significativo de abortamentos ocorrem em um período no qual a gravidez não produz comumente manifestações clínicas (5 ou 6 semanas de amenorreia). Além disso, em muitos lugares do mundo, o abortamento provocado não é permitido por lei, inclusive no Brasil, impossibilitando o registro real desses casos, pois muitas mulheres se recusam a procurar os serviços de saúde por receio de serem criminalizadas.

A etiologia do abortamento pode ser dividida em: má-formações do ovo ou zigoto, fatores imunológicos, fatores hormonais, fatores maternos, hábitos de vida e fatores ambientais (SOUZA, 2007). Como discorreremos sobre as má-formações em capítulo específico, no presente item abordaremos um dos fatores ambientais, a exposição aos agrotóxicos, relacionado à etiologia dos abortamentos.

Pathak et al. (2010) realizaram estudo caso-controle, no Canadá, para investigar a relação entre abortamentos recorrentes e a exposição a pesticidas organoclorados (OCPs). Os autores encontraram uma associação estatisticamente significativa ($p=0,01$) entre níveis sanguíneos elevados do isômero gama do hexaclorociclohexano (γ -HCH) e a ocorrência de abortamentos recorrentes em mulheres. Pesquisa realizada na Colômbia, utilizando técnicas

de meta-análise, a partir de dois estudos populacionais, concluiu que o trabalho materno na floricultura, onde as trabalhadoras estão expostas aos pesticidas, está associado ao aumento na ocorrência de abortamentos espontâneos e más-formações congênicas (IDROVO; SANÍN, 2007).

Settimi et al. (2008), ao analisarem os dados fornecidos por 717 mulheres (973 gestações, incluindo 110 abortamentos espontâneos) que trabalhavam em estufas, na Itália, com o intuito de avaliar a exposição ocupacional materna aos agrotóxicos e a ocorrência de abortamentos espontâneos, concluíram que existe uma associação positiva entre o trabalho materno em estufas e o abortamento espontâneo.

7.2 Apresentação e interpretação das análises toxicológicas

Conforme apresentamos no capítulo sobre a metodologia da pesquisa, foram realizadas coletas de sangue e urina das famílias entrevistadas. As análises laboratoriais realizadas nos materiais biológicos foram:

- Matriz biológica urina: metabólitos de piretróides;
- Matriz biológica sangue: ingredientes ativos de organoclorados.

Realizaremos a interpretação dos resultados referentes às análises toxicológicas do estudo por meio do entrecruzamento das três principais fontes de informações da pesquisa: as histórias das famílias apresentadas nas descrições dos casos, os resultados dos exames laboratoriais realizados e a revisão de literatura sobre as relações entre as alterações encontradas nos exames e os agravos apresentados pelos sujeitos incluídos no estudo.

7.2.1 Um pouco sobre os piretróides

Os piretróides são agrotóxicos que pertencem à classe dos inseticidas. O uso dessas substâncias se disseminou principalmente a partir dos anos 1980, por se aventar que eles apresentavam uma toxicidade inferior aos agrotóxicos utilizados como inseticidas até aquele período. Nos últimos anos, entretanto, as evidências a respeito dos efeitos crônicos desses compostos têm se avolumado na literatura científica (SANTOS; AREAS; REYES, 2007).

Em geral, os piretróides apresentam baixa volatilidade, se ligam ao solo, e são degradados rapidamente no ambiente. Não parecem sofrer biomagnificação na cadeia alimentar, apesar de sua baixa polaridade. Possuem baixa toxicidade aguda para aves e mamíferos e elevada toxicidade para peixes e invertebrados aquáticos e abelhas. Por apresentarem baixas persistência no ambiente e toxicidade em mamíferos, o uso dos

piretróides vem sendo ampliado, levando a uma maior exposição e efeitos para organismos não alvo. (ATSDR, 2003; SANTOS; AREAS; REYES, 2007).

Devido às características toxicológicas dos piretróides, entre elas a rápida transformação destes compostos no ambiente e nos organismos, a monitorização realizada para verificar a exposição a essas substâncias é realizada por meio da detecção e quantificação dos seus metabólitos, sendo a matriz biológica principal a urina. A detecção dos metabólitos de piretróides tanto pode indicar a exposição aos compostos químicos originais, como a exposição aos próprios metabólitos no ambiente (VIDES, 2011). As técnicas de detecção e quantificação dos metabólitos de piretróides são utilizadas tanto para a faixa etária adulta, como para crianças, em cenários diversos de exposição aos agrotóxicos (ambientais, dietéticos ou ocupacionais) (ATSDR, 2003). Devido à ampla utilização de agrotóxicos piretróides tanto no meio rural quanto no urbano, vários estudos têm sido conduzidos na tentativa de caracterização dos efeitos adversos provocados pelo uso crônico em baixas doses dessas substâncias (ROSA, 2017).

Os principais metabólitos de piretróides identificados após exposições humanas, que também podem ser encontrados no ambiente, são: ácido 3 fenoxibenzóico (3-PBA), indicador de dose interna para compostos tais como permetrina, cipermetrina, esfenvalerato, cialotrina e deltametrina; cis e trans 2,2 diclorovinil – 2,2 dimetilciclopropano 1-ácido carboxílico (cis e trans DCCA), indicador para permetrina, cipermetrina e ciflutrina; cis 2,2 dibromovinil – 2,2 dimetilciclopropano 1-ácido carboxílico (DBCA), indicador específico para deltametrina e 4 – flúor - ácido 3 fenoxibenzóico (4F-3PBA), indicador específico para ciflutrina (ATSDR, 2003).

7.2.2 Interpretação dos resultados dos metabólitos de piretróides na urina

No presente estudo, foram coletadas amostras de urina para análise de piretróides em sete famílias, totalizando uma quantidade de dezessete membros, entre os quais encontravam-se treze genitores (sete pais e seis mães) e quatro crianças (um caso de má-formação congênita e três casos de puberdade precoce). Os metabólitos de piretróides analisados na urina foram o ácido 3 - fenoxibenzóico (3PBA) e o ácido 4 - flúor 3-fenoxibenzóico (4F3PBA).

Dentre as dezessete amostras analisadas, foi detectado o metabólito 3PBA em sete dos participantes (em aproximadamente 41% das amostras coletadas): duas mães que geraram crianças com más-formações congênicas e uma mãe que possui uma filha com puberdade precoce; dois pais que tiveram filhos com más-formações congênicas e duas crianças

acompanhadas com puberdade precoce. Apesar de nenhuma criança com má-formação congênita ter apresentado o metabólito na análise da urina, devemos lembrar que somente uma delas realizou a coleta de urina, devido a alguns imprevistos ocorridos na realização do campo empírico, conforme explicitamos anteriormente, comprometendo a coleta da urina de três crianças incluídas no estudo, e, também, porque outros quatro casos de crianças com má-formações congênitas investigados foram à óbito.

Em relação ao metabólito 4F3PBA, também analisado nas amostras de urina, dentre as dezessete amostras coletadas, a presença desse metabólito foi detectada em uma amostra de uma criança acompanhada com puberdade precoce, na qual também foi identificado o metabólito 3PBA. Os dados apresentados neste capítulo encontram-se sistematizados na Tabela 1, na página 151, de acordo com a identificação numérica que adotamos para as famílias.

A princípio, iremos discorrer sobre as análises a partir das quais não foram identificados metabólitos de piretróides na urina (dez amostras), ou, para deixar mais claro, aquelas cujos resultados encontrados estavam abaixo do limite de quantificação do método analisado. A não detecção desses metabólitos nas amostras de urina analisadas não excluem definitivamente a exposição e a consequente contaminação (ambiental, ocupacional ou dietética) dos participantes do estudo a essas substâncias, pois os métodos analíticos empregados podem não apresentar a sensibilidade suficiente para a detecção destes compostos. Além disso, conforme explicitamos no início do capítulo, os piretróides e os seus respectivos metabólitos apresentam uma meia-vida curta no ambiente e nos organismos humanos, dessa forma, a detecção deles na urina pode representar tanto uma exposição recente e esporádica a determinados produtos, como pode representar uma exposição recorrente de caráter ambiental ou ocupacional. Por outro lado, a não detecção deles por determinado método analítico não significa ausência de exposição, pois existe a possibilidade real de os produtos já terem sido metabolizados e eliminados pelo organismo. Por fim, ainda que consideremos os indivíduos cujos exames mostraram uma concentração dos metabólitos de piretróides abaixo do limite de quantificação do método empregado como não expostos aos piretróides, mesmo assim, devemos investigar a exposição a outros ingredientes ativos de agrotóxicos como desencadeadora dos agravos crônicos estudados, devido à grande relevância da exposição ambiental e ocupacional aos agrotóxicos descritas nas histórias relatadas pelas famílias entrevistadas.

Em relação aos indivíduos nos quais foram detectados os metabólitos de piretróides, inicialmente, devemos lembrar que não existem valores de referência laboratoriais

que possam indicar a magnitude da exposição a essas substâncias, de forma que, a presença de qualquer concentração desses metabólitos na urina dos participantes já se caracteriza como uma evidência importante de que houve exposição destes indivíduos aos piretróides. No Brasil, a pesquisa conduzida por Rosa (2017), foi o primeiro estudo populacional que analisou a presença dos metabólitos de piretróides na urina de populações potencialmente expostas a eles. Assim, na legislação brasileira, não existem níveis basais especificados para estas substâncias. Em relação ao monitoramento dos (as) trabalhadores (as) ocupacionalmente expostos aos piretróides, consideramos necessário registrar que a Norma Regulamentadora número 7 (NR 7), a qual possui como objetivo legislar sobre a implementação do Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional – PCMSO, não apresenta em seu texto a obrigatoriedade de realização de nenhum indicador biológico para piretróides, o que se caracteriza como um grave problema de saúde pública, tendo em vista que são compostos utilizados intensamente nos meios urbano e rural, e a não monitorização dos (as) trabalhadores (as) pode representar uma ameaça tanto para a saúde deles, como para os familiares que convivem com estas pessoas.

Antes de adentrarmos nas discussões específicas de cada resultado, precisamos discorrer sobre os efeitos horméticos de algumas substâncias. Os mecanismos toxicológicos desenvolvidos pela área da toxicologia clássica, em geral, se baseiam em explicações que trabalham com respostas lineares entre o nível de exposição a determinadas substâncias e os efeitos desencadeados por esta exposição, ou seja, compreende-se que a nocividade dos produtos está diretamente relacionada ao nível de exposição. No entanto, nos últimos anos, alguns estudos têm demonstrado que essa relação dose/resposta pode apresentar variações, a depender das características das substâncias, sendo observado, ao se elaborar curvas de dose/resposta, que algumas delas possuem formatos de “J” ou “U” invertido. Assim, ainda são pouco estudados os efeitos nocivos provocados por determinadas substâncias em indivíduos expostos a doses consideradas baixas, durante um longo período de tempo, considerando os efeitos de hormese de alguns compostos, entre eles aqueles reconhecidamente relacionados aos mecanismos de desregulação endócrina (CALABRESE, 2005, 2008).

Discutiremos os resultados das análises toxicológicas a partir das histórias clínicas dos sujeitos e das evidências encontradas em revisão de literatura. Diante do exposto até o momento, não discorreremos sobre a concentração mensurada nas amostras de urina, pois estamos considerando que todos os indivíduos nos quais foram encontrados metabólitos de piretróides foram ou são expostos a esses produtos.

7.2.3 *Genitores (as) das crianças com má-formações congênitas*

Os genitores das crianças com má-formações congênitas que apresentaram resultados positivos dos metabólitos de piretróides na urina foram: mãe pertencente à família 4, cujo filho apresenta uma má-formação congênita cardíaca; mãe e pai da família 6, que geraram uma criança portadora de má-formação congênita cardíaca; pai da família 8, cujo filho apresenta uma má-formação congênita osteomuscular (focomelia).

Em relação à família 4, a criança apresenta uma cardiopatia congênita de característica complexa, e, apesar de a investigação diagnóstica realizada até o momento não ter corroborado nenhum diagnóstico sindrômico (análise de cariótipo com laudo normal), a criança apresenta achados sugestivos de uma síndrome genética, conforme apresentamos na descrição do caso. A mãe da família 4 (CFS), a qual apresentou amostra de urina com presença de 3PBA, apesar de ter relatado não ter trabalhado em contato com agrotóxicos em nenhum momento da vida, apresenta histórico de exposição ambiental aos agrotóxicos há muito (vive na comunidade de Tomé) e mora na mesma residência com o pai da criança (TAO), o qual possui histórico de exposição ocupacional aos agrotóxicos há onze anos. Registramos durante as entrevistas, inclusive, o relato de que CFS é responsável pela lavagem das vestimentas que TAO utiliza no emprego (atualmente desempenha a função de coordenador da pulverização de agrotóxicos em uma das empresas de fruticultura da região).

Em relação à família 6, os dois genitores (pai – AES, mãe – CMS) apresentaram 3PBA nas amostras de urina. AES possui um histórico robusto de exposição ocupacional aos agrotóxicos, enquanto CMS, apesar de não ter referido exposição ocupacional atual ou pregressa aos agrotóxicos, vive na comunidade de Tomé há muitos anos, no mesmo domicílio que AES. Assim como a família 4, o casal também gerou uma criança portadora de uma cardiopatia congênita de característica complexa, que apresentou achados sugestivos de uma síndrome genética, no entanto, após exaustiva investigação no HIAS (realizadas duas análises de cariótipo, cujos laudos foram normais), não foi possível se chegar a uma elucidação diagnóstica (a criança foi à óbito três meses após o nascimento).

Constatamos que os dois casos apresentados possuem algumas confluências, pois se tratam de famílias que geraram crianças com o mesmo tipo de má-formação congênita e suspeita de síndrome genética, cujos (as) genitores (as) possuem registros de exposições ambientais aos agrotóxicos e os pais apresentam histórico relevante de exposição ocupacional aos agrotóxicos. Estudos realizados demonstraram associações entre exposição ocupacional aos piretróides e os achados de genotoxicidade espermática, como aberrações cromossômicas numéricas ou danos ao DNA (BIAN et al., 2004; XIA et al., 2004).

Em relação à família 8, o pai da criança (AJV) apresentou na amostra de urina os dois metabólitos de piretróides analisados (3PBA e 4F3PBA). Importante registrar que a mãe da criança e a própria criança não realizaram coleta de urina. Trata-se de uma família cujo filho apresenta uma má-formação congênita osteomuscular (focomelia). Por ser um agravo muito específico, o qual, para ocorrer, necessita da exposição do feto a algum agente teratogênico em uma janela de tempo muito pequena do período da organogênese, temos poucos elementos para relacioná-lo à exposição aos piretróides. A história clínica de AJV, entretanto, nos revela alguns dados muito importantes, entre eles a suspeita de AJV apresentar alterações na fertilidade, pois, de acordo com o relato fornecido por ele, nas suas duas uniões matrimoniais apresentou muitas dificuldades para engravidar as suas cônjuges, mesmo os casais não utilizando nenhum método contraceptivo. Diversas pesquisas têm sido realizadas para investigar as relações entre a exposição aos piretróides e as alterações de fertilidade. Estudos realizados tanto com animais de laboratório (HU et al., 2002), como com seres humanos (ELBETIEHA et al., 2001; MANI et al., 2002; KUMAR et al., 2004; LIFENG et al., 2006) têm evidenciado uma associação positiva entre a exposição a piretróides e os achados de modificações nos parâmetros do sêmen, como a concentração de esperma, motilidade e morfologia dos espermatozoides, ocasionando o comprometimento da qualidade do sêmen.

Reconhecemos, no entanto, que, por se tratar de agravos ocorridos no passado, não podemos atribuir ao achado de metabólitos dos piretróides atual nos (as) genitores (as) a responsabilidade pelos efeitos crônicos, por todas as dimensões que envolvem as características moleculares dos piretróides e aquelas relacionadas à complexidade dos agravos crônicos. No entanto, devido aos elementos já expostos sobre a possibilidade de os piretróides poderem desencadear efeitos horméticos, não nos permitindo prever as consequências a longo prazo das exposições contínuas a essas substâncias, mesmo que em baixas doses, e também por se tratar de famílias que vivem em contextos múltiplos de exposição, esses achados nos (as) genitores (as) das crianças portadoras de más-formações congênitas precisam ser seriamente considerados e devidamente monitorizados, não podendo ser excluídos enquanto hipótese para explicação do desfecho.

7.2.4 Genitora de criança com puberdade precoce e crianças com puberdade precoce

A genitora da família 2 (ALS), cuja filha apresenta um histórico clínico de puberdade precoce (diagnóstico confirmado de telarca precoce), apresentou o metabólito

3PBA na amostra de urina. Nas crianças das famílias 1 (ALD) e 3 (ISX) também foi detectado o metabólito 3PBA.

Em relação à família 2, ALS possui um histórico relevante de exposição ambiental aos agrotóxicos, e, apesar de não ter relatado episódios de exposição ocupacional aos agrotóxicos, reside com o pai da criança (AZF), o qual apresenta relato importante e de longa data de exposição ocupacional aos agrotóxicos.

As duas crianças que apresentaram o metabólito na urina possuem históricos familiares parecidos, as genitores apresentam relato de exposição ambiental aos agrotóxicos, enquanto os pais possuem históricos relevantes de exposição ocupacional aos agrotóxicos. ALD apresenta puberdade precoce (sob investigação) e ISX já possui o diagnóstico elucidado de telarca precoce.

As pesquisas científicas demonstram a atuação dos piretróides como disruptores endócrinos (GAREY; WOLFF, 1998; GO et al., 1999). Estudos laboratoriais, realizados em diversos modelos experimentais, entre eles leveduras, células granulosas de ratos e células granulosas luteinizantes humanas in vitro documentaram os potenciais efeitos hormonais dos piretróides (SUN et al., 2007; CHEN et al., 2005; HE et al., 2004).

7.2.5 Um pouco sobre os organoclorados

Os organoclorados são substâncias químicas utilizadas como inseticidas, com baixa solubilidade em água e altamente persistentes nos diversos ambientes. O primeiro composto dessa classe de agrotóxicos que começou a ter o seu uso amplamente disseminado foi o DDT (diclorodifeniltricloroetano), quando, na década de 1940, o pesquisador suíço Paul Mueller observou que o DDT apresentava uma potente ação inseticida, descoberta que resultou na utilização intensiva desse produto durante a Segunda Guerra Mundial, o qual foi pulverizado na pele das populações para evitar a transmissão de piolhos vetores de tifo, causadores de grandes epidemias e mortalidade na época (FLORES et al., 2004). Posteriormente, o DDT teve o seu uso disseminado mundialmente para o combate do mosquito vetor da malária (KONRADSEN et al., 2004) e, pouco tempo depois, essa substância foi também incorporada para uso na agricultura de grande escala, com a finalidade de combater as denominadas ‘pragas agrícolas’ (BENN & McAULIFFE, 1981; OTTAWAY, 1982; MARICONI, 1985).

Em relação às características físico-químicas dos organoclorados, Flores et al. (2004) sintetizam:

Muitos compostos organoclorados, oriundos tanto de fontes agrícolas como industriais, apresentam, frequentemente, **alta resistência à degradação química e biológica e alta solubilidade em lipídios. A combinação entre a baixa solubilidade em água e a alta capacidade de adsorção na matéria orgânica leva ao acúmulo desses compostos ao longo da cadeia alimentar, especialmente nos tecidos ricos em gorduras dos organismos vivos** (TORRES, 1998) (p. 114, grifo nosso).

