

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE COTININA URINÁRIA EM FUMICULTORES DA REGIÃO NORTE DO RIO GRANDE DO SUL
EVALUATION OF URINARY LEVELS OF COTININE IN TOBACCO GROWERS WORKERS IN THE NORTHERN AREA OF RIO GRANDE DO SUL STATE (Brazil)

Vanessa Daniela Berté¹
Alexandre Ehrhardt²

Resumo: O tabaco possui mais de 4.000 substâncias conhecidas, dentre as quais a nicotina é a que apresenta maior concentração na planta. Níveis elevados de nicotina no organismo podem levar a intoxicações e ao desenvolvimento da doença do tabaco verde. No organismo o processo de biotransformação da nicotina gera cotinina, considerada o biomarcador para a exposição ao tabaco. O objetivo deste trabalho foi avaliar os níveis de cotinina urinária em fumicultores da região norte do Rio Grande do Sul. Através de um estudo transversal, observacional e analítico, foram mensurados os níveis de cotinina urinária através de dosagens laboratoriais. Observou-se variação dos valores de 20,5 ng/mL a 515 ng/mL ($106,96 \pm 32,38$), apresentando diferença significativa quando comparados aos valores de referência para não fumantes. Estes resultados indicam que os fumicultores podem estar propensos a intoxicações e podem evoluir para a doença do tabaco verde, que está diretamente relacionada à falta de uso de equipamentos de proteção e ao tempo de exposição às folhas verdes do tabaco.

Palavras-chave: Tabaco. Cotinina. Doença do tabaco verde.

Abstract: Tobacco smoke contains more than 4,000 substances known, among which nicotine is the one with the highest concentration in the plant. High levels of nicotine in the body can lead to poisoning and development of green tobacco sickness. In the body the nicotine biotransformation process generates cotinine, considered the biomarker for tobacco exposure. The aim of this study was to evaluate the levels of urinary cotinine in tobacco growers in the northern region of Rio Grande do Sul. Through a cross-sectional, observational and analytical, levels of urinary cotinine were determined by laboratory measurements. There was variation in values of 20.5 ng / mL to 515 ng / mL (106.96 ± 32.38), showing significant difference when compared to reference values for non-smokers. These results indicate that the growers may be prone to poisoning and can progress to green tobacco disease, which is directly related to lack of use of protective equipment and the time of exposure to green tobacco leaves.

Key-words: Tobacco. Cotinine. Green tobacco sickness.

¹ Biomédica. Universidade Luterana do Brasil - ULBRA. E-mail: vanessa1989-b@hotmail.com.

² Mestrando em Farmacologia e Terapêutica da UFRGS. Universidade Luterana do Brasil - ULBRA. E-mail: bioquimicoalexandre@gmail.com

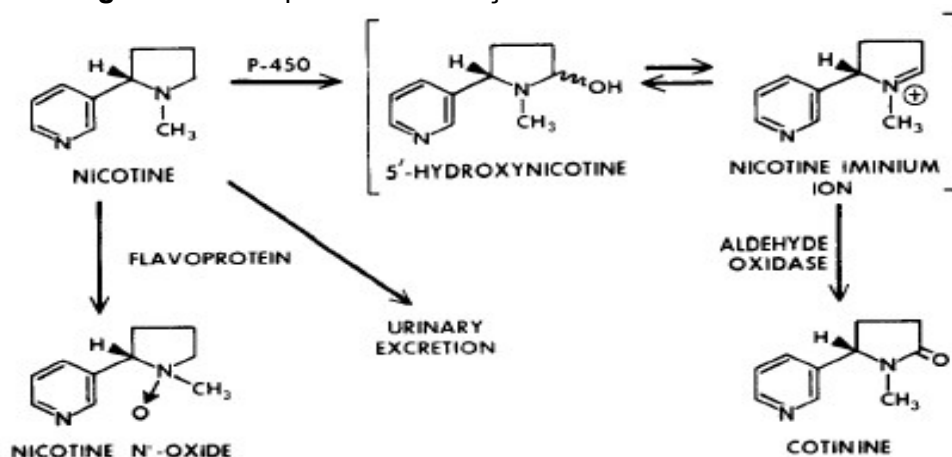
1 INTRODUÇÃO

O tabaco possui várias substâncias tóxicas, porém, entre as 4.000 substâncias conhecidas, a que está em maior concentração, principalmente nas folhas verdes do tabaco é a nicotina (TREMBLAY *et al.*, 2009).

Alguns estudos apontam ser esta a substância que mais causa dependência ao tabaco. Sua dose letal média (DL₅₀), é situada entre 40 e 60 mg/kg (AZAMBUJA, 2008).

Conforme Metz, Gregersen e Malhotra (2004), a absorção da nicotina ocorre através das mucosas, sendo pH dependente. A nicotina é pouco ligada a proteínas plasmáticas e é rapidamente distribuída no organismo com biotransformação por diferentes rotas enzimáticas (TREMBLAY *et al.*, 2009), sendo principal produto a cotinina, cuja formação ocorre pela oxidação na posição 5 do anel pirrolidínico, conforme demonstra a figura 1 (OGA, 2003). A metabolização da nicotina ocorre no fígado, rins e pulmões, de forma que esta pode ser encontrada em fluidos corporais, como: sangue, urina e saliva, de acordo com a excreção urinária, sendo capaz de atravessar a barreira placentária e excretada no leite materno (AZAMBUJA, 2008).

Figura 1 - Principais transformações do metabolismo da nicotina



Fonte: Anschau (2009).

A nicotina é uma amina terciária composta de uma piridina e um anel de pirrolidina, sua meia vida é de 2 a 3 horas após ser ingerida ou inalada. Já a cotinina possui meia vida de 16 a 18 horas, sendo utilizada como principal biomarcador quantitativo em relação à exposição à nicotina. Com a

biotransformação, a nicotina é degradada e transformada em cotinina pela ação enzimática de enzimas do citocromo P-450, a qual é codificada pelo gene CYP2A6. Indivíduos com polimorfismos destes genes apresentam metabolização mais lenta (METZ; GREGERSEN; MALHOTRA, 2004).

A ação farmacológica da nicotina ocorre através da ligação aos receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR), que são cadeias de polipeptídeos denominados α e β , encontrados nos gânglios autonômicos na junção neuromuscular e Sistema Nervoso Central (SNC). No SNC a nicotina produz efeitos, interagindo com os receptores colinérgicos nicotínicos pré-sinápticos encontrados nos terminais dos axônios que, quando estimulados, liberam neurotransmissores (PLANETA; CRUZ, 2005).

Quando pequenas quantidades de nicotina ligam-se a esses receptores, ocorre uma resposta bifásica, com estímulo inicial e posterior efeito depressor, sendo este o mais duradouro (FRANKEN *et al.*, 1996).

Os trabalhadores de diversas áreas ocupacionais estão expostos a danos severos no organismo. No caso dos fumicultores, expostos a estressores ambientais relacionados à exposição a pesticidas utilizados durante o cultivo do fumo e os próprios componentes tóxicos naturais contidos na planta (JUFFO *et al.*, 2009), as consequências e riscos do tabagismo e à exposição passiva ao fumo, já são bem discutidas (McBRIDE *et al.*, 1998).

Quanto à doença do tabaco verde, esta ocorre quando os trabalhadores expõem a pele ao contato direto com as folhas da planta, ou seja, casos em que a planta é carregada junto ao corpo sem a utilização dos Equipamentos de Proteção Individual (EPI) adequados, ou em contato direto com alguma lesão na pele. Os principais eventos em que ocorrem casos da absorção da nicotina são pela manhã durante o predomínio do orvalho e após as chuvas. A incidência de intoxicação nesses eventos é explicada pelo fato da nicotina ser uma substância solúvel em água (RIQUINHO; HENNINGTON, 2014).

A doença pode iniciar de 3 a 17 horas após a exposição, estendendo-se até três dias com os sintomas de intoxicação aguda, semelhantes aos de intoxicação por organofosforados. Estes sintomas são fraqueza, dor de cabeça, náuseas, vômitos, tonturas, dores abdominais, dores musculares, câibras, dificuldade respiratória, palidez, diarreia, calafrios, flutuações da pressão arterial ou cardíaca, aumento da transpiração e salivação (FASSA *et al.*, 2014).