Os organoclorados podem ser absorvidos pelos organismos humanos por meio de três vias: digestiva, cutânea e respiratória (MARICONI, 1985). Dentre as três formas de absorção dessas substâncias, a principal delas é a digestiva, que ocorre por meio da ingestão de alimentos contaminados por esses produtos, facilitada quando os alimentos possuem características gordurosas, devido à alta lipossolubilidade dos organoclorados (FLORES et al., 2004).

De acordo com Flores et al. (2004), as principais consequências à saúde humana desencadeadas pela exposição aos organoclorados são:

No homem, os organoclorados atuam basicamente no sistema nervoso central e no sistema de defesa do organismo. Os organoclorados causam sérias lesões hepáticas e renais. Alguns produtos desse grupo lesam o cérebro, outros os músculos do coração, a medula óssea, o córtex da supra-renal, o DNA etc. **A atividade estrogênica, estimulando a testosterona e propiciando a puberdade precoce, foi comprovada para o DDT.** Alguns estudos têm evidenciado a atividade imunossupressora de certos produtos desse grupo e as alterações na conduta dos indivíduos (GUERRA & SAMPAIO, 1991; PINHEIRO & MONTEIRO, 1992). Casos de câncer em órgãos do aparelho digestivo, pulmão e rim foram registrados em pessoas contaminadas com BHC (OLIVEIRA & ADEODATO, 1997). Estudos, realizados na Califórnia, indicaram que mulheres com altos níveis de DDE no corpo, possuem um risco quatro vezes maior de contrair câncer de mama (FALCH et al., 1992; WOLFF et al., 1993). [...] **Os jovens em fase de desenvolvimento são particularmente sensíveis à exposição aos organoclorados. A exposição pré-natal a organoclorados persistentes, além de poder prejudicar o sistema reprodutivo, durante a fase de desenvolvimento, pode causar uma série de outros efeitos adversos à saúde, como: óbito fetal e aborto espontâneo, diminuição de peso e tamanho do recém-nascido, depressão do sistema imunológico e redução da resistência óssea** (GREENPEACE, 1996) (p. 118, grifos nossos).

Com o passar do tempo, os organoclorados começaram a trazer uma série de preocupações em diversas partes do globo, principalmente relacionadas a duas dimensões: a resistência cada vez maior dos insetos aos produtos empregados, exigindo a formulação de compostos mais potentes e, conseqüentemente, mais tóxicos para o ambiente e as pessoas; a alta estabilidade desses compostos, o que os torna de difícil degradação, ocasionando o acúmulo de organoclorados em diversos ecossistemas do planeta ao longo dos anos (FLORES et al., 2004). Por esses motivos, muitos países, a partir da década de 1960, começaram a investigar com maior prioridade essas conseqüências relacionadas ao uso de organoclorados

e, conseqüentemente, adotaram medidas legais para restringir ou proibir o uso dessas substâncias em seus territórios (MATUO et al., 1990). Na contramão do que estava em curso em diversas partes do mundo, no Brasil, a partir da década de 1970, foi iniciado um processo de incentivo indiscriminado ao uso de agrotóxicos, entre eles os organoclorados, inclusive impondo esse uso a setores outrora distantes dos pacotes tecnológicos, como a agricultura familiar, pois as políticas governamentais de apoio à agricultura muitas vezes atrelavam a liberação de créditos agrícolas pelos bancos públicos à comprovação da compra de insumos, como os agrotóxicos (RUEGG et al., 1991).

Como os organoclorados possuem a capacidade de bioacumulação nos diversos ecossistemas e organismos humanos, os problemas de saúde, muitas vezes crônicos, manifestam-se somente muitos anos, ou até mesmo décadas, após a exposição a esses produtos. Dessa forma, a comprovação de contaminação por organoclorados, tanto no ambiente, como em matrizes biológicas, pode significar uma exposição recente a esses produtos ou uma exposição pregressa, na qual houve bioacumulação dessas substâncias. Conforme mencionamos anteriormente, diversos países no mundo restringiram ou proibiram a produção, o uso e a comercialização de organoclorados em seus territórios, por tratarem-se de substâncias classificadas como poluentes orgânicos persistentes (POP's). Esse combate aos POP's intensificou-se após a Convenção Internacional de Estocolmo, ocorrida em 2004, à qual o Brasil aderiu como membro signatário. Desta forma, apesar de essa classe de substâncias ter sido legalmente proibida em território nacional no ano de 1985 (BRASIL, 1985), as medidas efetivas para coibir a circulação destes produtos no país começaram a ser implementadas somente após a adesão a esta convenção internacional.

7.2.6 Interpretação dos resultados dos organoclorados em sangue humano

No presente estudo, foram coletadas amostras de sangue para análise de organoclorados em sete famílias, totalizando uma quantidade de dezenove membros, entre os quais encontravam-se: catorze genitores (sete pais e sete mães) e cinco crianças (dois casos de más-formações congênitas e três casos de puberdade precoce). Os compostos de organoclorados investigados pertenciam a 28 tipos de substâncias, conforme explicitado no item referente à metodologia do estudo.

Dentre as dezenove amostras analisadas, foram detectadas concentrações de organoclorados em onze dos participantes: três mães que possuem filhas com puberdade precoce; dois pais que tiveram filhos com más-formações congênitas e em dois pais que

possuem filhas com puberdade precoce; uma criança portadora de má-formação congênita e em três crianças que apresentam puberdade precoce.

Conforme discorreremos no item sobre os metabólitos de piretróides, o fato de não terem sido detectadas concentrações de organoclorados em onze das dezenove amostras de sangue coletadas, não significa que esses indivíduos não tenham sido expostos a essas substâncias, pois é possível que o método de análise não possua a sensibilidade necessária para a detecção de pequenas concentrações desses compostos. Além disso, apesar de algumas entidades e órgãos internacionais estipularem níveis de concentrações aceitáveis de organoclorados no sangue humano, a legislação brasileira não considera nenhum valor dessas substâncias como permitido, por esse motivo, e também por questões discutidas anteriormente a respeito da impossibilidade de afirmar que mesmo em pequenas doses os agrotóxicos não podem causar danos, consideraremos como positivas todas as amostras nas quais foram detectadas a presença de pelo menos um tipo de organoclorado, independentemente dos valores de suas concentrações.

7.2.7 Genitores das crianças com más-formações congênicas e criança portadora de má-formação-congênita

Os participantes do estudo pertencentes às famílias com casos de más-formações congênicas que apresentaram resultados positivos para organoclorados no sangue foram: pai (TAO) e criança (IDS) pertencentes à família 4, na qual a criança apresenta uma má-formação congênita cardíaca; pai da família 7 (ESS), que gerou três crianças portadoras de más-formações congênicas osteomusculares.

O tipo de organoclorado encontrado no pai (TAO) e na criança (IDS) da família 4 foi o g-Hexaclorociclohexano (g-HCH), enquanto no pai da família 7 (ESS) foram detectados os compostos o,p'DDD, p-p'DDD e o,p'DDT. É importante destacar que, dentre os 28 tipos de organoclorados investigados pelo laboratório, foi encontrado exatamente o mesmo composto no pai e na criança da família 4, o que corrobora as hipóteses de uma contaminação ocupacional paterna com posterior contaminação ambiental da criança, ou então de uma contaminação ambiental de ambos, pai e filho.

Em relação à família 7, é necessário destacar que as três crianças portadoras de más-formações congênicas pertencentes a essa família foram a óbito, por isso não foi possível analisar a presença desses compostos no sangue das crianças. O genitor pertencente a essa família possui um histórico relevante de exposição ocupacional aos agrotóxicos, o que nos

leva a aventar essa forma de exposição como provavelmente relacionada aos achados laboratoriais, sem termos, entretanto, como descartar a possibilidade de exposição ambiental.

Conforme mencionamos no item anterior, os compostos organoclorados já estão proibidos no Brasil desde a década de 1980, o que nos leva a deduzir que, se estudos recentes ainda encontram concentrações desses produtos no sangue das populações, ou está havendo um uso irregular dessas substâncias, ou então essa comprovação atual pode ser interpretada como um reflexo do uso pregresso desses produtos, ainda encontrados no sangue das pessoas devido à capacidade de bioacumulação dos organoclorados. No entanto, mesmo que a exposição tenha ocorrido em um passado remoto, a presença desses compostos nos organismos ainda pode ocasionar efeitos crônicos. Muitos estudos comprovam a relação entre a exposição a organoclorados e o desencadeamento de más-formações congênitas (MICHALAKIS et al., 2014; REN et al., 2011; BRENDER et al., 2010; BRUCKER-DAVIS et al., 2008).

7.2.8 Genitores (as) das crianças com puberdade precoce e crianças com puberdade precoce

Os participantes do estudo pertencentes às famílias com casos de puberdade precoce que apresentaram resultados positivos para organoclorados no sangue foram: pai (PHS), mãe (RAD) e criança (ALD) pertencentes à família 1; mãe (ALS) e criança (LMO) da família 2; pai (VLL), mãe (AMX) e criança da família 3 (ISX). Os resultados revelaram que, com exceção do genitor da família 2 (AZF), todos os outros membros investigados pertencentes às famílias cujas crianças apresentam o diagnóstico de puberdade precoce apresentaram concentrações detectáveis pelo método empregado de (de análise de?) organoclorados no sangue.

Em relação à família 1, na qual todos os membros apresentaram resultados positivos para organoclorados, as substâncias encontradas no genitor masculino (PHS) foram: g-HCH, o,p' DDE, o,p' DDD, p-p'DDD, o,p' DDT e Metoxicloro. Tanto na genitora feminina (RAD) como na criança (ALD), a substância detectada foi a g-HCH.

Em relação à família 2, tanto a genitora (ALS) como a criança (LMO) apresentaram resultados positivos para g-HCH no sangue.

Na família 3, assim como observado na família 1, todos os membros apresentaram resultados positivos para a presença de organoclorados no sangue. As substâncias encontradas em ambos os genitores (VLL e AMX) foram: g-HCH e o,p' DDT. A criança da família 3 (ISX) apresentou concentrações detectáveis de g-HCH pelo método empregado.

Ao realizarmos uma análise geral sobre os resultados das concentrações de organoclorados no sangue das famílias que possuem crianças com diagnóstico de puberdade precoce, constatamos que em todas as amostras positivas detectou-se a presença de g-HCH, uma substância reconhecida como desreguladora endócrina, capaz de encurtar os ciclos estrais e reduzir as concentrações de progesterona lútea, além de aumentar as concentrações séricas de insulina e estradiol, e diminuir os níveis de tiroxina (BEARD; RAWLING, 1999; RAWLINGS et al., 1998). Uma informação relevante sobre o HCH é que ele possui a capacidade de atravessar a barreira placentária, sendo uma das formas possíveis de contaminação do feto, ainda no período intrauterino.

Outros compostos detectados em algumas amostras de sangue analisadas foram o DDT e seus metabólitos, que também apresentam uma comprovada ação sobre o sistema endócrino, pois são capazes de mimetizar a ação dos estrogênios, inibindo a ação dos andrógenos ao competir com os seus receptores e inibir a transcrição genética induzida por eles. Atuam também promovendo a proliferação de células sensíveis a andrógenos e mimetizando a ação dos estrogênios indiretamente ao estimular a produção de seus receptores (BULAYEVA; WATSON, 2004; LEMAIRE et al., 2004; TAPIERO, 2002; TESSIER; MATSUMURA, 2001).

Nos últimos anos, estudos têm sido realizados em diversas partes do mundo para investigar a presença de agrotóxicos organoclorados no leite materno. Revisão bibliográfica conduzida por Corralo et al. (2016), ao selecionar 21 artigos relevantes produzidos sobre a temática em várias regiões do planeta, constatou que em 18 desses estudos as substâncias encontradas em maiores concentrações foram o diclorodifeniltricloroetano (DDT) e seu principal metabólito diclorodifenildicloroetileno (DDE). Apesar de não termos realizado uma análise dessa matriz biológica na nossa pesquisa, pois nenhuma das genitoras que participaram do estudo encontrava-se em período de lactação, precisamos aventar também a possibilidade de essas crianças que apresentaram concentrações de organoclorados no sangue poderem ter sido contaminadas por essa via.

7.2.9 Considerações gerais sobre as análises toxicológicas

Após a apresentação e discussão sobre os principais resultados encontrados nas análises toxicológicas que realizamos, gostaríamos de ressaltar alguns aspectos relevantes para um aprofundamento necessário dos casos. É importante registrarmos que o número de ingredientes ativos de agrotóxicos analisados foi muito inferior à quantidade de substâncias produzidas, comercializadas e utilizadas no país que podem estar relacionadas ao

desencadeamento dos agravos estudados. Essa limitação numérica não foi uma escolha nossa, mas uma decisão tomada pelo laboratório responsável pela realização dessas análises. Para exemplificarmos, um dos agrotóxicos mais utilizados no mundo e no Brasil, o herbicida glifosato, um composto que possui comprovada ação como desregulador endócrino, ficou de fora dessas análises.

Além disso, não tivemos como investigar as relações entre a exposição à múltiplos agrotóxicos de forma sinérgica, apesar de esta ser uma realidade comum na vida das famílias que investigamos, no entanto, esta limitação não se restringe à nossa pesquisa, pois se trata de um problema complexo para a própria ciência moderna, que se concretiza pela escassez de estudos que avaliem essas interações entre produtos. Considerando também que se tratam de agravos crônicos, e muitos desses ingredientes ativos aos quais as crianças e suas famílias foram expostas no passado provavelmente já foram metabolizados e excretados dos seus organismos, a ausência deles no momento atual não pode representar a negação de uma exposição pregressa. Por isso, mesmo diante de resultados negativos, não podemos afirmar que os agrotóxicos não estão envolvidos na origem dos agravos estudados.

Por fim, mesmo com todas essas limitações que extrapolam a nossa ação como pesquisadora, pois muitas delas estão relacionadas aos reducionismos da própria ciência moderna, os resultados encontrados são muito relevantes, pois em ambas as matrizes biológicas analisadas (sangue e urina), foram encontrados ingredientes ativos de agrotóxicos que estão comprovadamente implicados com o desencadeamento de agravos como as má-formações congênitas e a puberdade precoce, sobre os quais nos debruçamos. Preocupa-nos ainda mais encontrar a presença de produtos tão nocivos como os organoclorados no sangue dessas famílias, substâncias que foram banidas no país há bastante tempo, resultados que apontam, novamente, as fragilidades dos órgãos públicos nacionais em monitorizar a produção e circulação desses produtos.

7.2.10 Apresentação e interpretação das análises de água para consumo humano

Além da coleta de material biológico (sangue e urina) para análise de ingredientes ativos de agrotóxicos, realizamos também a coleta de amostra de água para consumo humano nos domicílios das famílias participantes do estudo, conforme descrevemos no item da metodologia.

Dentre os sete domicílios nos quais foram coletadas amostras de água, oriundas do Sistema de Abastecimento de Água e Esgoto (SAAE), responsável pelo fornecimento de água potável à comunidade de Tomé, em seis deles detectou-se a presença de pelo menos um

ingrediente ativo de agrotóxicos na amostra coletada, ou seja, em apenas um domicílio não foi detectada a presença de nenhum ingrediente ativo de agrotóxico na amostra analisada. No entanto, a reflexão proposta para as análises toxicológicas também se enquadra na discussão sobre as análises da água, pois o método empregado pelo laboratório (CESTEH) pode não ter a sensibilidade necessária para a detecção de níveis inferiores de agrotóxicos. Além disso, o laboratório só investigou a presença de 22 tipos de IA's, uma quantidade bastante inferior ao número de substâncias liberadas para produção, comercialização e uso no país e na região do estudo, atualmente em torno de 540.

Nos seis domicílios que apresentaram amostras positivas de água para a pesquisa de agrotóxicos (famílias 2, 3, 4, 6, 7 e 8), o ingrediente ativo de agrotóxicos mais presente nas análises foi o alacloro, o qual foi detectado em cinco das seis amostras positivas (famílias 2, 3, 4, 6 e 8). O segundo mais presente nas análises foi o ethion, encontrado em três das seis amostras positivas (famílias 2, 3 e 7). Em terceiro lugar nas amostras de água analisadas foram encontrados os produtos pentimentalina (família 4) e malation (família 6). Uma consideração importante a fazermos sobre os resultados encontrados é o fato de a Portaria do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011), que estabelece os ingredientes ativos de agrotóxicos a serem analisados pelos municípios na água para consumo humano, não instituir a obrigatoriedade da investigação de produtos que foram detectados nas nossas análises, como o malation e ethion, ambos pertencentes à classe dos organofosforados, o primeiro utilizado amplamente em campanhas de saúde pública para o combate de vetores das arboviroses, até os dias atuais, e o segundo utilizado na fruticultura, sendo recomendado para o cultivo de abacaxi, uma das culturas disseminadas na Chapada do Apodi (CE).

Em relação às famílias investigadas, todas elas relataram que ingeriam a água oriunda do SAAE até poucos anos atrás, quando os estudos realizados na região comprovaram que a água estava contaminada por diversos agrotóxicos, obrigando muitas dessas famílias a comprarem água mineral para ingestão, passando a utilizar a água do sistema de abastecimento somente para banho e limpeza dos domicílios. Pesquisas comprovam que a ingestão de água contaminada por agrotóxicos é um fator de risco importante para o desencadeamento de muitas doenças. Estudo realizado nos Estados Unidos, para investigar a relação entre a contaminação de águas superficiais por agrotóxicos e a ocorrência de má-formações congênitas, encontrou uma associação significativa entre a estação em que as águas estavam mais contaminadas por agrotóxicos e a concepção de crianças com má-formações congênitas (WINCHESTER; HUSKINS; YING, 2009).

7.2.11 Uma síntese sobre os resultados dos exames laboratoriais

Diante da complexidade que envolve os resultados analisados e, com o intuito de facilitar a consulta aos dados que apresentamos e discutimos anteriormente, neste item iremos ilustrar uma síntese desses resultados por meio de uma tabela, na qual destacaremos os resultados das análises dos materiais biológicos (sangue e urina) de cada um de seus membros (genitores/as e crianças) e das análises de água dos seus respectivos domicílios.