Com base nestas informações e na possibilidade da exposição ao tabaco trazer malefícios à saúde do trabalhador, o presente estudo teve como objetivo avaliar e determinar os níveis de cotinina urinária nos fumicultores da região norte do Rio Grande do Sul.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, observacional e analítico, no qual foram avaliados 30 indivíduos expostos às folhas verdes do tabaco, moradores do município de Soledade, Rio Grande do Sul (RS), no mês de fevereiro de 2012. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: fumicultores, maiores de 18 anos, não fumantes, de ambos os sexos, sem alteração da creatinina urinária e que tenham aceitado participar voluntariamente. Para determinar a exposição ao tabaco, os participantes deste estudo foram submetidos à determinação de cotinina urinária e a um questionário sócio epidemiológico formulado especificamente para este fim, contendo as seguintes variáveis: grau de escolaridade, sexo, idade, utilização e tipo de EPI, episódio de intoxicação e outros dados relevantes.

As amostras biológicas para o estudo foram constituídas de uma amostra aleatória de aproximadamente 70 ml de urina para a dosagem de cotinina urinária em frasco indicado para este tipo de análise. No dia da coleta, os fumicultores receberam informações a respeito do procedimento e à relevância da pesquisa. Após a coleta, foram dosados os níveis de creatinina urinária, como critério de validação das amostras, utilizado kit reagente Creatinina K, com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Como controle de qualidade interno para dosagem da creatinina, foram utilizados os soros-controle disponíveis comercialmente de uso regulamentado pela ANVISA. As amostras validadas foram encaminhadas a um laboratório de apoio para determinação de cotinina urinária pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), cujo valor de referência para não-fumantes é <20 ng/ml, para fumantes passivos é de 20 a 50 ng/ml e fumantes >50 ng/ml. Os resultados obtidos na determinação de níveis de cotinina urinária foram avaliados por meio de estatística descritiva e analítica,

através do programa BioEstat 5.3.

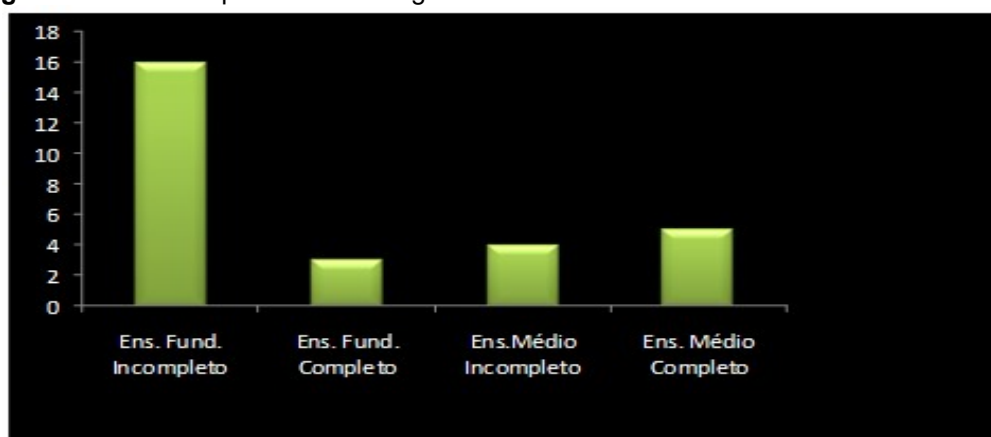
A pesquisa em questão foi aprovada pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Luterana do Brasil–ULBRA, com protocolo sob número CEP-ULBRA 2012-008H e realizada mediante o consentimento verbal e assinatura o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por parte dos fumicultores que se dispusera a participar da pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 31 amostras inicialmente coletadas, uma foi excluída, devido à creatinina urinária estar abaixo do valor de referência. Os 30 indivíduos avaliados (n=30), 66,66% (n=20) eram do sexo masculino e 33,33% (n=10) do feminino, com idade entre 19 e 70 ($41,1 \pm 2,53$). De acordo com um estudo realizado por Oliveira *et al.* (2010), na região de Arapiraca, foram analisadas 107 amostras para avaliação de cotinina urinária, mostrando resultados semelhantes aos do estudo em questão. Nas variáveis de sexo, predominou o masculino com 53% e variação de idade com média de 21 anos.