Tabela 1 – Resultados dos exames laboratoriais realizados

Família		Organoclorados no sangue	Metabólitos de piretróides na urina	IA's de agrotóxicos na água do domicílio
1	Pai (PHS)	Positivo (+) (g-HCH; o,p' DDE; o,p' DDD; p-p'DDD; o,p' DDT; Metoxicloro)	Negativo (-)	Negativo (-)
	Mãe (RAD)	Positivo (+); g-HCH	Negativo (-)	
	Criança (ALD)	Positivo (+); g-HCH	Positivo (+) (3PBA)	
2	Pai (AZF)	Negativo (-)	Negativo (-)	Positivo (+) (Alacloro; Etion)
	Mãe (ALS)	Positivo (+); g-HCH	Positivo (+) (3PBA)	
	Criança (LMO)	Positivo (+); g-HCH	Negativo (-)	
3	Pai (VLL)	Positivo (+); g-HCH; o,p' DDT	Negativo (-)	Positivo (+) (Alacloro; Etion)
	Mãe (AMX)	Positivo (+); g-HCH; o,p' DDT	Negativo (-)	
	Criança (ISX)	Positivo (+); g-HCH	Positivo (+) (3PBA; 4FPBA)	
4	Pai (TAO)	Positivo (+); g-HCH	Negativo (-)	Positivo (+) (Alacloro; Pendimentalina)
	CFS (mãe)	Negativo (-)	Positivo (+) (3PBA)	
	Criança (IDS)	Positivo (+); g-HCH	Negativo (-)	
5	Não investigada			

6	Pai (AES)	Negativo (-)	Positivo (+) (3PBA)	Positivo (+) (Alacloro; Malation)
	CMS (mãe)	Negativo (-)	Positivo (+) (3PBA)	
	Criança	Não investigada (óbito)		
7	Pai (ESS)	Positivo (+); o,p' DDD; p-p'DDD; o,p'DDT	Negativo (-)	Positivo (+) (Etion)
	Mãe (AZC)	Negativo (-)	Negativo (-)	
	Criança	Não investigada (óbito)		
8	Pai (AJV)	Negativo (-)	Positivo (+) (3PBA)	Positivo (+) (Alacloro)
	Mãe (MSS)	Negativo (-)	Amostra de urina não foi coletada	
	Criança (ECS)	Negativo (-)	Amostra de urina não foi coletada	

Fonte: tabela elaborada pela autora

7.3 Discussão conjunta dos casos

Ao examinarmos os casos em sua totalidade, podemos constatar que algumas dimensões são comuns a algumas ou a todas as famílias que participaram da pesquisa. Desta forma, o presente item do trabalho foi elaborado para discutirmos as temáticas confluentes entre os casos, sendo elas: **exposição ambiental aos agrotóxicos; exposição ocupacional aos agrotóxicos; sensibilidade das crianças aos agrotóxicos e trabalho de crianças com agrotóxicos nas empresas; fragilidades do sistema de saúde para conduzir esses problemas; vulnerabilização das famílias e comunidades; invisibilização dos efeitos crônicos dos agrotóxicos.**

7.3.1 Exposição ambiental aos agrotóxicos

A comunidade onde vivem as famílias que participaram da pesquisa é cercada por grandes plantações de fruticultura irrigada, nas quais se utiliza um enorme volume de produtos químicos, principalmente agrotóxicos e fertilizantes. Todos (as) os (as) entrevistados (as) relataram algum nível de exposição ambiental aos agrotóxicos, tanto na comunidade de Tomé, como em residências localizadas em outras regiões nas quais viveram no passado. Reconhecemos que estes produtos pulverizados nos arredores dos domicílios podem contaminar diversos ecossistemas, como o solo, o ar, as águas (superficiais e profundas), os

alimentos, e, também, os (as) moradores (as) que vivem cercados por estas plantações, mesmo aqueles (as) que nunca trabalharam em contato direto ou indireto com estes produtos.

Conforme discorremos no início do trabalho, partimos de uma compreensão de que o agronegócio constitui-se como um modelo de produção que engloba setores diversificados da economia, e, nos últimos anos, o fortalecimento e imposição desse modelo produtivo às várias regiões do território nacional transformou as relações construídas historicamente dos (as) agricultores (as) com a terra, pois, há algumas décadas, as políticas governamentais incentivam, e, em determinados casos, impõem, a adoção de técnicas e o uso de produtos outrora desconhecidos na agricultura familiar. Desta forma, não nos surpreende o fato de as famílias entrevistadas afirmarem que os cultivos existentes em seus domicílios, nos períodos correspondentes à infância e adolescência dos pais das crianças adoecidas, não eram pulverizados por agrotóxicos, enquanto, na atualidade, mesmo nas plantações mantidas de forma autônoma por estes (as) agricultores (as), suas famílias ou por associações de pequenos agricultores (as), são utilizados agrotóxicos. Devemos lembrar que, além dos incentivos fiscais ao uso destes produtos, ao longo dos anos, o esgotamento dos bens naturais e a resistência dos seres vivos à aplicação dessas substâncias tornou a utilização intensiva dos agrotóxicos e o uso cada vez mais corriqueiro de substâncias com alto grau de toxicidade uma prática imposta aos (às) pequenos (as) agricultores (as).

Ao visitarmos os domicílios das famílias e caminhararmos pela comunidade de Tomé, constatamos que existe uma contiguidade alarmante entre as residências e as plantações da fruticultura. Diante deste cenário, podemos afirmar que todas as comunidades e famílias que vivem nesta região estão expostas ambientalmente aos agrotóxicos. Pesquisas realizadas ao longo dos últimos anos têm demonstrado a contaminação das fontes de água (superficiais e profundas) e do ar por agrotóxicos. Assim, também é recorrente entre as famílias os relatos de que, desde o início das denúncias a respeito da contaminação por agrotóxicos da água utilizada para consumo humano, por volta do ano de 2010, a maioria dos (as) moradores (as) começaram a comprar recipientes de água (mineral ou adicionada de sais) para ingestão das famílias.

Figura 9 - Proximidade entre Cultivos de Bananas e Comunidades



Fonte: Acervo da pesquisa do Núcleo TRAMAS

Figura 10 - Situação de Contigüidade entre Cultivo de Banana e Residência.



Fonte: Acervo da pesquisa do Núcleo TRAMAS

Precisamos lembrar que o fornecimento de água para as famílias da região acontece pelo mesmo canal que atravessa as grandes plantações de fruticultura irrigada, o qual percorre aproximadamente catorze quilômetros a céu aberto da sua origem até as comunidades. Em relação à contaminação da água para consumo humano, existem dois estudos principais realizados na Chapada do Apodi (CE) que corroboram a presença de princípios ativos de agrotóxicos nos reservatórios de água (superficiais e profundos) que abastecem as comunidades. O primeiro estudo, realizado em 2008, pela Companhia de Gestão de Recursos Hídricos (COGERH), após coleta de dez amostras de água oriundas de poços da região, constatou a presença de ingredientes ativos de agrotóxicos em cinco amostras de água. O segundo estudo, realizado pelo Núcleo Tramas, no ano de 2009, a partir da coleta de 24 amostras de água dos canais que abastecem as comunidades, das caixas d'água e de poços profundos, revelaram a presença de princípios ativos de agrotóxicos em todas as amostras analisadas (entre 3 e 12 produtos) (MARINHO; CARNEIRO; ALMEIDA, 2011).

Especificamente sobre a comunidade de Tomé, nessa mesma investigação realizada pelo Núcleo Tramas, no ano de 2009, foram identificados 12 princípios ativos de agrotóxicos em um poço profundo do distrito, sendo o local onde a variedade de produtos foi maior em comparação às outras amostras analisadas. Dentre os venenos, Abamectina, Difenconazol, Tepraloxidym pertencem à Classe Toxicológica I (Extremamente Tóxico); Cletodim, Carbofurano, Carbaril e Fenitrotiona (Classe II- Altamente Tóxico) e Procimidona, Tebuconazol, Glifosato e Ciromazina (Classe IV- Pouco Tóxico). A interpretação dos resultados sobre a totalidade das amostras de água coletadas para investigação de princípios ativos de agrotóxicos na região nos revela que as substâncias mais presentes nas análises foram Carbaril, Procimidona, Carbofurano, Fenitrotiona, Tebuconazol, Cletodim, Tepraloxidym, Glifosato, Abamectina, Difenconazol, Flumuiroxazina, Fosetil, Ciromazina, Imidacloprido, Azoxistrobina e Endosulfan (MARINHO; CARNEIRO; ALMEIDA, 2011).

Ainda sobre a exposição ambiental aos agrotóxicos, um item que merece uma reflexão à parte é a pulverização aérea dos agrotóxicos, prática agrícola utilizada na região, principalmente a partir dos anos 2000, após a implantação das grandes empresas de fruticultura irrigada. Estudos comprovam que a aplicação de agrotóxicos por meio da pulverização aérea ocasiona a contaminação do ambiente e das populações nos arredores das plantações, por meio da denominada deriva técnica, pois já se constatou apenas 32% das substâncias aplicadas permanecem nas plantas, 19% se disseminam pelo ar, atingindo as áreas que estão ao redor das plantações, e 49% ficam retidas no solo, informações disponibilizadas pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - EMBRAPA (PIGNATI; MACHADO; CABRAL, 2007), ou, a depender das características climáticas da região, se disseminam para localidades distantes da origem onde foi aplicada o produto, contaminando as pessoas, cisternas, plantações e demais componentes dos lugares de vida comunitária.

Em relação à região da Chapada do Apodi (CE), especificamente, entre os anos 2000 e 2010, foram pulverizados um volume correspondente a 4 milhões de litros de calda extremamente tóxica ou muito tóxica, altamente persistente no meio ambiente e muito perigosa, somente por meio da pulverização aérea, sendo os principais princípios ativos utilizados nesta atividade: Difenconazol, Piraclostrobina + Epoxiconazol, Trifloxistrobina + Tebuconazol, Propiconazol e Tebuconazol (TEIXEIRA, 2011). Além desse volume considerável de agrotóxicos, principalmente se analisarmos este número a partir de uma perspectiva territorial, compreendendo que as comunidades da Chapada do Apodi (CE) são numericamente pequenas, ou seja, todo esse volume de agrotóxicos concentra-se em alguns milhares de habitantes, é importante também ressaltarmos que os produtos utilizados na

pulverização aérea de agrotóxicos foram encontrados nas análises dos reservatórios de água da região, e, alguns desses ingredientes ativos são considerados altamente tóxicos, potencialmente teratogênicos e desencadeadores de desregulações endócrinas.

Ainda sobre a contaminação ambiental por agrotóxicos na região, Sousa (2015) realizou estudo para verificar e quantificar a presença do ingrediente ativo Glifosato, um dos herbicidas mais comercializados e utilizados no Brasil e no mundo. A autora analisou a presença de Glifosato tanto associado às Partículas Totais em Suspensão (PTS, $\mu\text{g}/\text{m}^3$), como em sua fase gás. Os resultados da pesquisa evidenciaram que, na zona rural, o glifosato associado ao PTS apresentou níveis entre 0,002 e 0,144 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (média de 0,055 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e na fase gás entre 0,313 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e 2,939 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (média de 1,218 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Na zona urbana, o glifosato associado ao PTS variou entre 0,009 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e 2,576 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (média de 1,006 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). De acordo com a autora, estes valores devem ser considerados relevantes e preocupantes em termos de saúde humana e ambiental (SOUSA, 2015).

As fontes de exposição aos agrotóxicos na região são múltiplas, desta forma, além das plantações que circundam os domicílios, destaca-se também a ingestão de água e alimentos contaminados, além da exposição a produtos utilizados nas campanhas de saúde pública para combate aos vetores que transmitem arboviroses. Em relação a esta última via de exposição, durante as entrevistas, algumas mulheres destacaram que a pulverização de agrotóxicos por veículos automotores não somente se constitui como uma prática comum utilizada pela secretaria de saúde do município, como destacaram a relação entre esta prática e a manifestação de sintomas típicos de intoxicação aguda por agrotóxicos nelas, os quais levaram estas moradoras a recorrerem aos serviços hospitalares de emergência, inclusive nos períodos gestacionais. Outro relato recorrente nas falas das mulheres foi o hábito de os maridos que trabalham nas plantações em contato com os agrotóxicos levarem as suas vestimentas para serem lavadas nas suas respectivas residências, na grande maioria das vezes, por suas esposas, ocasionando uma exposição de todos os membros daquele núcleo familiar aos produtos com os quais o trabalhador entrou em contato. De acordo com Teixeira et al. (2011), que estudaram a exposição ocupacional dos trabalhadores da região aos agrotóxicos, 94,7% dos trabalhadores do agronegócio, 96,2% dos agricultores familiares e 96,0% dos agricultores agroecológicos/assentados relataram que suas roupas utilizadas durante o trabalho eram lavadas em casa.

Ao analisarmos as características físico-químicas dos agrotóxicos, podemos verificar que, enquanto alguns produtos são rapidamente degradados no ambiente, outros possuem a capacidade de se acumular nos ecossistemas durante um longo período de tempo.

Como os seres humanos estão no topo da cadeia alimentar, esses produtos com capacidade de permanecer no ambiente de forma duradoura, em geral, concentram-se com maior intensidade nas pessoas, último nível da cadeia trófica, em um processo denominado *magnificação trófica* ou *bioacumulação*. Por isso, mesmo que alguns produtos não estejam mais sendo utilizados na região há bastante tempo, os mesmos ainda podem estar presentes no ambiente e nos tecidos corporais humanos e são potencialmente desencadeadores de efeitos crônicos.

Ainda sobre as inter-relações entre a exposição ambiental aos agrotóxicos e o surgimento de efeitos crônicos, pesquisa realizada por Barbosa (2016), ao analisar as taxas de mortalidade por câncer infantojuvenil no estado do Ceará, entre os anos de 2000 e 2011, constatou que nas regiões de Camocim/Acaraú, Baixo Jaguaribe e Cariri houve uma elevação na média anual desses agravos no período estudado. Foi verificado que as maiores concentrações de casos de câncer infantojuvenil estão nas microrregiões que apresentam polos de irrigação. Na região do Baixo Jaguaribe, especificamente, constatou-se que o fator de risco mais relevante para o desencadeamento dos casos de câncer entre crianças e adolescentes foi a exposição aos agrotóxicos.

7.3.2 *Exposição ocupacional aos agrotóxicos*

A exposição ocupacional aos agrotóxicos constitui-se em uma das dimensões centrais nos históricos das famílias entrevistadas. Constatamos que todos os pais das crianças participantes da pesquisa apresentam relatos atuais ou pregressos de trabalho com exposição direta ou indireta aos agrotóxicos. Ao longo das entrevistas, no entanto, tivemos muitas dificuldades para caracterizar essa exposição, pois muitos sujeitos não souberam informar os nomes das substâncias aos quais estão ou foram expostos no trabalho, principalmente quando os mesmos são ou foram exercidos nas empresas de fruticultura irrigada. De acordo com os entrevistados, as empresas não informam a eles a respeito desses riscos ocupacionais, e, mesmo que trabalhem com a manipulação direta destes produtos, como as misturas de agrotóxicos são preparadas em um setor específico, de maneira geral o funcionário responsável pela aplicação deles não são comunicados sobre o conteúdo a ser pulverizado.

São frequentes também os relatos de descumprimento das principais normas legais de segurança do trabalhador, como a norma regulamentadora 31 (NR-31). Além de os trabalhadores desconhecerem os principais riscos químicos aos quais estão expostos, muitas empresas de fruticultura não respeitam o denominado período de re-entrada (intervalo de tempo entre a aplicação do produto e o retorno dos trabalhadores para o local em que ele foi pulverizado), submetendo os funcionários a uma exposição a altas concentrações de

agrotóxicos. Há registros também de que algumas empresas de fruticultura continuam utilizando produtos que já foram banidos no país (TEIXEIRA et al., 2011). O estudo dos processos produtivo e de trabalho das empresas de fruticultura da região realizado pelo Núcleo Tramas (RIGOTTO et al., 2011) e os relatos dos trabalhadores entrevistados na presente pesquisa, permitem-nos afirmar que existem erros graves das empresas em garantir os mecanismos obrigatórios de proteções coletivas e individuais dos trabalhadores.

O estudo epidemiológico realizado pelo Núcleo Tramas na região incluiu como sujeitos da pesquisa 420 trabalhadores de três segmentos do campo (agronegócio, agricultores familiares camponeses e assentados rurais), os quais, além de entrevistados, passaram por exames clínicos e laboratoriais completos. Dentre os 420 trabalhadores, 316 (75,2%) eram empregados do agronegócio e 104 (24,8%) eram agricultores familiares (MACIEL; RIGOTTO; ALVES, 2011). A pesquisa evidenciou que a exposição aos agrotóxicos e fertilizantes químicos é uma realidade muito presente na região, sendo mais relevante no agronegócio (99,1%) e entre os agricultores familiares camponeses (93,9%). Os mesmos estudos mostraram que a exposição aos agrotóxicos é múltipla (em média 3,81 produtos comerciais diferentes por trabalhador), tanto porque, em geral, aplica-se uma mistura de ingredientes ativos e demais componentes nos cultivos, como também porque pode-se utilizar, de acordo com as características da plantação, produtos diversos ao longo do tempo (TEIXEIRA et al., 2011).

As pesquisas também constataram que muitos trabalhadores manifestam no dia-a-dia do trabalho em que estão expostos aos agrotóxicos, sintomas francos de intoxicação aguda (43,3% dos trabalhadores entrevistados), no entanto, na maioria das vezes, os trabalhadores não recorrem aos serviços de saúde, ou, quando buscam atendimento, comumente, não se investiga as possíveis relações entre o surgimento dos sintomas e a exposição ocupacional aos agrotóxicos (MACIEL; RIGOTTO; ALVES, 2011). As análises bioquímicas realizadas pelo Núcleo Tramas em trabalhadores agrícolas da região mostraram alterações laboratoriais em sistemas diversos, sendo as principais no fígado, os indicadores hepáticos (nove) analisados apresentaram alterações sugestivas de hipertrofia e necrose dos hepatócitos, dano de vias biliares e colestase. A TGP em encontrava-se aumentada em 14% dos casos e a TGO elevou-se em 6,2%, enquanto a fosfatase alcalina mostrou-se aumentada em 6,2%, indicadores destacados pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 1996) como responsáveis pelo desencadeamento de lesões hepáticas crônicas relacionadas aos agrotóxicos; e sistema hematopoiético, alterações na série vermelha (cerca de 37% de macrocitose e 14% de anemia) e na série branca (19,1% de leucopenia e 31,1% de eosinopenia), achados que podem ser

considerados como preditivos de efeitos crônicos graves, como a síndrome mielodisplásica ou leucemia mielóide (MACIEL; RIGOTTO; ALVES, 2011).

Estudos desenvolvidos por grupo de pesquisa da área de Hematologia da UFC, em trabalhadores das empresas de fruticultura da região, evidenciaram alterações cromossômicas e genéticas com características pré-neoplásicas nestes sujeitos, e, de acordo com a análise dos IA's aos quais eles estão expostos ocupacionalmente, essas alterações podem ser atribuídas aos mecanismos toxicológicos e mutagênicos dessas substâncias, os quais já foram extensamente retratados na literatura científica. Pesquisa realizada por Ferreira Filho (2013) encontrou alterações cromossômicas em células da medula óssea em 25% do grupo de trabalhadores expostos a agrotóxicos utilizados no cultivo da banana no Ceará – aneuploidias; deleções dos cromossomos 5, 7 e 11; monossomia; amplificação do gene TP53 –, anormalidades semelhantes às encontradas nas síndromes mielodisplásicas e nas leucemias mielóides agudas e importantes para o prognóstico de doenças malignas. Estudo realizado na região com 90 trabalhadores, divididos em três segmentos, sendo eles grande produtor (GP), agricultura familiar (AF) e agricultura ecológica (AE), no qual se avaliou a expressão gênica de alvos relacionados aos mecanismos de reparo do DNA, os genes de fita simples do DNA (SSB: CSA, CSB, XPA, XPC e XPG), mostrou diferenças significativas entre os três grupos de trabalhadores estudados, constatadas por meio da comprovação de que os empregados do agronegócio manifestaram níveis de transcrição significativamente inferiores de XPG ($p = 0,004$), CSA ($p = 0,000$), quando comparados aos trabalhadores da agricultura familiar e ecológica. Ao se analisar os trabalhadores com histórico de exposição aos agrotóxicos por um período superior a 12 anos, observou-se uma diminuição geral da expressão de XPC ($p = 0,001$), XPG ($p = 0,010$) e CSB ($p = 0,05$) em relação àqueles com registro de exposição a menos de 12 anos, achados que aumentam os riscos destes trabalhadores de desenvolver câncer de medula óssea (COSTA, 2017).

7.3.3 Sensibilidade das crianças aos agrotóxicos e o trabalho de crianças com agrotóxicos nas empresas

Todas as crianças participantes da pesquisa possuem histórico de exposição ambiental aos agrotóxicos tanto nos períodos intra-uterino como após o nascimento, e, a maioria delas, até o momento atual. De uma maneira geral, as crianças são especialmente sensíveis ao contato com determinadas substâncias químicas, entre elas os agrotóxicos. Essa sensibilidade tem início ainda na vida intra-uterina, na fase de embriogênese, e, mais especificamente, no período de organogênese, quando todos os órgãos, aparelhos e sistemas

estão em formação, por isso, qualquer interferência externa nesses mecanismos de diferenciação celular e tecidual pode ser desastrosa para a formação dos indivíduos, podendo acarretar tanto alterações morfológicas como funcionais.

Algumas mães das crianças portadoras dos agravos sob investigação relataram episódios de exposição ambiental aos agrotóxicos significativos durante as gestações, os quais desencadearam sintomas francos de intoxicação aguda, e, em alguns casos, as motivaram a procurar os serviços de emergência do município. Reconhecendo-se então o potencial teratogênico de muitas dessas substâncias, os agrotóxicos devem, necessariamente, ser considerados como um fator possivelmente desencadeador dos casos de más-formações congênicas.

Após o nascimento, existem outras dimensões que amplificam a suscetibilidade das crianças aos agrotóxicos, de acordo com Grisolia (2005):

As crianças apresentam similaridades e diferenças nos processos farmacocinéticos e de metabolização, de transformação e eliminação de substâncias químicas em relação aos adultos. Entretanto, **são muito mais suscetíveis aos efeitos tóxicos adversos dos agrotóxicos.** Nas crianças, **os principais fatores que devem ser considerados na avaliação da suscetibilidade são:** **a) fisiológico:** os fluxos respiratório e circulatório são mais acelerados nas crianças. As taxas de proliferação celular nos diferentes órgãos são muito maiores que nos adultos. Por isso, a absorção dérmica, intestinal e respiratória de agrotóxicos é maior que nos adultos presentes em um mesmo ambiente contaminado; **b) metabolismo:** alguns sistemas metabólicos são mais eficientes nas crianças, como a ativação da fração P-450, enquanto outros são menos eficientes, como o sistema de conjugação de xenobióticos com a glucoronidase; **c) farmacocinética:** a permeabilidade das membranas facilita o transporte e o armazenamento de xenobióticos, de modo muito mais rápido e intenso nas crianças; **d) dieta:** a dieta das crianças é bastante diferente da dos adultos, tanto quantitativamente como qualitativamente. Em relação ao peso corpóreo, as crianças ingerem mais alimentos que os adultos; **e) ambiente físico:** o contato das crianças com o ambiente físico é diferente em relação aos adultos, pois, em razão do seu tamanho, elas estão mais próximas do chão. Seu comportamento de manuseio dos objetos também é diferente, além do hábito comum de levar os objetos à boca. [...] **Por causa da maior facilidade de absorção, os agrotóxicos, como qualquer outra substância tóxica, atingem mais rapidamente os diferentes compartimentos corpóreos nas crianças.** Há uma diversidade de proteínas plasmáticas que se ligam aos xenobióticos para iniciar os processos de biotransformação. Entretanto, **nas crianças essas proteínas ligantes estão em menores quantidades em relação aos adultos. Isto faz que a meia-vida plasmática de determinados agrotóxicos seja maior nas crianças.** [...] Estudos com o clorpirifos e com o metamidofos em ratos demonstraram que a sensibilidade dos animais jovens é muito maior, pois ainda são deficientes em carboxilesterases e esterase-A, que são as principais enzimas detoxificadoras de agrotóxicos (p. 52 e 53, grifo nosso).

Assim, ao analisarmos os casos de puberdade precoce, precisamos considerar essas singularidades relacionadas à maior suscetibilidade das crianças aos agrotóxicos. Apesar de existirem diversas evidências explicitadas pelo campo da toxicologia sobre os mecanismos toxicocinéticos e toxicodinâmicos envolvidos na grande sensibilidade das crianças aos

agrotóxicos, nos países do sul Global, onde ainda existe exploração do trabalho infantil nos setores agrícolas, são escassas as pesquisas a respeito dos agravos infantis relacionados a essa exposição ambiental e ocupacional aos agrotóxicos (GRISOLIA, 2005). O mesmo autor também destaca que a análise das especificidades determinadas pelas características metabólicas e fisiológicas das crianças deve ser considerada como imprescindível ao se avaliar a toxicidade dos agrotóxicos, pois, enquanto determinados níveis de exposição são considerados “seguros” para adultos, esses mesmos níveis podem desencadear distúrbios permanentes em crianças.

Em relação às crianças incluídas no nosso estudo que apresentam desregulações endócrinas, todas elas começaram a manifestar as alterações relatadas pelas famílias ainda em idades bem iniciais. Em consonância com as reflexões apresentadas por Grisolia (2005), outros autores também ressaltam as especificidades características da exposição das crianças aos xenobióticos, principalmente nas faixas etárias menores, período em que as crianças estão em contato direto com o chão e costumam brincar, levar a mão à boca e se locomoverem neste espaço, o que facilita a ingestão de poeira do chão que pode conter resíduos de muitos produtos, e, como estão em uma fase delicada do desenvolvimento, a absorção destas substâncias pode ocasionar consequências desastrosas para o público infantil (MORGAN, 2012). Além disso, como a relação entre a concentração de produtos ingeridos e o peso corporal das crianças é significativamente superior à dos adultos, e as crianças interagem bastante entre si, transmitindo, facilmente, produtos de uma boca a outra, esses fatores também são relevantes para compreendermos a maior exposição ambiental das crianças em relação aos adultos (FREEMAN et al., 2005; XUE et al., 2007, 2009). Por fim, os comportamentos únicos e a taxa metabólica das crianças frequentemente as colocam em risco de absorção de doses mais elevadas de ambientes contaminados em comparação aos adultos (ROBERTS; KARR; COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH, 2012).

Para concluirmos, devemos considerar como um grave problema de saúde pública os relatos de alguns genitores entrevistados na pesquisa sobre o trabalho em plantações de fruticultura da região ainda na fase da adolescência. Muitas das empresas instaladas na região são de grande porte, algumas delas, inclusive, possuem capital transnacional. Como, então, se pode admitir que instituições que deveriam obedecer às legislações trabalhistas vigentes explorem o trabalho dos adolescentes e os exponham a riscos de diversas naturezas, oriundos inclusive da manipulação direta dos agrotóxicos? Como é possível conceber a existência dessa forma de exploração do trabalho infantil encoberta por um discurso de modernidade e progresso que mascara a exposição destes (as) adolescentes a substâncias tóxicas que podem

causar danos ainda por um longo período de tempo a eles (as), suas famílias e seus (suas) descendentes?

7.3.4 Fragilidades do sistema de saúde para conduzir esses problemas

Ao longo das entrevistas com as famílias participantes da pesquisa, foram recorrentes as reclamações sobre as fragilidades do sistema de saúde local para abordar os agravos apresentados pelas crianças. Estas deficiências do SUS local podem ser constatadas em diversas esferas, desde os problemas envolvidos na prestação de uma assistência à saúde de qualidade, até a efetivação de medidas voltadas para a vigilância em saúde com o intuito de evitar o surgimento de novos casos semelhantes na comunidade.

Em relação ao primeiro aspecto, sobre o comprometimento da qualidade assistencial oferecida à população, foram alarmantes os relatos das famílias sobre os casos de crianças com más-formações congênitas graves (focomelia e cardiopatia congênita complexa) que não foram diagnosticadas durante o acompanhamento pré-natal, apesar de as gestantes terem comparecido às consultas agendadas no PSF e terem realizado os exames complementares solicitados, inclusive as ultrassonografias obstétricas. A falta de um esclarecimento diagnóstico durante a gravidez sobre estes agravos trouxe repercussões sérias para as crianças, pois elas não foram encaminhadas aos serviços de pré-natal de alto risco, e, conseqüentemente, nasceram nos hospitais municipais que apresentavam condições estruturais precárias para atender às necessidades específicas delas (insuficiência respiratória e sofrimento fetal). Estas falhas no acompanhamento pré-natal também desencadearam sofrimento psíquico nas famílias, pois algumas delas foram surpreendidas por um diagnóstico grave das crianças após o nascimento, e, mesmo diante disto, algumas famílias também relataram que a equipe responsável pelo parto nos serviços hospitalares locais não tiveram o cuidado necessário para comunicar adequadamente sobre os agravos das crianças e o estado de saúde delas, e, em algumas situações, as crianças foram transferidas para Fortaleza (CE) sem a autorização e o esclarecimento dos genitores, tornando o processo ainda mais doloroso para essas famílias, exposto pela declaração de uma das mães entrevistadas na pesquisa:

Aí disseram que ela ia pra Fortaleza. Aí precisava de uma pessoa pra ir acompanhar pra levar. Aí a minha irmã foi, acompanhou. E num disseram nada. Num disseram como a bichinha tinha nascido, não disseram nada. Só disseram que tavam indo pra Fortaleza, os médico daqui. Aí pronto. Levaram (CMS, 2017).

Ainda sobre as dificuldades assistenciais, consideramos também relevante registrar que dentre as três crianças que apresentam puberdade precoce, duas delas são

acompanhadas em serviços particulares de saúde. Quando indagadas a respeito do motivo pelo qual a família não procurou acompanhamento pelo SUS, as mães das crianças referiram que existe uma grande dificuldade para conseguir agendar consultas com médicos especialistas no município, em geral, o tempo de espera é muito elevado, desestimulando as famílias a procurarem esse fluxo e obrigando-as a optar por um acompanhamento de caráter privado. A outra criança incluída na pesquisa com puberdade precoce, entretanto, nunca foi acompanhada por profissionais especialistas, e, apesar de a mãe relatar que procurou o serviço local de saúde quando a criança já apresentava sinais francos de alterações puberais (telarca e pubarca precoces), em nenhum momento a criança foi encaminhada para consulta com médicos especialistas ou foram solicitados exames complementares para investigação diagnóstica do caso.

Em relação ao segundo aspecto, sobre a inexistência de ações voltadas para a perspectiva da vigilância em saúde, com o propósito de compreender os fatores relacionados ao surgimento destes agravos na comunidade, para, em seguida, efetivar medidas que visem a prevenção de novos casos, é também notória a fragilidade do município na elaboração e implementação de medidas nesta direção. As crianças portadoras dos agravos sob investigação não são acompanhadas rotineiramente pelo PSF local, pois, de acordo com as famílias, não existem consultas de puericultura no posto de saúde do município de Limoeiro do Norte (CE). Assim, a assistência fornecida a estas famílias e crianças está voltada exclusivamente para o fornecimento de transporte, em veículo fornecido pela prefeitura, para a cidade de Fortaleza (CE), nas ocasiões em que as crianças possuem consultas agendadas nos serviços especializados. Consideramos importante registrar que, logo após o nascimento dos casos de má-formações congênitas sob investigação nesse estudo e os relatos sobre os casos de puberdade precoce, denunciados por moradores (as) da comunidade de Tomé, as pesquisadoras do Núcleo Tramas entraram em contato pessoalmente com os profissionais do serviço de vigilância em saúde do município de Limoeiro do Norte (CE) para informar sobre a ocorrência desses casos, no ano de 2015. Apesar de o serviço de vigilância ter realizado uma investigação inicial sobre estes casos na comunidade de Tomé, a única ação concreta que culminou desta atividade foi a elaboração de um relatório com as informações colhidas de algumas famílias entrevistadas e o envio do mesmo por e-mail à coordenadora do Núcleo Tramas.

Compreendemos, entretanto, que essas fragilidades relacionadas ao sistema de saúde local para atender às necessidades de saúde que surgem nos territórios são advindas de problemáticas complexas que envolvem lacunas desde a formação em saúde dos profissionais,

até dimensões que dizem respeito à precarização do trabalho em saúde e às dificuldades encontradas pelos profissionais da rede para incorporar à Estratégia de Saúde da Família (ESF) as questões das áreas de ‘Saúde e Ambiente’ e ‘Saúde do (a) Trabalhador (a)’. Sobre as lacunas da formação em saúde, apesar de as diretrizes curriculares da área terem avançado bastante nas últimas décadas, para incorporar nos currículos das graduações os conhecimentos que ajudem a preparar os futuros profissionais para atuarem de acordo com as necessidades de saúde dos territórios, percebe-se que as temáticas relacionadas às áreas de ‘Saúde e Ambiente’ e ‘Saúde do (a) Trabalhador (a)’ ainda são muito limitadas nos projetos pedagógicos, de forma que muitos profissionais, inclusive os (as) médicos (as), se graduam sem ter tido oportunidade de conhecer e exercitar ferramentas básicas, como a anamnese clínico-ocupacional.

Em relação à precarização do trabalho em saúde, apesar de o SUS existir como política pública há quase trinta anos e o Programa de Saúde da Família (PSF), posteriormente transformado em Estratégia de Saúde da Família (ESF), ter sido implementado no país há mais de vinte anos, convivemos, historicamente, com um processo de subfinanciamento e sucateamento deste sistema, apesar de, constitucionalmente, a saúde ser considerada “um direito de todos e um dever do estado” (BRASIL, 1989). Particularmente sobre o sistema de saúde local voltado para as comunidades da região estudada, possuímos uma experiência profissional com ele há aproximadamente três anos, durante os quais estivemos como supervisora do Projeto Mais Médicos para o Brasil no município de Limoeiro do Norte (CE). Ao longo desse período, o acompanhamento dos profissionais médicos do programa, das equipes de saúde e das unidades básicas de saúde (UBS’s) nos colocou diante de cenários que comprometiam sobremaneira a qualidade do atendimento ofertado à população. Os problemas eram cíclicos e envolviam dimensões como: falta de transporte para as equipes de saúde; atraso no pagamento dos (as) profissionais contratados (as) pelo município (algumas categorias passaram até oito meses sem receber salários); estruturas precárias de atendimento (as equipes de saúde foram retiradas de seus postos de origem e remanejadas para locais improvisados, enquanto as unidades de saúde passavam por reformas, no entanto, até o presente momento, não se sabe quando estas reformas serão concluídas e as equipes de saúde poderão retornar para elas); falta de materiais básicos nas unidades (o município passou vários meses sem realizar procedimentos de rotina, como, por exemplo, o exame de prevenção ginecológico). Esta crise, que afetou não somente a área de saúde do município, mas também outros serviços fundamentais, como a educação, agravou-se no período de transição entre as gestões municipais, após as eleições ocorridas no final do ano de 2016, de forma que, em janeiro do ano de 2017, a situação encontrava-se tão complicada que, das dezoito unidades de

saúde existentes no município, somente uma estava funcionando. Trazemos essas dimensões a respeito do contexto em que o município de Limoeiro do Norte (CE) encontra-se inserido, o qual pudemos vivenciar nos últimos anos, para refletirmos sobre todas as cadeias de eventos que nos ajudam a compreender o comprometimento da assistência ofertada à população. Dessa forma, as análises centradas na culpabilização dos profissionais e dos indivíduos que fazem parte desse sistema são limitadas e não nos ajudam na compreensão do processo da determinação destes problemas, uma vez que existem situações complexas que se entrelaçam e dificultam imensamente ou inviabilizam os trabalhos realizados pelos (as) profissionais de saúde. Diante deste cenário exposto acerca da realidade atual do município, como esperar que o serviço de saúde consiga pensar estrategicamente sobre as verdadeiras necessidades de saúde do território e elaborar ações em diálogo com elas, quando nem mesmo as demandas mais triviais das pessoas estão em condições de serem atendidas?

Por isso, mesmo com a aprovação de uma Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora (PNSTT) (BRASIL, 2012), elaborada democraticamente por sujeitos da academia e dos movimentos sociais que historicamente contribuem para a efetivação das temáticas de ‘Saúde e Ambiente’ e ‘Saúde do (a) Trabalhador (a)’ no SUS, ainda existe um grande distanciamento entre estas formulações a nível nacional e o cotidiano das equipes de saúde na ESF, principalmente em contextos tão desfavoráveis como no município de Limoeiro do Norte (CE). É perceptível que a maioria das equipes de saúde desenvolve as suas ações na atenção básica voltadas para as grandes campanhas de saúde nacionais, principalmente as infecto-contagiosas (tuberculose, hanseníase), e, atualmente, as doenças crônico-degenerativas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença arterial coronariana), realizando, na maioria das vezes, um processo de territorialização estritamente burocrático, invisibilizando as reais necessidades de saúde que saltam do chão concreto dos territórios. Mais uma vez, gostaríamos de enfatizar que, na maior parte dos municípios, esse modelo de trabalho em saúde é imposto pelos interesses voltados para a produtividade no atendimento, com vistas a atingir às metas preconizadas pelo Ministério da Saúde, diretamente relacionadas às verbas destinadas às gestões municipais, aprofundando uma perspectiva de trabalho em saúde de caráter gerencialista, impossibilitando ou ofertando pouco espaço para um fazer criativo, estratégico, transdisciplinar, em diálogo com os sujeitos dos territórios, que possua uma intencionalidade dirigida às verdadeiras necessidades de saúde das populações (SANTOS; RIGOTTO, 2009; PESSOA, 2010).

7.3.5 *Vulnerabilização das famílias e comunidades*

A trajetória de estudos e pesquisas construídas pelo Núcleo Tramas na região da Chapada do Apodi (CE), a partir do ano de 2007, nos permitiu acompanhar e compreender o contexto de vulnerabilização imposto àquelas comunidades. Consideramos importante explicitar o porquê de partirmos de um referencial que decide desvelar os processos de vulnerabilização em curso no território e não somente quantificar e caracterizar os riscos e vulnerabilidades destes indivíduos e populações. Esse amadurecimento construído ao longo dos anos foi possível após o estudo aprofundado e interdisciplinar dos processos produtivos e de trabalho impostos pelo modelo produtivo do agronegócio, que se concretiza na instalação de empresas da fruticultura irrigada na região da Chapada do Apodi (CE), e da constatação de que os aparelhos estatais estão presentes para garantir as infra-estruturas e os incentivos fiscais e tributários necessários à atração e ao adequado funcionamento das empresas na região, mas, por outro lado, encontram-se completamente ausentes ou fragilizados para efetivar políticas públicas voltadas para garantir a adequada convivência com o semi-árido, como o incentivo à agricultura familiar camponesa de base agroecológica, e os direitos sociais conquistados nas últimas décadas, como a saúde e a educação públicas e de qualidade. Desta forma, um olhar atento sobre as dinâmicas em curso nos territórios devastados pela chegada de grandes empreendimentos, os quais, muitas vezes, são responsáveis pela deflagração dos denominados conflitos ambientais, nos impulsiona a transportar as nossas preocupações e reflexões das características e responsabilidades individuais e trazer para a discussão todo o cenário construído para atender a interesses específicos, culminando em processos perversos de vulnerabilização:

[...] para captar a dimensão societal da vulnerabilização, a pretensão de mensurar estoques de indivíduos considerados em situação de vulnerabilidade social deveria ser acompanhada de um esforço de contextualização e ser associada à caracterização dos processos de vulnerabilização, para os fins de sua posterior superação/interrupção.” (ACSELRAD, 2013, p. 119).

Partindo de uma visão ampliada do conceito de saúde, nos últimos vinte anos, o Núcleo Tramas tem refletido acerca da centralidade ocupada pelas questões que dizem respeito aos problemas de saúde nas comunidades ameaçadas ou afetadas pelos grandes empreendimentos. Percebe-se que, apesar das particularidades de cada região, há um modelo-padrão inerente aos conflitos ambientais que impõe consequências nefastas à saúde das populações. Por isso, falar sobre saúde se mostra como uma necessidade, pois esta preocupação ocupa um lugar prioritário na vida das pessoas, e, ao mesmo tempo que estes

impactos à saúde comprometem muitas vezes até a continuidade da vida. Dialeticamente esse despertar sobre os problemas tem se revelado como potente na construção de resistência e fortalecido os coletivos nas denúncias e lutas pelos seus direitos.

No presente estudo, apesar de não termos traçado como objetivo uma reflexão aprofundada a respeito dos processos de vulnerabilização em curso no território, não explicitá-los nos faria corroborar com a invisibilização de dimensões fundamentais que perpassam o adoecimento das crianças e suas respectivas famílias na região. Assim, ao realizarmos as entrevistas e buscarmos caracterizar as exposições ambientais e ocupacionais dos sujeitos da pesquisa aos agrotóxicos, necessariamente fomos confrontadas com problemáticas sérias expostas por eles, tais como: a exploração do trabalho infantil; as precárias condições de trabalho nas empresas da região, expondo os (as) trabalhadores (as) a riscos de diversas naturezas; a exposição ambiental aos agrotóxicos, inclusive de crianças em suas moradias e locais de convivência, como nas escolas; a falta de perspectiva dos jovens, devido à ausência ou fragilidade das políticas públicas, obrigando-os, muitas vezes a aceitar as poucas oportunidades de emprego ofertadas; as deficiências do sistema de saúde, incapaz tanto de atender às demandas imediatas das populações, como de elaborar ações estratégicas de vigilância em saúde.

Diante das principais dimensões reveladas nos diálogos com as famílias e as pesquisas realizadas nos últimos anos na região, pudemos constatar que muitas comunidades da região da Chapada do Apodi (CE) foram relegadas a verdadeiras “zonas de sacrifício”, pois o território nos quais os (as) moradores (as) e suas famílias vivem foi transformado em um lugar repleto de condições insalubres, onde abundam os problemas de contaminação ambiental e ocupacional por agrotóxicos, além das outras consequências negativas à saúde desencadeadas pela implantação dessas empresas, como aumento do fluxo migratório de homens para a região, incidindo na elevação da incidência de doenças sexualmente transmissíveis, prostituição e gravidez na adolescência, além de aumento do comércio e uso de substâncias ilícitas, culminando em elevação das taxas de violência, e, por, fim, a própria violência perpetuada pelos conflitos entre as grandes empresas e os líderes comunitários da região, a qual já engendrou desfechos trágicos, como o assassinato do líder comunitário Zé Maria do Tomé.

Assim, até mesmo os sujeitos que possuem uma visão crítica acerca dessas questões, muitas vezes não conseguem traçar outros caminhos de existências, devido às escassas perspectivas na região, obrigando-os a escolher entre o desemprego ou a oferta de trabalho nas empresas de fruticultura, contexto que alguns autores denominam de “alternativa

infernal”. A maioria dos empreendimentos possuem uma fluidez locacional, a qual, no ramo da fruticultura, é determinada pela presença da empresa na região por um período de tempo específico, durante o qual os bens naturais são expropriados, os (as) trabalhadores (as) são explorados (as) e as comunidades são “encurraladas” e contaminadas em suas “zonas de sacrifício”, e, após a finalização desse ciclo de alta produtividade, os empreendimentos se retiram para se instalarem em outras localidades onde possam recomeçar esse processo. Esta mobilidade, entretanto, não é uma característica das pessoas que vivem no território, assim, além de conviverem com os problemas trazidos durante a instalação e o funcionamento destes empreendimentos, as comunidades também são obrigadas a arcar com os prejuízos sociais (desemprego), ambientais (contaminação dos ecossistemas) e à saúde (agravos crônicos) desencadeados após a retirada das empresas da região, o que se caracteriza como “herança maldita” (ACSELRAD; MELLO; BEZERRA, 2009).

7.3.6 Invisibilização dos efeitos crônicos dos agrotóxicos

Neste item, iremos apresentar e discutir alguns elementos que nos ajudam a compreender o porquê de os efeitos crônicos relacionados à exposição aos agrotóxicos sofrerem comumente processos perversos de invisibilização. Não restam dúvidas de que estes efeitos existem, são retratados extensamente nos livros de toxicologia e na literatura científica, no entanto, os mesmos não são investigados e sistematizados pelos órgãos competentes, gerando uma falsa ideia de que são insignificantes, enquanto, na verdade, deveriam ser considerados como um grave problema de saúde pública (RIGOTTO; AGUIAR, 2015).

Nas últimas décadas, a produção de agrotóxicos e demais componentes que fazem parte dos produtos comercializados cresceu exponencialmente, conforme destacamos no início do texto ao resgatarmos o contexto da Revolução Verde. Os estudos e as pesquisas a respeito da nocividade desses produtos, entretanto, não se intensificaram na mesma velocidade, de forma que muitas substâncias foram introduzidas no mercado mundial sem que houvesse um conhecimento produzido a respeito da nocividade para o ambiente e a saúde humana.

Ao refletirmos sobre os principais mecanismos de atuação dos agrotóxicos nos seres vivos, precisamos considerar que a maioria das substâncias utilizadas usualmente não são puras, ou seja, compostas somente por seus ingredientes ativos nas suas forma in natura. Além disso, após a aplicação destas substâncias, muitas delas persistem como contaminantes no ambiente ao sofrerem transformações químicas. Desta forma, tendo em vista a

complexidade dos fluxos que se entrelaçam entre a produção dos agrotóxicos e o descarte deles no ambiente, precisamos considerar que, tanto as formulações comerciais já apresentam em suas composições outros produtos que também podem ser relevantes, do ponto de vista toxicológico, como a interação entre os agrotóxicos e o ambiente ou os organismos humanos pode gerar metabólitos. Devido a estas questões, além de considerarmos a toxicidade dos ingredientes ativos, devemos incluir nas análises toxicológicas os inertes, os contaminantes de síntese e os compostos gerados nos processos de metabolização e degradação dos agrotóxicos no ambiente (GRISOLIA, 2005).

De acordo com Grisolia (2005), os compostos denominados inertes, presentes nas formulações dos agrotóxicos, são “utilizados com o objetivo de aumentar o poder de penetração, a capacidade de dispersão, a emulsibilidade, a solubilidade e a estabilidade dos ingredientes ativos” (p. 36). Alguns desses compostos, inclusive, são mais tóxicos que os próprios ingredientes ativos. Os contaminantes de síntese são gerados por meio dos processos produtivos de muitos ingredientes ativos. Um dos exemplos são as nitrosaminas, substâncias comprovadamente carcinogênicas, geradas durante as sínteses de trifluralinas e triazinas. Os processos de metabolização e degradação dos agrotóxicos no ambiente também podem gerar produtos tóxicos, como as dioxinas, oriundas dos agrotóxicos clorados (GRISOLIA, 2005).

O autor também destaca a necessidade de considerarmos nessas análises a forma real de utilização dos agrotóxicos, a qual acontece por meio das misturas de diferentes produtos químicos, que são produzidas por dois mecanismos principais, “geradas espontaneamente em razão do uso concomitante de diferentes pesticidas na mesma área agrícola e provenientes de formulações preparadas pelos fabricantes e principalmente pelos agricultores (chamadas misturas de tanque)” (GRISOLIA, 2005, p. 68). Em relação aos grupos populacionais mais expostos a estes produtos, Grisolia (2005) esclarece “Os agricultores constituem também o grupo de maior risco aos efeitos adversos das misturas de agrotóxicos, uma vez que diferentes estudos realizados em vários países constataram contaminações simultâneas por inseticidas, herbicidas e fungicidas” (p. 68). Existem diversas formas de interação entre as formulações de agrotóxicos, quando presentes concomitantemente nas misturas. Do ponto de vista toxicológico, a depender destes produtos, podem ocorrer efeitos de aditividade, sinergismo, potenciação e antagonismo:

[...] quando se utilizam formulações com diferentes misturas de ingredientes ativos, seus mecanismos de ação no plano agrônomico podem ser previstos, mas os seus efeitos ecotoxicológicos, de mutagenicidade e de carcinogenicidade para o homem são desconhecidos, em razão da grande variedade de diferentes interações que podem ocorrer. Há casos em que os testes de mutagenicidade com produtos técnicos apresentam resultados fracamente positivos, como o malathion;

entretanto, os testes com formulações (comerciais) foram indutores de aberrações cromossômicas, trocas de cromátides irmãs, micronúcleos e mutações gênicas, por causa da presença de seu principal metabólito, o malaoxon. No entanto, o paraoxon, um metabólito não mutagênico do metil paration, atua sinergisticamente com outros compostos como o 2-acetoxiacetilaminofluoreno e a fenilenodiamina, induzindo mutações em *Salmonella typhimurium*. Isso ocorre porque o paraoxon inibe a enzima desacetilase, a qual degrada esses compostos e reprime a sua mutagenicidade. **Constata-se assim que muitas impurezas, contaminantes ou produtos de degradação contidos nas formulações podem ter mais atividades genotóxicas que o próprio ingrediente ativo** (GRISOLIA, 2005, p. 67, grifo nosso).

Assim, conforme apresentamos nos itens anteriores do texto, a etapa de identificação dos IA's de agrotóxicos aos quais os trabalhadores e moradores estão expostos caracteriza-se como difícil de ser executada. Muitas pessoas não conseguem referir os nomes das substâncias químicas aos quais estão expostas, principalmente quando trabalham em grandes empresas e esses riscos não são comunicados, ou, como aconteceu em algumas entrevistas que realizamos para o presente estudo, conseguem informar de maneira limitada, ao referirem os nomes de alguns produtos e reconhecerem que foram expostos a muitos outros, dos quais desconhecem a nomenclatura. Esse problema se complexifica ao considerarmos que a exposição aos agrotóxicos é múltipla, tanto porque há uma exposição a diferentes IA's (ocupacional e ambientalmente), como porque acontecem exposições aos agrotóxicos oriundas de diferentes origens (água, ar, solo, ingestão de alimentos contaminados etc.). Assim, ao considerarmos como uma premissa para a construção do nexo causal de determinado agravo a investigação sobre as propriedades do princípio ativo de agrotóxico e o potencial dele para desencadear o efeito sob estudo, como podemos aferir essas dimensões se desconhecemos a maioria dos produtos aos quais as pessoas foram expostas, e, além do mais, são escassos os estudos retratados na literatura a respeito das exposições múltiplas, realidade mais presente nas populações?

Os efeitos crônicos desencadeados pelos agrotóxicos se constitui por um leque de agravos que podem afetar diversos órgãos e sistemas. Com a transição epidemiológica, ocorrida nas últimas décadas em países do sul Global, estes agravos têm se tornado cada vez mais prevalentes nas populações, interferindo diretamente no perfil de morbidade e mortalidade das pessoas. Estas patologias são reconhecidamente desencadeadas por múltiplos fatores, os quais são originários de aspectos genéticos e/ou ambientais. Desta forma, na maioria das vezes, não é possível concluir o fator determinante de um agravo específico, ou, o que seria mais adequado, mensurar a interferência de cada fator na geração da patologia.

Quando analisamos os efeitos crônicos que possuem uma forte influência ambiental, então, a determinação da etiologia destes agravos impõe muitos desafios. Em

geral, existe um período longo de tempo (que pode perdurar por décadas) entre a exposição a produtos nocivos e a manifestação do agravo crônico. Por isso, ao reconstruir a história da doença atual, conforme apresentado na descrição dos casos sob investigação do nosso estudo, muitas pessoas têm dificuldades para recordar com precisão os contextos de exposição a determinados produtos. Por isso, inclusive, resolvemos direcionar a nossa investigação principalmente para a exposição aos agrotóxicos, pois, quando procurávamos aprofundar a exposição a outros interferentes endócrinos, as famílias apresentavam muitas dificuldades para rememorar essas informações, tornando esses dados, de acordo com a nossa avaliação, pouco confiáveis. O campo da epidemiologia denomina essa limitação apresentada durante a fase de coleta dos dados de *viés de memória* (MEDRONHO et al, 2011).

Ao refletirmos sobre as alterações relacionadas às especificidades do sistema reprodutivo, uma das dimensões presentes no nosso trabalho, Grisolia (2005) ressalta:

As disfunções associadas ao processo reprodutivo representam vários níveis, como fertilidade reduzida, disfunção hormonal, malformações congênitas, abortos espontâneos, etc. **É muito difícil a atribuição de causas hereditárias para cada uma dessas disfunções, pois os agentes infecciosos e os agentes químicos têm forte influência. A identificação da origem da malformação congênita também é muito difícil, pois inclui mecanismos genéticos e não genéticos** (p. 22).

Assim, ainda que selecionemos apenas a dimensão ambiental para investigar os efeitos crônicos dos agrotóxicos, a teia de agentes potencialmente nocivos é enorme. A diversidade de produtos com os quais convivemos na atualidade que já foram estudados e são, comprovadamente, considerados interferentes endócrinos, aumenta a cada dia. Se, para caracterizar a exposição a somente um desses grupos de substâncias já nos deparamos com enormes desafios, os quais estivemos relatando ao longo do texto, não somos capazes então de mensurar o quanto essas dificuldades se multiplicariam ao procurarmos incluir nessa investigação um maior número de interferentes endócrinos.

Desta forma, consideramos que estes agravos apresentam características multidimensionais, mais do que multifatoriais, pois compreendemos que se tratam de efeitos crônicos determinados pelo entrelaçamento de dimensões sociais, políticas, ambientais, alimentares, individuais, genéticas, dentre outras, cujos diálogos entre elas são muito complexos para serem decifrados pela ciência moderna, e não apenas uma sobreposição de fatores que são somados ou multiplicados linearmente para determinar o surgimento destes agravos.

Para investigar os problemas de estudos que brotam de contextos complexos, como os conflitos ambientais, em geral, os métodos e técnicas sistematizados pela ciência

moderna são insuficientes para realizar uma abordagem completa destas questões (PORTO; SOARES, 2011; RIGOTTO; AGUIAR; 2017). Sobre os problemas de saúde, especificamente, a ciência moderna preconiza que existem alguns métodos considerados “padrão-ouro” para inferir causalidade. A metodologia de pesquisa diretamente relacionada a essa possibilidade de determinar as causas reais de determinados agravos são os ensaios clínicos randomizados. No entanto, por razões éticas, conseguimos compreender o porquê de esses ensaios não poderem ser realizados em humanos quando investigamos a exposição aos agrotóxicos. Desta forma, a maioria dos estudos retratados na literatura científica sobre a nocividade dos agrotóxicos foram realizados com animais (mamíferos), em laboratórios, em que todas as condições e testes são devidamente controlados, sendo os resultados, então, extrapolados para os seres humanos. No entanto, estes ensaios clínicos apresentam limitações relevantes:

Os estudos toxicológicos com animais de laboratório, para avaliação de mutagenicidade e carcinogenicidade dos agrotóxicos, são geralmente conduzidos em linhagens endocruzadas, muitas vezes isogênicas, com baixa variabilidade genética. Além disso, os experimentos também são realizados em ambientes controlados. Tais procedimentos propiciam uma homogeneidade nos resultados não detectando os limiares da suscetibilidade individual (GRISOLIA, 2005, p. 319).

Além desses elementos trazidos por Grisolia (2005), a maioria dos testes laboratoriais se baseiam na investigação dos ingredientes ativos de agrotóxicos isoladamente, “puros”, desconsiderando a realidade mais presente nos diversos ambientes, a exposição múltipla, e também a interferência dos demais produtos químicos adicionados às preparações comerciais utilizadas rotineiramente.

Em relação aos estudos epidemiológicos, a modalidade considerada “padrão-ouro” para a inferência de causalidade seria o estudo de coorte. No entanto, essa modalidade de pesquisa apresenta algumas dificuldades quando estamos tratando de agravos crônicos relacionados aos agrotóxicos (baixa incidência, período longo entre a exposição ao produto e o surgimento dos agravos, alto custo etc.), e, se pensarmos então na elaboração de um estudo de coorte retrospectivo, soma-se a esses desafios um fator que já mencionamos anteriormente, o *viés de memória*, e a dificuldade de encontrarmos registros escritos confiáveis sobre os dados que precisam ser coletados.

Outra modalidade de estudo também valorizada no campo da epidemiologia para investigar associações entre os agravos e determinados fatores são os estudos caso-controle. Em relação ao nosso problema de estudo, com foco na exposição aos agrotóxicos e o desencadeamento de efeitos crônicos, esse método também apresenta algumas limitações. Diante do que expusemos a respeito da contaminação ambiental aos agrotóxicos na

comunidade de Tomé, como poderíamos, por exemplo, caracterizar, de forma quantitativa e qualitativa, a exposição dos diferentes grupos da pesquisa aos agrotóxicos? Além disso, por se tratarem de agravos de baixa incidência, o número de sujeitos participantes da pesquisa deveria ser muito grande, com o intuito de compor uma amostra que fosse considerada estatisticamente significativa.

Grisolia (2005), ao aprofundar a importância do campo da epidemiologia no estudo dos agravos relacionados aos agrotóxicos, destaca como vantagens do método epidemiológico:

1. Trabalha-se com populações humanas em condições reais de exposição.
2. Permite identificar os grupos de maior risco.
3. Permite a identificação dos indivíduos mais sensíveis.
4. Utilizando-se metodologias adequadas, pode-se identificar os fatores de interferência, estabelecer relações temporais, definir níveis de exposição e quantificar a gravidade do efeito adverso associado aos níveis de exposição.
5. Apresenta as melhores propostas de monitorização do risco, permitindo o desenvolvimento de um programa de vigilância epidemiológica ambiental (p. 320).

O mesmo autor, entretanto, discorre sobre as fragilidades dos métodos epidemiológicos para investigar os agravos relacionados aos agrotóxicos:

1. Estudos epidemiológicos retrospectivos apresentam limitações para se avaliar a exposição e o controle dos fatores aleatórios.
2. Estudos longitudinais prospectivos (coorte) não são recomendados em doenças de baixa incidência, pois exigiriam amostras muito grandes.
3. Doenças com período de latência longo, como o câncer, necessitam de um tempo de observação muito grande.
4. O caráter multifatorial dos problemas de saúde ambiental, principalmente na detecção precisa da influência dos fatores aleatórios.
5. Escassez de registros sistemáticos confiáveis sobre a qualidade ambiental e informações clínicas dos indivíduos.
6. Dificuldades metodológicas para se medir a exposição (GRISOLIA, 2005, p. 320).

Outra dimensão agravante que potencializa as dificuldades já apresentadas e discutidas sobre a investigação dos efeitos crônicos relacionados aos agrotóxicos, tem relação com as fragilidades institucionais para registrar e monitorizar esses agravos. Apesar de possuímos, no SUS, sistemas de notificações obrigatórios para determinados agravos, a alimentação deles é extremamente precária. Se constatamos que existem grandes limitações para o diagnóstico, e, conseqüentemente, os registros dos efeitos agudos dos agrotóxicos, essa situação agrava-se ainda mais quando estamos retratando os efeitos crônicos (RIGOTTO; AGUIAR, 2015). Dessa forma, os sistemas de informação e vigilância do país não são capazes de nos fornecerem informações seguras a respeito dos diversos agravos relacionados

aos agrotóxicos, e, muito menos, possibilitar o desencadeamento de ações de vigilância a partir dessas informações. Em relação aos agrotóxicos, uma constatação preocupante feita por pesquisadores que estudam essa temática é de que a grande maioria dos estados brasileiros não possuem dados sistematizados a respeito da produção, comercialização e uso de agrotóxicos em suas que estejam disponíveis para consulta pela sociedade como um todo, inviabilizando a realização de estudos que necessitariam destas informações.

Ao deslocarmos as análises para esferas do campo político, muito do arcabouço teórico produzido pela ciência moderna foi apropriado por grandes interesses econômicos que regem o mundo globalizado. Muitos estudos e pesquisas sobre a temática dos agrotóxicos são produzidos por empresas produtoras destas substâncias ou diretamente interessadas na comercialização destes produtos. Assim, como podemos confiar nos resultados apresentados por elas, dos quais, em geral, se omite os dados de base? Além de omitirem muitas informações que podem comprometer os lucros e dividendos das suas organizações, essas grandes corporações muitas vezes interferem diretamente nos estudos realizados por pesquisadores “independentes”, como foi o caso da pesquisa divulgada pela equipe do professor Sérallini, que mostrou uma associação positiva entre o milho transgênico produzido pela empresa transnacional Monsanto, contaminado pelo agrotóxico Glifosato, com o desencadeamento de distúrbios endócrinos e tumores em mamíferos (ratos) (SÉRALLINI et al., 2012), a qual teve seu artigo com os resultados da pesquisa retirados de uma revista francesa após influência direta da empresa transnacional no conselho editorial da mesma (BÚRIGO et al., 2015). Michaels (2008), por meio do livro “Doubt is their product” (A dúvida é o produto deles) discorre, ao apresentar diversos estudos de caso que envolvem conflitos de interesses, como as dúvidas e as controvérsias são massivamente propagadas e instaladas nas consciências do público em geral pelo poderio exercido por essas empresas, e como essa questão possui uma interferência direta na saúde das populações. Diante disso, o autor defende:

Estou convencido que o conflito de interesses não pode ser “administrado”. Ele precisa ser eliminado. Muito está em jogo. As interpretações de dados requerem um julgamento independente; o público precisa de garantia que as opiniões expressadas nessas configurações são imparciais de interesse comercial (MICHAELS, 2008, p. 256, tradução do inglês, grifo nosso).

Desta forma, para produzirmos conhecimentos que nos auxiliem a desvelar as dimensões que dizem respeito aos efeitos crônicos e a exposição aos agrotóxicos, precisamos integrar os acúmulos de diversas áreas do conhecimento, e, necessariamente, construir pontes entre os saberes acadêmicos e populares. Porto, Rocha e Finamore (2014), ao partirem de uma

reflexão sobre as dificuldades que envolvem a produção de conhecimentos em contextos complexos, propõem que se realize um *Enfoque socioambiental crítico e transformador da determinação social da saúde*, arcabouço teórico que parte de um paradigma crítico da Saúde Coletiva, o processo saúde-doença, e propõe a congregação de referenciais oriundos, principalmente de quatro campos do conhecimento: a Ecologia Política; a Geografia Política e da Saúde; o campo da Sociologia; as Teorias Descoloniais.

Para finalizar, apesar de sermos pesquisadores (as) comprometidos (as) com a construção de um conhecimento que ajude a desvelar e barrar os processos de vulnerabilização que afetam muitas comunidades, defendemos que a preocupação com a saúde das pessoas deveria ser um princípio determinante de todos os planejamentos que repercutem sobre as vidas humanas. Dessa forma, qualquer resquício de dúvida bastaria para impedir a implementação de projetos potencialmente nocivos, pois, caso contrário, continuaremos produzindo evidências por trás de evidências que raramente são consideradas na efetivação de políticas públicas. Quantas crianças com más-formações congênitas e puberdade precoce ainda precisarão surgir na comunidade de Tomé para que estes agravos sejam dignos de medidas efetivas dos órgãos competentes?

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

*Quem tem consciência para ter coragem
Quem tem a força de saber que existe
E no centro da própria engrenagem
Inventa a contra-mola que resiste*

*Quem não vacila mesmo derrotado
Quem já perdido nunca desespera
E envolto em tempestade decepada
Entre os dentes segura a primavera*
(Primavera nos dentes, de Ney Matogrosso)

Começamos o nosso texto com a poesia de Dona Maria, cordelista e moradora da Chapada do Apodi (CE) e vamos finalizá-lo com a sensibilidade de Ney Matogrosso, o qual nos traz, com essa letra inspiradora, a força dos sujeitos e coletivos que resistem, com, sem, e apesar de todos os retrocessos em curso no Brasil. Ao longo da dissertação, falamos de doenças, sofrimentos, injustiças e assimetrias. No entanto, não poderíamos concluí-la sem cantar a bravura dos (as) moradores (as) do Baixo Jaguaribe.

Desejamos que o nosso trabalho, mesmo com todas as dificuldades que as discussões de temas complexos como esse impõem, possa contribuir com os processos de desinvisibilização do adoecimento de comunidades como o Tomé, espalhadas pelo Brasil afora. O objetivo geral da nossa dissertação foi “Investigar as relações entre os casos de más-formações congênicas e puberdade precoce, ocorridos na comunidade de Tomé (Chapada do Apodi/CE), e as exposições ambientais e ocupacionais aos agrotóxicos nessa localidade”.

Para alcançarmos esse objetivo, foi preciso ousar na abordagem metodológica, ao formular uma proposta de Estudo de Casos Múltiplos que reunisse aportes da Clínica Médica, Toxicologia, Genética, Saúde do (a) Trabalhador (a) e Saúde e Ambiente. Após execução dessa investigação minuciosa, apresentaremos, a seguir, uma síntese dos principais resultados encontrados, de acordo com os objetivos específicos elencados:

a) Identificar e descrever os casos de más-formações congênicas e puberdade precoce detectados na comunidade de Tomé – identificamos, com a ajuda da comunidade, e descrevemos, 8 famílias que se enquadravam nesse objetivo, das quais 5 apresentavam histórico de crianças que nasceram com más-formações congênicas (8 crianças) e 3 possuíam crianças em acompanhamento pelo diagnóstico de puberdade precoce (3 crianças). Com exceção de uma das 8 famílias, a qual gerou 3 crianças com más-formações congênicas no início dos anos 2000, todas as outras 7 famílias comprovaram que as crianças nasceram com

más-formações congênitas ou tiveram o diagnóstico de puberdade precoce (8 crianças) após o ano de 2014.

b) Caracterizar a exposição ambiental e ocupacional dos casos de más-formações congênitas e puberdade precoce e dos seus núcleos familiares (pai e mãe) aos agrotóxicos – o estudo demonstrou que todas as 8 famílias participantes possuem um histórico no qual é possível comprovar uma exposição ambiental intensa aos agrotóxicos, por meio de variadas fontes (água, ar, solo, pulverização aérea, alimentos). Todas as crianças envolvidas na pesquisa possuem um histórico de exposição ambiental aos agrotóxicos que se estende desde a gestação - inclusive com alguns relatos das genitoras de terem apresentado quadros típicos de intoxicação aguda em períodos críticos da gravidez, como o primeiro trimestre - até os dias atuais. Em relação à exposição ocupacional aos agrotóxicos, verificou-se que todos os 8 genitores masculinos (pais) das crianças sob investigação apresentam um histórico relevante de exposição ocupacional aos agrotóxicos, com relatos de contato direto com esses produtos durante muitos anos.

c) Realizar análises toxicológicas para a investigação de ingredientes ativos de agrotóxicos em matrizes biológicas (sangue e urina) das famílias incluídas no estudo – dentre as 8 famílias incluídas no estudo, foi possível realizarmos análises toxicológicas em matrizes biológicas (sangue e urina) em 7 delas, para investigação de ingredientes ativos de agrotóxicos, organoclorados, em sangue, e metabólitos de piretróides na urina. Em relação à análise dos organoclorados, dentre as 19 pessoas que realizaram a coleta, 14 eram genitores (as) (7 pais e 7 mães) e 5 eram crianças (2 casos de más-formações congênitas e 3 casos de puberdade precoce). Os resultados dessas análises mostraram que das 19 amostras, em 11 delas foram detectadas, pelo método empregado, concentrações de organoclorados, sendo esses sujeitos: 2 pais que tiveram filhos com más-formações congênitas; 2 pais que possuem filhas com puberdade precoce; 3 mães que possuem filhas com puberdade precoce; 1 criança portadora de má-formação congênita e em todas as 3 crianças que apresentam puberdade precoce. Em relação à análise de metabólitos de piretróides na urina, foram coletadas 17 amostras, nas quais foram detectados metabólitos de piretróides (3PBA ou 4F3PBA) em 7 dos participantes: 2 pais que tiveram filhos com más-formações congênitas; 2 mães que geraram crianças com más-formações congênitas; 1 mãe que possui uma filha com puberdade precoce; e em 2 crianças acompanhadas por puberdade precoce.

d) Realizar pesquisa de ingredientes ativos de agrotóxicos em amostras de água dos domicílios das famílias incluídas no estudo - dentre os 7 domicílios nos quais foram coletadas amostras de água, oriundas do Sistema de Abastecimento de Água e Esgoto

(SAAE), responsável pelo fornecimento de água potável à comunidade de Tomé, em 6 deles detectou-se a presença de pelo menos 1 ingrediente ativo de agrotóxicos na amostra coletada, ou seja, em apenas um domicílio não foi detectada a presença de nenhum ingrediente ativo de agrotóxico na amostra analisada. Nos seis domicílios que apresentaram amostras positivas de água para a pesquisa de agrotóxicos (famílias 2, 3, 4, 6, 7 e 8), o ingrediente ativo de agrotóxicos mais presente nas análises foi o alacloro, o qual foi detectado em cinco das seis amostras positivas (famílias 2, 3, 4, 6 e 8). O segundo mais presente nas análises foi o ethion, encontrado em 3 das 6 amostras positivas (famílias 2, 3 e 7). Em terceiro lugar nas amostras de água analisadas foram encontrados os produtos pentimentalina (família 4) e malation (família 6).

e) Discutir as possíveis relações entre esses agravos e a exposição aos agrotóxicos – ao discutir todos esses resultados de forma conjunta e realizar um entrecruzamento das histórias clínicas, de exposição ambiental e ocupacional aos agrotóxicos das famílias, exames físico e complementares das crianças, dos resultados das análises toxicológicas e das amostras de água dos domicílios, com os aportes teóricos da toxicologia e da genética, somando a uma revisão da literatura científica nessa área, principalmente para investigar a relação entre os ingredientes ativos de agrotóxicos registrados em diversas etapas do estudo com os agravos pesquisados, **pode-se afirmar que existem fortes evidências que nos levam a concluir que os casos de más-formações congênitas e puberdade precoce na comunidade de Tomé têm relação com a intensa exposição dessas crianças e suas famílias aos agrotóxicos nessa região.**

f) Discutir os desafios epistemológicos, metodológicos e institucionais para o estabelecimento destas relações – ao lançarmos um olhar global sobre os casos das 8 famílias investigadas, foi possível apreender e aprofundar os principais desafios epistemológicos – relacionados aos próprios limites da ciência moderna positivista; metodológicos – relacionados às simplificações e aos reductionismos de áreas como a epidemiologia clássica que, apesar de muito contribuir com desenhos metodológicos que ajudam a desvelar quantitativamente as incidências e prevalências de determinados agravos, tornam-se insuficientes quando partimos de cenários complexos como o relatado no presente estudo; e institucionais – relacionados aos relatos dos próprios sujeitos da pesquisa, da trajetória do Núcleo Tramas no território e da atuação da pesquisadora na região nos últimos anos, por meio dos quais foi possível registrar a fragilização das políticas públicas, principalmente no âmbito da saúde, diante do enfrentamento dos contextos de adoecimento dessas populações, incapazes de implementar medidas e ações que objetivem antecipar,

prevenir, monitorizar, acompanhar e prestar assistência a esses agravos, contribuindo para o processo de invisibilização deles.

O problema de estudo que nos encontrou não percorreu os caminhos da institucionalidade, do sistema de saúde, dos sistemas de informações ou qualquer outro trilho que estivesse atrelado às obrigações legais do Estado brasileiro. Os casos das famílias que acompanhamos chegaram a nós somente por meio das vozes de mulheres guerreiras, que cotidianamente enfrentam os desafios que o modelo produtivo do agronegócio impôs às suas comunidades, entretanto, não perderam os brilhos nos olhos, os sorrisos e a atenção plena aos acontecimentos que as circundam.

O Sistema Nacional de Vigilância em Saúde deveria estar presente, o SUS deveria estar presente, as prefeituras municipais, os governos estaduais e federais deveriam estar presentes, o Centro de Referência em Saúde do Trabalhador e Ambiente (CERESTA) deveria estar presente e atuante, mas, quando todos esses aparelhos nem sequer percebem os problemas que estão emergindo dos territórios, são as vozes das mulheres que denunciam os processos de adoecimento em curso e anunciam que não desejam a vida desse jeito.

Por isso, no Núcleo Tramas, temos aprendido ao longo desses anos que a verdadeira vigilância em saúde acontece no chão dos territórios, onde homens e mulheres conseguem, com seus saberes, estar alertas às transformações engendradas em seus lugares de vida e, somente com muita pressão sobre os aparatos institucionais para que cumpram o que está previsto em lei, constroem os caminhos de liberdade que desejam. Dessa forma, é necessário compreendermos que o protagonismo destes sujeitos dos territórios na defesa do seu direito à saúde se caracteriza como uma ‘Vigilância Popular em Saúde’.

Durante a realização da pesquisa de campo na comunidade de Tomé, mais uma vez, tivemos muitas aulas sobre Vigilância Popular em Saúde. As mulheres, que também são lideranças comunitárias, as quais nos acolheram no território, conheciam e reconheciam a comunidade “como as palmas das suas mãos”. Generosamente, nos guiaram pela região, mediarão respeitosamente os diálogos com as famílias e identificaram outros casos dos quais não tínhamos conhecimento anteriormente.

Para nossa tristeza, a visita aos lares das famílias nos revelou que os adoecimentos presentes na comunidade são de diversas naturezas. O espanto foi grande ao constatar a quantidade elevada de crianças com suspeitas de distúrbios cognitivos e autismo. Os diálogos com as famílias, os moradores (as) e as lideranças comunitárias nos revelaram que esse também é um problema que tem preocupado bastante a comunidade, inclusive os profissionais da educação, os quais, cada vez mais, precisam lidar com um número maior de crianças que

apresentam essas alterações, porém não possuem nenhum suporte das gestões municipais e estaduais para prestarem um acolhimento e um ensino que estejam de acordo com essas singularidades. Muitas dessas crianças, inclusive, nunca passaram por avaliações médicas e, conseqüentemente, não possuem diagnósticos firmados e acompanhamento pelo sistema de saúde local. Apesar de esses agravos não terem sido selecionados em um primeiro momento para compor o nosso estudo, a vivência em campo e os relatos dos (as) moradores (as) sobre eles foram tão pertinentes que nos motivaram a procurar na literatura científica pesquisas que investigassem as relações entre essas alterações e a exposição aos agrotóxicos. Ao realizarmos essa revisão de literatura, pudemos constatar que já existem numerosas evidências científicas sobre as relações entre exposição aos agrotóxicos e a ocorrência de autismo (BRAUN, 2014; KEIL, 2014; SHELTON, 2014; CHESLACK-POSTAVA, 2013; ESKENAZI, 2007; ROBERTS, 2007) e distúrbios cognitivos (ANDERSEN, 2015; VIEL et al., 2015; ZHANG, 2014; TORRES-SÁNCHEZ, 2013; DALLAIRE, 2012; HORTON, 2012; BOUCHARD et al., 2011; ENGEL, 2011, 2007; RAUH, 2011; HARARI, 2010; YOUNG, 2005; RIBAS-FITÓ, 2003; BOSMA, 2000). Assim, esse problema de estudo, que emergiu do território durante a realização do campo empírico, precisa ser acolhido por novos estudos e pesquisas, como reivindicam os (as) moradores (as) da região.

Consideramos que os resultados do presente estudo são suficientes para visibilizar o adoecimento dessas crianças e suas famílias na comunidade de Tomé, encurraladas pelo modelo produtivo do agronegócio e contaminadas cotidianamente por agrotóxicos, por isso, defendemos que as medidas para impedir que esses e outros problemas continuem a surgir na região já deveriam estar sendo implementadas pelo poder público há bastante tempo. Além disso, para interromper os processos de vulnerabilização das comunidades, responsáveis diretos pela geração de problemas de saúde, não é suficiente reivindicarmos uma maior e melhor atuação do SUS, pois, enquanto não enfraquecermos o modelo de desenvolvimento hegemônico vigente, perpetuador de injustiças e assimetrias, e fortalecermos um caminho de vida plena, como nos incentiva a agroecologia, não será possível restaurar o equilíbrio do processo saúde-doenças das populações. Estamos ao lado das famílias, crianças, dos movimentos sociais e de todos os sujeitos que reivindicam o direito à saúde e uma vida digna para a Chapada do Apodi!

9. REFERÊNCIAS

- ABREU, P. H. B. **O agricultor familiar e o uso (in)seguro de agrotóxicos no município de Lavras, MG.** (Dissertação) Curso de Mestrado Acadêmico no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2014.
- ACSELRAD, H.; MELLO, C. C. A.; BEZERRA, G. N. **O que é Justiça Ambiental.** 1ª edição. Rio de Janeiro: Garamond, 2009.
- AIRAKSINEN, R. *et al.* Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. **Diabetes Care**, [s.l.], 34:1972–1979. 2011.
- ALI, A. M.; ABDELAZIZ, M.; EL-ALFY, B. Musculoskeletal congenital malformations: do paternal occupational exposures play a role?. **J Child Orthop**, [s.l.], v. 8, n. 4, p.313-318, 25 maio 2014.
- ALMBERG, K. S. *et al.* A study of adverse birth outcomes and agricultural land use practices in Missouri. **Environmental Research**, [s.l.], v. 134, p.420-426, out. 2014.
- ANDERSEN, H. R. *et al.* Impaired Reproductive Development in Sons of Women Occupationally Exposed to Pesticides during Pregnancy. **Environ Health Perspect**, v. 116, n. 4, p.566-572, 22 janeiro 2008.
- ANDERSEN H.R. *et al.* Occupational pesticide exposure in early pregnancy associated with sex-specific neurobehavioral deficits in the children at school age. **Neurotoxicol Teratol**, 47, p.1–9, 2015.
- ANVISA. **Programa de Análise de Resíduo de Agrotóxico em Alimentos (PARA). Relatório de atividades de 2011 e 2012.** Brasília: Anvisa, 2013c. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/58a5580041a4f6669e579ede61db78cc/Relat%C3%B3rio+PARA+2011-12+-+30_10_13_1.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 08 maio 2014.
- AUGUSTO, L. G. S. *et al.* **Dossiê Abrasco - Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde: Parte 2: Agrotóxico, saúde, ambiente e sustentabilidade.** Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.
- BAHADAR H.; MOSTAFALOU S.; ABDOLLAHI M. Growing burden of diabetes in Pakistan and the possible role of arsenic and pesticides. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, p.13-117, 2014.
- BARBOSA, I. M. **Câncer infanto-juvenil: relação com os polos de irrigação no estado do Ceará.** (Dissertação) Curso de Mestrado Acadêmico em Medicina, Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, 131 p. Fortaleza, 2016.
- BOAS, M.; MAIN, K. M.; FELDT-RASMUSSEN, U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 16, p. 385-391, 2009.
- BOELSTERLI, A. **Mechanistic Toxicology: The molecular basis of how chemicals disrupt biological targets.** Nova Iorque. Taylor & Francis, p. 314. 2003.

BOMBARDI, L. M. **Pequeno ensaio cartográfico sobre o uso de agrotóxicos no Brasil**. São Paulo: Laboratório de Geografia Agrária - USP, 2016. Disponível em: <<https://www.larissabombardi.blog.br/livros>>. Acesso em: 10 julho 2017.

BOSMA H. *et al.* **Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction**. *Lancet*, p.356:912–913, 2000.

BRASIL. **Lei nº 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. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Seção 1. p.11459, 12 julho 1989.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico Nº 10**, Vol. 44. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, 2013.

BRAUN J. M. *et al.* Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the home study. **Environ Health Perspect**, p.122:513–520, 2014.

BOLOGNESI C.; MORASSO, G. Genotoxicity of pesticides: potencial risk for consumers. **Trends Food Sci Technol**, v.11, p.182-187, 2000.

BOUCHARD, MF *et al.* Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. **Environ Health Perspect**, p.119:1189–1195, 2011.

BURIGO, A.C. *et al.* Avança a indústria dos agrotóxicos, mas também as lutas em defesa da vida e a agroecologia. In: CARNEIRO, F.F.; GIRALDO, L.G.S.; RIGOTTO, R.M.; FRIEDRICH, K.; BURIGO, A.C. **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CALABRESE, Edward J. Paradigm lost, paradigm found: The re-emergence of hormesis as a fundamental dose response model in the toxicological sciences. **Environmental Pollution**, v. 138, n. 3, p.378-411, dezembro 2005.

CALABRESE, Edward J. Hormesis: Why It Is Important to Toxicology and Toxicologists. **Environmental Toxicology and Chemistry**, Amherst, v. 27, n. 7, p.1451-1474, janeiro 2008.

CARNEIRO, F. F. *et al.* **Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: ABRASCO, abril de 2012. 1ª Parte.

CARVALHO, H. M. **Apresentação em Seminário sobre Agrotóxicos realizado pela Via Campesina em São Paulo**, setembro de 2010.

CEARÁ. **Decreto nº 24.569, de 31 de julho de 1997**. Consolida e regulamenta a Legislação do Imposto Sobre Operações relativas à circulação de mercadorias e sobre prestações de serviços de transporte interestadual e intermunicipal e de comunicação (ICMS), e dá outras providências. Diário Oficial do Estado 1997, 4 agosto.

CHESLACK-POSTAVA, K. *et al.* Maternal serum persistent organic pollutants in the Finnish Prenatal Study of Autism: a pilot study. **Neurotoxicol Teratol**, 38, p.1–5, 2013.

CODRU, N; SCHYMURA, M; NEGOITA, S; Akwesasne Task Force on Enviroment; REJ, R; CARPENTER, D. Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. **Environ Health Perspect**, 115, p.1442–1447, 2007.

COGERH - Companhia De Gestão De Recursos Hídricos. **Plano de Gestão Participativa dos Aquíferos da Bacia Potiguar**. Estado do Ceará, Fortaleza, 2009.

CORRADINI, Helcio Bahia *et al.* Anomalias congênitas: malformações. In: MARCONDES, Eduardo *et al* (Org.). **Pediatria Básica: Pediatria Geral e Neonatal**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, cap. 4. p. 280-290, 2002.

COSTA, Marília Braga. **Análise de Expressão dos Genes de Reparo da Lesão de Fita Simples do DNA de Trabalhadores Rurais Expostos à Agrotóxicos**. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 117p., 2017.

COX, S; NISKAR, A; NARAYAN, K; MARCUS, M. Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982–1984. **Environ Health Perspect**, 115, p.1747–1752, 2007.

DALLAIRE, R. *et al.* Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. **Environ Res**, 118, p.79–85, 2012.

DAMSTRA, T. *et al.* Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors Chapter 1. [database on the internet] on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organization and the United Nations Environment Programme. **International Programme on Chemical Safety**. Geneva. Suíça. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/>. Acesso em: 7 de setembro de 2017.

DUTRA, Lidiane Silva; FERREIRA, Aldo Pacheco. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. **Saúde em Debate**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.241-253, junho de 2017.

EL-HELALY, M. *et al.* Paternal occupational exposures and the risk of congenital malformations — A case-control study. **International Journal Of Occupational Medicine And Environmental Health**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.218-227, 1 janeiro 2011. Nofer Institute of Occupational Medicine.

ELLERY, A. E. L.; ARREGI, M. M. U.; RIGOTTO, R. M. Incidência de câncer em agricultores em hospital de câncer no Ceará. In: **Iea World Congress of Epidemiology**, 18, 2008, São Paulo, Anais. São Paulo: Abrasco, 2008.

ENGEL, S; WETMUR, J; CHEN, J; ZHU, C; BARR, DB; CANFIELD, R; WOLFF, M. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. **Environ Health Perspect**, 119, p.1182–1188, 2001.

ESKENAZI, B *et al.* Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. **Environ Health Perspect**, 115, p.792–798, 2007.

EVANGELOU, E; NTRITSOS, G; CHONDROGIORGI, M; KAVVOURA, FK; HERNANDEZ, AF; NTZANI, EE; TZOULAKI, I. Exposure to pesticides and diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Environ Int**, 91, p.60–68, 2016.

EVERETT, CJ; FRITHSEN, IL; DIAZ, VA; KOOPMAN, RJ; SIMPSON, WM Jr; MAINOUS, AG. Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999–2002. **National Health and Nutrition Examination Survey**. *Environ Res*, 103, p.413–418, 2007.

FERGUSON, K. K.; O'NEILL, M. S.; MEEKER, J. D. Environmental Contaminant Exposures and Preterm Birth: A Comprehensive Review. **Journal Of Toxicology And Environmental Health, Part B**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.69-113, fev 2013. Informa UK Limited.

FERNÁNDEZ, M. F.; OLMOS, B.; OLEA, N. Exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations (cryptorchidism and hypospadias). **Gaceta Sanitaria**, v. 21, n. 6, p. 500-514, 2007.

FERREIRA FILHO, L. I. P. **Estudo das alterações citogenômicas da medula óssea de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos**. [Dissertação] Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2013.

FIDELES, N. **Impactos da Revolução Verde**. Radioagência NP, São Paulo, set. 2006. Disponível em: <<http://www.radioagencianp.com.br>>. Acesso em: 12 jun. 2010.

FONTENELE, E. G.P. *et al.* Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. **Arq. Bras endocrinol Metab**. p. 54/1, 2010.

FREITAS, B. M. C. **Marcas da modernização da agricultura no território do Perímetro Irrigado Jaguaribe-Apodi: uma face da atual reestruturação socioespacial do Ceará**. [Dissertação] Mestrado Acadêmico em Geografia – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2010.

FRIEDRICH, K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. **Revista Vigilância Sanitária em Debate**, v. 1, n. 2, p. 2-15, 2013. Disponível em: <http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/>. Acesso em: 25 abril de 2015.

GARNELO, Luiza. **Avaliação por triangulação de métodos: abordagem de programas sociais: Resenha**. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 5, n. 22, p.1115-1118, maio 2006.

GRISOLIA, C. K. **Agrotóxicos – mutações, câncer e reprodução**. Brasília: Universidade de Brasília, 2005.

GUDYNAS, E. Estado compensador y nuevos extractivismos: Las ambivalencias del progresismo sudamericano. Buenos Aires: **Nueva Sociedad**, nº 237, p. 128-146, 2012.

HARARI, R; JULVEZ, J; MURATA, K; BARR, D; BELLINGER, DC; DEBES, F; GRANDJEAN, P. Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides. **Environ Health Perspect**, 118, p.890–896, 2010.

HARVEY, David. **O novo imperialismo**. São Paulo: Loyola, 2004.

HEEREN, G. A.; TYLER, J.; MANDEYA, A. Agricultural chemical exposures and birth defects in the Eastern Cape Province, South Africa A case – control study. **Environmental Health: A Global Access Science Source**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.11-18, 2003. Springer Science and Business Media.

HORTON, M. K.; KAHN, L. G.; PERERA, F.; BARR, D. B.; RAUH, V. Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory?. **Neurotoxicol Teratol**, 34, p.534–541, 2012.

IDROVO, A. J.; SANÍN, L. H. Resultados adversos en la procreación en mujeres trabajadoras en la floricultura colombiana: un resumen de la evidencia mediante metanálisis. **Biomédica**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.490-497, 01 ago. 2007.

KADHEL, P. *et al.* Chlordecone Exposure, Length of Gestation, and Risk of Preterm Birth. **American Journal Of Epidemiology**, [s.l.], v. 179, n. 5, p.536-544, 8 jan. 2014. Oxford University Press (OUP).

KALTER, H; WARKANY, J. Congenital malformations: etiological factors and their role in prevention (first of two parts). **New England Journal of Medicine**, 308, p.424-431, 1983.

KAVLOCK, R. J. *et. al.* Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. **Environ Health Perspect**, 104 Suppl. 4, p.715-740, 1996.

KEIL, A. P.; DANIELS, J. L.; HERTZ-PICCIOTTO, I. Autism spectrum disorder, flea and tick medication, and adjustments for exposure misclassification: the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. **Environ Health**, p.13:3, 2014.

KIELB, C. *et al.* Maternal periconceptional occupational exposure to pesticides and selected musculoskeletal birth defects. **International Journal of Hygiene And Environmental Health**, [s.l.], v. 217, n. 2-3, p.248-254, mar. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S1438463913000795?httpAccept=text/xml>>. Acesso em: 09 nov. 2015.

KLEIN, C. H.; BLOCH, K. V. Estudos seccionais. In: MEDRONHO, Roberto A. *et al.* **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, Cap. 10. p. 193-219, 2009.

KOIFMAN, S.; HATAGIMA, A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). **É veneno ou é remédio: agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 75-99, 2003.

LEE, D. H.; LEE, I. K.; SONG, K.; STEFFES, M.; TOSCANO, W.; BAKER, B. A.; JACOBS, D. R. J. A strong dose-response relation between sérum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999–2002. **Diabetes Care**, 29, p.1638–1644, 2006.

LEVIGARD, Y. E.; ROZEMBERG, B. A interpretação dos profissionais de saúde acerca das queixas de “nervos” no meio rural: uma aproximação ao problema das intoxicações por agrotóxicos. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p. 1515-1524, 2004.

LIPSET, S. M.; TROW, M.; COLEMAN, J. Union democracy: The inside politics of the International'Ijrpographical Union. New York: Free Press, 1956.

MACIEL, R. H. M.; RIGOTTO, R. M.; ALVES, P. A.; Como está a saúde destes trabalhadores? In: RIGOTTO, Raquel Maria (org.). **Agrotóxicos, trabalho e saúde – vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola do Baixo Jaguaribe, Ceará**. 1ª Ed. Fortaleza: Editora UFC; São Paulo: Expressão Popular, 2011, pp. 391-413.

MANSOUR, S. A. Pesticide exposure – Egyptian scene. **Toxicology**, v. 198, p. 91-115, 2004.

MARINHO, M. V. F. W.; REIS, J. T. L. Alterações do Desenvolvimento Puberal. In: PÉRET, Frederico José Amedeé et al. **Ginecologia & Obstetrícia: Manual para Concursos/TEGO**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 13. p. 93-99, 2007.

MARINHO, A. P. **Contextos e contornos de risco da modernização agrícola em municípios do Baixo Jaguaribe-Ce: o espelho do (des)envolvimento e seus reflexos na saúde, trabalho e ambiente**. [Tese] Doutorado na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Brasil, 2010.

MARINHO, A. M. P.; CARNEIRO, F. F.; ALMEIDA, V. E.. Dimensão socioambiental em área de agronegócio: a complexa teia de riscos, incertezas e vulnerabilidades. In: RIGOTTO, Raquel Maria et al (Org.). **Agrotóxicos, trabalho e saúde: vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no baixo Jaguaribe/CE**.. Fortaleza: UFC, Cap. 5. p. 166-214, 2011.

MATOS, G. B.; SANTANA, O. A. M.; NOBRE, L. C. C.; Intoxicação por agrotóxicos. In: **Manual de Normas e procedimentos Técnicos para a Vigilância da Saúde do Trabalhador**. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador, p. 249-280, 2002.

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Brasil. **Projeções do Agronegócio 2010/2011 a 2020/2021**. Brasília, junho de 2011.

MCKINLAY, R *et. al*. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. **Environment International**, v34(2), p.168-183, 2008.

MEDRONHO, Roberto de Andrade *et al*. **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 685 p.

MEYER, A. *et. al*. Os agrotóxicos e sua ação como desreguladores endócrinos. In: PERES, F. & MOREIRA, J.C. **É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, Saúde e Ambiente**. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2003. p. 101-120. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/cap_05_veneno_ou_remedio.pdf>. Acesso em 20 de outubro de 2017.

MICHAELS, David. **Doubt is their product: How industry’s assault on science threatens your health**. Nova Iorque: Oxford University Press, 2008.

MINAYO, M. C. S.; ASSIS, S. G.; SOUZA, E. R. (orgs). **Avaliação por Triangulação de Métodos: abordagem de programas sociais**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Monitoramento de agrotóxicos na água para consumo humano no Brasil, 2011. Boletim Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 44(10), p. 1-24. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/periodicos/boletim_epidemiologico_numero_10_2013.pdf>. Acesso em: 20 agosto de 2013.

MOORHEAD, P. S.; NOWELL, P.C.; MELLMAN, W.J.; BATTIPS, D.M.; HUNGERFORD, D.A. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. **Exp. Cell. Res.** (1960), 20, p.613-616, 1996.

MOREIRA, R. J. Críticas ambientalistas a Revolução Verde. In: **World Congress of Rural Sociology-IRSA, 10th; Brazilian Congress of Rural Economic and Sociology-Sober, 37th, 2000.** Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://bibliotecavirtual.clacso.org.ar/ar/libros/brasil/cpda/estudos/quinze/moreira15.htm>>. Acesso em: 21 agosto 2016.

MOSTAFALOU, Sara; ABDOLLAHI, Mohammad. Concerns of environmental persistence of pesticides and human chronic diseases. **Clin Exp Pharmacol**, 2, p.108, 2012a.

_____. Current concerns on genotoxicity of pesticides. **Int J Pharmacol**, 8, p.473–474, 2012b.

_____. The role of environmental pollution of pesticides in human diabetes. **Int J Pharmacol**, 8, p.139–140, 2012c.

_____. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. **Archives Of Toxicology**, [s.l.], v. 91, n. 2, p.549-599, 8 out. 2016. Springer Nature.

MUSTAFA, M. *et al.* Inflammatory-mediated pathway in association with organochlorine pesticides levels in the etiology of idiopathic preterm birth. **Reproductive Toxicology**, [s.l.], v. 57, p.111-120, nov. 2015. Elsevier BV.

OLIVEIRA, N. P. *et al.* Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 19, n. 10, p.4123-4130, 2014. FapUNIFESP (SciELO).

OPAS. **Manual de Vigilância da Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. Brasília: Opas/OMS, 1996.

PATHAK, R. *et al.* Association between recurrent miscarriages and organochlorine pesticide levels. **Clinical Biochemistry**, [s.l.], v. 43, n. 1-2, p.131-135, jan. 2010. Elsevier BV.

PERES, F.; MOREIRA, J. C.; DUBOIS, G. S. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). **É veneno ou é remédio: agrotóxicos, saúde e ambiente.** Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003. p. 21-41.

PESSOA, Vanira Matos. **Tecendo atenção integral em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador na Atenção Primária à saúde em Quixeré - Ceará.** (Dissertação) Curso de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública - Universidade Federal do Ceará, 2010. Orientadora: Raquel Maria Rigotto.

PETTERSEN, H. N.; TRIGINELLI, A. G; FARIA, M. M. de L. Propedêutica das Malformações Fetais. In: PÉRET, FREDERICO, J. A. *et al.* **Ginecologia & Obstetrícia: Manual para Concursos/TEGO.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 107. p. 879-885, 2007.

PHILIBERT, A; SCHWARTZ, H; MERGLER, D. An exploratory study of diabetes in a First Nation community with respect to sérum concentrations of p, p'-DDE and PCBs and fish consumption. **Int J Environ Res Pub Health**, 6, p.3179–3189, 2009.

PIERIK, F. H. *et al.* Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Case-Control Study in Newborn Boys. **Environ Health Perspect**, [s.l.], v. 112, n. 15, p.1570-1576, 3 set. 2004. Environmental Health Perspectives.

PIGNATI, W. A.; MACHADO, J. M. H.; CABRAL, J. F. Acidente rural ampliado: o caso das “chuvas” de agrotóxicos sobre a cidade de Lucas do Rio Verde – MT. **Ciência & Saúde Coletiva**, 12(1), p.105-114, 2007.

PONTES, A. G. V. Os perímetros irrigados como estratégia geopolítica para o desenvolvimento do semiárido e suas implicações à saúde, ao trabalho e ao ambiente. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 18, p. 3213-3222, 2013.

PORTO, Marcelo Firpo de Souza; ROCHA, Diego Ferreira da; FINAMORE, Renan. Saúde coletiva, território e conflitos ambientais: bases para um enfoque socioambiental crítico. **Ciência & Saúde Coletiva**, 19(10), p.4071-4080, 2014.

PORTO, Marcelo Firpo; SOARES, Wagner Lopes. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. **Rev. Bras. Saúde Ocup.**, São Paulo, v. 125, n. 37, p.17-31, jan. 2012.

QUEIROZ, E. K.; WAISSMANN, W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 3, p. 485-493, 2006.

RAUH, V; ARUNAJADAI, S; HORTON, M; PERERA, F; HOEPNER, L; BARR, DB, WHYATT, R. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. **Environ Health Perspect**, 119, p.1196–1201, 2011.

REGIDOR, E. *et al.* Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. **Occupational And Environmental Medicine**, [s.l.], v. 61, n. 4, p.334-339, 1 abr. 2004.

RIBAS-FITO, N, *et al.* Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. **Pediatrics**, 111, p.580–585, 2003.

RICHARD, S; MOSLEMI, S; SIPAHUTAR, H; BENACHOUR, N; SERALINI, G. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. **Environ Health Perspect**, 113(6), p;716–20, 2005

RIGOTTO, R. M. (Org.). **Agrotóxicos, trabalho e saúde: vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaribe/CE**. 1. ed. Fortaleza: Edições UFC, 2011.

RIGOTTO, R. M.; AGUIAR, A.C. Invisibilidade ou invisibilização dos efeitos crônicos dos agrotóxicos à saúde? Desafios à ciência e às políticas públicas. In: **Observatório Internacional de Capacidades Humanas, Desenvolvimento e Políticas Públicas: estudos e análises**. [s.l.], p.47-88, 2015.

RIGOTTO, R. M. *et al.* Trends of chronic health effects associated to pesticide use in fruit farming regions in the state of Ceara, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, p. 763-773, 2013.

RIGOTTO, R. M.; AGUIAR, A. C. P. Por que morreu VMS? Sentinelas do des-envolvimento sob o enfoque socioambiental crítico da determinação social da saúde. **Saúde em Debate**, [s.l.], v. 41, n. 112, p.92-109, mar. 2017. FapUNIFESP (SciELO).

- RIGNELL-HYDBOM, A.; RYLANDER, L.; HAGMAR, L. Exposure to persistente organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. **Hum Exp Toxicol**, 26, p.447–452, 2007.
- RIGNELL-HYDBOM, A. *et al.* Exposure to p, p'-DDE: a risk factor for type 2 diabetes. *PLoS One*, 4, p.7503, 2009.
- ROBERTS, E.M.; ENGLISH, P.B.; GREYER, J.K.; WINDHAM, G.C.; SOMBERG, L.; WOLFF, C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. **Environ Health Perspect** 115, p.1482–1489, 2007.
- ROJAS, Alejandra; OJEDA, María Elena; BARRAZA, Ximena. Congenital malformations and pesticide exposure. **Rev. méd. Chile** [online], vol.128, n.4, p.399-404, 2000.
- ROSA, Ana Cristina Simões. **Avaliação dos níveis basais de metabólitos de agrotóxicos piretróides na população adulta da cidade do Rio de Janeiro: contribuição para a vigilância em saúde no país.** (Tese) Doutorado na Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2017.
- ROSS, P. S. *et al.* Contaminant-related suppression of delayed-type hypersensitivity and antibody responses in harbor seals fed herring from the Baltic Sea. **Environmental Health Perspectives**, v. 103, n. 2, p. 162-7, 1995.
- SALDANA, T.M. *et al.* Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. **Diabetes Care**, 30, p.529–534, 2007.
- SANTOS, A. L.; RIGOTTO, R. M. Território e territorialização: incorporando as relações produção, trabalho, ambiente e saúde na atenção básica à saúde. **Trab. educ. saúde** (Online), Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, nov. 2010.
- SEMENZA, J. C. *et al.* Reproductive toxins and alligator abnormalities at Lake Apopka, Florida. **Environmental Health Perspectives**, v. 105, n. 10, p. 1030-1032, 1997.
- SÉRALINI, G-E. *et al.* Conclusiveness of toxicity data and double standards. **Food and Chemical Toxicology**, v. 69, p. 357–359, 2014.
- SETIAN, Nuvarte; DELLA MANNA, Thais. Gônadas. In: MARCONDES, Eduardo *et al.* **Pediatria Básica: Pediatria Clínica Especializada**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, p 553-564, 2005.
- SETTIMI, L. *et al.* Spontaneous abortion and maternal work in greenhouses. **Am. J. Ind. Med.**, [s.l.], v. 51, n. 4, p.290-295, 2008. Wiley-Blackwell.
- SHELTON, J. F. *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. **Environ Health Perspect**, 122, p.1103–1109, 2014.
- SILVA, S. R. G. *et al.* Defeitos congênitos e exposição à agrotóxicos no Vale do São Francisco. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s. L.], v. 33, n. 1, p.20-26, 2011.
- SINDAG. Investimento em tecnologia produziu safra recorde. **Conexão SINDAG Especial**. Ano 8, n. 42, 2013. Disponível em:

<http://www.sindiveg.org.br/conexao/anteriores/conexao_42.pdf>. Acesso em: 12 março 2014.

SINGH, A. K. K. Acute effects of acephate and methamidophos and interleukin-1 on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis in and release from the hypothalamus in vitro: Comparative biochemistry and physiology. **Toxicol Pharmacol**, 132(1), p.9, 2002.

SIQUEIRA, Marília Teixeira de *et al.* Correlation Between Pesticide Use in Agriculture and Adverse Birth Outcomes in Brazil: an Ecological Study. **Bulletin Of Environmental Contamination And Toxicology**, [s.l.], v. 84, n. 6, p.647-651, 15 maio 2010.

SON, H. K. *et al.* Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. **Environ Int**, 36, p.410–414, 2010.

SOUZA, M. A. M. de. Abortamentos. In: PÉRET, Frederico José Amedeé *et al.* **Ginecologia & Obstetrícia: Manual para Concursos/TEGO**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Cap. 79. p. 649-653.

SOUSA, Maria Gizeuda de Freitas. **Avaliação do herbicida glifosato presente na atmosfera. Estudo de caso: município de Limoeiro do Norte-CE**. (Dissertação) Curso de Mestrado Acadêmico no Programa de Pós-graduação em Tecnologia e Gestão Ambiental, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, Fortaleza, 2015.

SØRMO, E. G. *et al.* Immunotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCB) in free-ranging gray seal pups with special emphasis on dioxin-like congeners. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 72, n. 3-4, p. 266-276, 2009.

SVAMPA, M. **Maldesarrollo: La Argentina del extractivismo y del despojo**. Buenos Aires: Ediciones Katz, 2014.

TANG, M.; CHEN, K.; YANG, F.; LIU, W. Exposure to organochlorine pollutants and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, 9, 85556, 2014a.

_____. Assessing the underlying breast cancer risk of Chinese females contributed by dietary intake of residual DDT from agricultural soils. **Environ Int**, 73, p.208–215, 2014b.

TEIXEIRA, A. C. de A. *et. al.* Tecendo aproximações entre o trabalho e a pluralidade da exposição dos trabalhadores a agrotóxicos e fertilizantes no Baixo-Jaguaribe- CE. In: RIGOTTO, R. M. (org.). **Agrotóxicos, trabalho e saúde – vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola do Baixo Jaguaribe, Ceará**. 1ª Ed. Fortaleza: Editora UFC; São Paulo: Expressão Popular, 2011, pp. 319-360.

TEIXEIRA, M. M. “Por deus que parece que fizeram por aí algum rebuliço:” experiências de combate à pulverização aérea na Chapada do Apodi, Ceará. In: RIGOTTO, R. M. (Org.). **Agrotóxicos, trabalho e saúde – vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola do Baixo Jaguaribe, Ceará**. 1ª Ed. Fortaleza: Editora UFC; São Paulo: Expressão Popular, 2011, pp. 525-546.

THUNDIYIL; J. G.; SOLOMON, G. M.; MILLER, M. D. Transgenerational exposures: persistent chemical pollutants in the environment and breast milk. **Pediatr Clin North Am**, 54(1), p.81-101, 2007.

TORRES-SANCHEZ, L. *et al.* Prenatal p, p -DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5–5 years of age. **Environ Health Perspect**, 121, p.263–268, 2013.

TURYK, M.; ANDERSON, H.; KNOBELOCH, L.; IMM, P.; PERSKY, V. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. **Environ Health Perspect**, 117, p.1076–1082, 2009a.

_____. Prevalence of diabetes and body burdens of polychlorinated biphenyls, polybrominated diphenyl ethers, and p, p'-diphenyldichloroethene in Great Lakes sport fish consumers. **Chemosphere**, 75, p.674–679, 2009b.

UEKER, Marly Eliane *et al.* Parenteral exposure to pesticides and occurrence of congenital malformations: hospital-based case–control study. **Bmc Pediatrics**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-7, 12 ago. 2016. Springer Nature.

UFBA. **Acidentes de trabalho devido à intoxicação por agrotóxicos entre trabalhadores da agropecuária 2000-2011**. Salvador: Centro Colaborador de Vigilância em Acidentes de Trabalho da UFBA, março de 2012.

UKROPEC, J. *et al.* High prevalence of prediabetes and diabetes in a population exposed to high levels of an organochlorine cocktail. **Diabetologia**, 53, p.899–906, 2010.

VASCONCELOS, M. P. M. de; DINIZ, S. S. A. Trabalho de Parto Pré-termo. In: PÉRET, Frederico José Amedeé *et al.* **Ginecologia & Obstetrícia: Manual para Concursos/TEGO**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 82. p. 686-693, 2007.

VENTURA, Magda Maria. **O Estudo de Caso como Modalidade de Pesquisa**. Rio de Janeiro: Socerj, v. 5, n. 20, p.383-386, set. 2007.

VIEL, J. F. *et al.* Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. **Environ Int**, 82, p.69–75, 2015.

WINCHESTER, P. D; HUSKINS, J.; YING, J. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States. **Acta Paediatrica**, [s.l.], v. 98, n. 4, p.664-669, abr. 2009. Wiley-Blackwell. Disponível em:<<http://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1111/j.1651-2227.2008.01207.x>>. Acesso em: 09 nov. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors** [Internet]. 2002. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/>. Acesso em 10 de novembro de 2016.

YIN, Robert K. **Estudo de caso: Planejamento e Métodos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmeo, 2001.

YOUNG, J. G. *et al.* Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. **Neurotoxicology**, 26, p.199–209, 2005.

ZHANG, Y. *et al.* Prenatal exposure to organophosphate pesticides and neurobehavioral development of neonates: a birth cohort study in Shenyang, China. **PLoS One**, 9, e8849, 2014.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado pela pesquisadora Ada Cristina Pontes Aguiar a participar da pesquisa intitulada EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E EFEITOS CRÔNICOS SOBRE A SAÚDE HUMANA: UMA "HERANÇA MALDITA" DO AGRONEGÓCIO PARA A CHAPADA DO APODI (CE)? Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

O objetivo desta pesquisa será realizar a investigação dos casos de más-formações congênitas (crianças que nasceram com defeitos) e puberdade precoce (crianças que entraram na fase da adolescência antes do tempo) que ocorreram nos últimos anos, na comunidade de Tomé, e a relação entre estas doenças e a exposição aos agrotóxicos que existe na comunidade. Para isso, realizaremos entrevistas com os pais das crianças que apresentam estas doenças, para saber sobre a história delas, desde o momento em que a mãe engravidou até os dias atuais, e coletar informações sobre os contatos que estas crianças podem ter tido com os agrotóxicos. Com esta finalidade, aplicaremos um roteiro que apresenta nove (9) itens, realizaremos o exame físico completo destas crianças e registraremos, com máquina fotográfica, todos os documentos médicos (exames, laudos, receitas) delas. Em seguida, aplicaremos, para a mãe e o pai, um segundo roteiro que apresenta oito (8) itens com a finalidade de investigar o contato dos pais, tanto na comunidade, como nos seus trabalhos, com os agrotóxicos. Utilizaremos um gravador portátil para registrar as entrevistas. A duração total da conversa, considerando a aplicação dos roteiros das crianças e dos pais, será de aproximadamente duas (2) horas. Além das entrevistas, realizaremos, também, com as crianças e os seus pais, a coleta de sangue e urina. Em relação às crianças, será retirado um volume de aproximadamente 5 ou 10 ml de sangue periférico (do braço) e aproximadamente 20 ml de urina. O mesmo volume será coletado dos pais das crianças. O objetivo dessas coletas é investigar a presença de agrotóxicos nesses materiais, e, caso a pesquisadora suspeite de alguma síndrome genética nas crianças, também será realizado exame para avaliar melhor o caso.

Os riscos desta pesquisa são relacionados à realização das entrevistas, as quais podem provocar abalos emocionais devido a lembranças tristes, no entanto, se isso acontecer, o entrevistador interromperá a conversa e fornecerá apoio psicológico para a recuperação do

entrevistado e só retomará a entrevista quando o mesmo manifestar interesse e condição de prosseguir no roteiro. Além disso, durante a coleta de sangue na veia do braço, o participante da pesquisa poderá apresentar sintomas como dor, sangramento ou inchaço no braço. Na ocorrência de algum desses sintomas, ou de outras queixas não previstas, a pesquisadora realizará medidas para aliviar esses sintomas, como: interrupção da coleta de sangue, aplicação de compressa fria sobre o local do inchaço, aplicação de pomada para alívio da dor e do inchaço. Se, mesmo assim, os sintomas não forem resolvidos, a equipe de pesquisa se responsabilizará por transportar e acompanhar o participante até o serviço de emergência mais próximo da sua casa. Em relação aos benefícios da pesquisa, esperamos que os resultados dela ajudem o sistema de saúde a tomar medidas que evitem o surgimento de novas doenças parecidas na região.

A pesquisadora responsável se compromete a utilizar os dados e/ou material coletado somente para esta pesquisa. Informamos que o participante não receberá nenhum pagamento ou reembolso por participar desta pesquisa.

Importante destacar que a qualquer momento o participante poderá se recusar a continuar participando da pesquisa e que também poderá retirar a sua autorização, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. As informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

Endereço da responsável pela pesquisa:

Nome: Ada Cristina Pontes Aguiar

Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, nº 2398, Aptº 201 A, Dionísio Torres, Fortaleza (CE)

Telefone para contato: (85) 996862974

O abaixo-assinado _____, ____anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre

a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Limoeiro do Norte, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa:

Data:

Assinatura:

Nome do pesquisador:

Data:

Assinatura:

Nome da testemunha (se o voluntário não souber ler):

Data:

Assinatura:

Nome do profissional que aplicou o TCLE:

Data:

Assinatura:

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas, de segunda à sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

APÊNDICE 2 - TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) como participante da pesquisa EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E EFEITOS CRÔNICOS SOBRE A SAÚDE HUMANA: UMA "HERANÇA MALDITA" DO AGRONEGÓCIO PARA A CHAPADA DO APODI (CE)?

Nesse estudo pretendemos saber por qual motivo algumas crianças da sua comunidade estão nascendo com defeitos e outras estão se tornando adolescentes antes do tempo. Pretendemos investigar se essas doenças têm alguma coisa a ver com o veneno que é utilizado aqui na região do Tomé.

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é que vários moradores do Tomé nos contaram que, nos últimos anos, aumentou muito a quantidade de crianças nascendo com defeitos e se tornando adolescentes antes do tempo. Para este estudo, adotaremos o (s) seguinte (s) procedimento (s): vamos conversar com os seus pais para obter mais informações sobre o problema de saúde pelo qual você é acompanhado, realizar um exame físico completo seu, para isso, será necessário ver todas as partes do seu corpo e você vai precisar retirar a roupa toda, mas, nessa hora do exame físico, vamos para um lugar com a porta fechada, e só quem poderá estar presente será a pesquisadora, que é médica, e os seus pais. Também vamos retirar um pouco de sangue do seu braço, que será colocado em um ou dois tubos de 5ml, vai depender do problema de saúde que você apresente (mais ou menos a quantidade que cabe em um copinho de xarope), além de pedir que você faça xixi em uma pequena vasilha (mais ou menos do tamanho de um copo pequeno de água).

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá que pagar nada, nem receberá dinheiro por isso. Você será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e se você não quiser participar, ninguém ficará bravo ou furioso, e você continuará sendo atendido (a) pela pesquisadora da mesma forma, além disso, ela irá colocar as suas informações em segredo. Você não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo apresenta risco pequeno, isto é, durante a realização do exame físico, você poderá ficar envergonhado (a) ou triste por conta de alguma lembrança ruim, se isso acontecer, podemos parar a conversa ou o exame físico, e retornar somente quando você estiver tranquilo para isso. Além disso, quando formos tirar um pouco de sangue do seu braço, pode acontecer de haver algum sangramento, inchaço, ficar roxo no local onde for colocada a agulha e também você poderá sentir uma dor fraca ou média, que pode durar

alguns dias. Se essas reações acontecerem, a pesquisadora responsável pelo estudo fará algumas coisas para aliviar os sintomas, como parar de colher o sangue, colocar um pano com gelo no local do inchaço ou aplicar uma pomada na ferida para diminuir o inchaço e a dor, se, mesmo assim, os sintomas não melhorarem, a equipe de pesquisa se responsabilizará por levá-lo (a) até o hospital mais próximo da sua casa.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada a pesquisa. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com a pesquisadora responsável por um período de 5 anos e, após esse tempo, serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pela pesquisadora responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar, se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste Termo de Assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Limoeiro do Norte (CE), ____ de _____, de 20____.

DIGITAL



Assinatura do (a) menor

Assinatura do (a) pesquisador (a)

Endereço da responsável pela pesquisa:

Nome: Ada Cristina Pontes Aguiar

Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, nº 2398, Aptº 201 A, Dionísio Torres, Fortaleza (CE)

Telefone para contato: (85) 996862974

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas, de segunda à sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

APÊNDICE 3 - DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, _____, chefe do _____, fiel depositário dos prontuários médicos dos pacientes, autorizo a pesquisadora Ada Cristina Pontes Aguiar a colher dados dos prontuários para fins de seu estudo “EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E EFEITOS CRÔNICOS SOBRE A SAÚDE HUMANA: UMA “HERANÇA MALDITA” DO AGRONEGÓCIO PARA A CHAPADA DO APODI (CE)?” a ser realizado neste serviço.

Fortaleza, _____ de _____ de 201__.

NOME DO RESPONSÁVEL PELA INSTITUIÇÃO

APÊNDICE 4 - ROTEIRO PARA ABORDAGEM DAS CRIANÇAS

Data e local da entrevista:

Entrevistador/a:

1) Nome:

2) Idade:

3) Histórico da gestação:

. Gesta Para Abortamento:

. Idade da mãe ao engravidar:

. Número de consultas de pré-natal e local de realização:

. Intercorrências na gestação:

. Uso de medicamentos ou outras substâncias na gestação:

. Co-morbididades da mãe:

. Data do parto:

. Tipo de parto:

. Local do parto:

. Condição ao nascer:

4) Em caso de óbito da criança, data do óbito:

6) Existem outros casos na família?

5) Exposição aos agrotóxicos e/ou outras substâncias químicas durante a gestação ou após o nascimento, tentar identificar o(s) princípio(s) ativo(s) ou nome(s) comercial(ais) da(s) substância(s):

7) A criança é(era) acompanhada em algum serviço especializado? Se sim, qual?

8) Qual o estado de saúde atual da criança?

9) Como foi a alimentação da criança após o nascimento? Houve consumo de alimentos à base de soja?

*Registrar (foto ou cópia) todos os documentos médicos desde o pré-natal até a presente data (cartão de pré-natal, exames realizados, laudos etc).

**Realizar exame físico da criança e registrar os principais achados.

APÊNDICE 5- ROTEIRO PARA ABORDAGEM DOS PAIS

- 1) Nome:
- 2) Ocupação atual:
- 3) Co-morbidades:
- 4) Uso de medicamentos de rotina:
- 5) Hábitos (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas):
- 6) Histórico de consanguinidade entre os pais da criança?
- 7) Investigação sobre os locais de residência e a exposição aos agrotóxicos e/ou outras substâncias (proximidade com áreas de plantações do agronegócio; pulverização aérea; utilização de agrotóxicos em cultivo familiar, ocorrência de episódios sugestivos de intoxicação aguda, nome dos princípios ativos utilizados etc).
- 8) Investigação sobre a história ocupacional e a exposição aos agrotóxicos e/ou outras substâncias (cargo que ocupava, tempo de trabalho em cada cargo, intensidade de exposição aos agrotóxicos e/ou outras substâncias químicas, nome dos princípios ativos utilizados, ocorrência de acidentes ou doenças relacionadas ao trabalho etc).