Quando entrevistados em relação à descendência étnica, 50% (n=15) descreveram-se como brancos (alemães e italianos), e 50% (n=15) brasileiros. Quanto ao grau de escolaridade, os dados são apresentados na figura 2:

Figura 2 - Gráfico representativo do grau de escolaridade dos fumicultores avaliados



Fonte: Banco de dados dos autores (2012)

Estes resultados podem ser explicados pelo fato do estudo ter sido realizado na zona rural, na qual é comum o baixo grau de escolaridade, pois as

atividades agrícolas, com frequência, iniciam-se na infância na população em questão, fato este que dificulta às pessoas o aprofundamento nos estudos por dedicação ao trabalho. Os dados encontrados no presente trabalho assemelham-se, em parte, aos resultados encontrados no estudo de Oliveira *et al.* (2010), afirmando que 72% dos entrevistados descreveram-se como de raça mista e 20% como brancos. Em relação ao nível escolar, a maioria dos indivíduos tinha entre 1 a 4 anos de escolaridade, dado este que está em consonância com a pesquisa supracitada.

De acordo com Metz, Gregersen e Malhotra (2004), a cotinina é um biomarcador de exposição ao tabaco e tem a meia vida de 16 a 18 horas. Os níveis de cotinina urinária alterados nos fumicultores expostos foram detectados devido ao tempo de exposição, os quais foram coletados durante a jornada de trabalho.

Na análise dos resultados obtidos para cotinina constatou-se que de todos os indivíduos avaliados, 13,33% (n=19) apresentaram valores acima do valor de referência para não fumantes, com variação da concentração de 20,5 a 515,0 (106,96 ± 32,38) ng/mL, conforme tabela 1. Estes resultados para cotinina urinária apresentaram alteração significativa ($p < 0,05$), quando comparados com os valores de referência para não fumantes.

Tabela 1 – Valores da concentração de cotinina urinária detectado nos fumicultores

Indivíduo	Valor da cotinina urinária	Tempo de exposição ao tabaco em anos
	Não-fumantes: <20 ng/ml Fumantes passivos: 20- 50 ng/ml Fumantes: >50 ng/ml	
01	163,3 ng/mL	>10 anos
02	20,8 ng/mL	>10 anos
03	515,0 ng/mL	>10 anos
04	20,5 ng/mL	>10 anos
05	52,7 ng/mL	>10 anos
06	57,5 ng/mL	>10 anos
07	20,5 ng/mL	>10 anos
08	28,0 ng/mL	>10 anos
09	49,3 ng/mL	>10 anos
10	24,5 ng/mL	>10 anos
11	83,2 ng/mL	>05 anos
12	467,2 ng/mL	>10 anos
13	79,3 ng/mL	>10 anos
14	57,2 ng/mL	>10 anos
15	81,4 ng/mL	>10 anos
16	55,4 ng/mL	>05 anos
17	86,8 ng/mL	>10 anos
18	27,8 ng/mL	>05 anos
19	142,0 ng/mL	>10 anos

Fonte: Banco de dados dos autores (2012)

É possível que esses altos níveis de cotinina decorram do tempo de exposição ocupacional em anos dos trabalhadores. No questionário, os participantes da pesquisa relataram o tempo em anos em que trabalham na manipulação do tabaco. Pelo fato da região da pesquisa ter caracterização rural, é comum o envolvimento nas atividades agrícolas desde jovens, justificando o extenso período de exposição a essa atividade ocupacional.

Embora não tenha sido encontrado nenhum relato científico que correlacione níveis de cotinina e tempo de exposição ocupacional ao tabaco para não fumantes, de acordo com o estudo de Rizzieri e Ferigolo (2009), a exposição crônica à nicotina através do consumo de cigarros pode desencadear doenças visuais, do sistema olfatório, doenças na cavidade oral, no sistema respiratório, circulatório, cardiovascular, sistema digestório, geniturinário, efeitos psiquiátricos e congênitos. Também aumenta a produção de alguns hormônios como prolactina, hormônio do crescimento, vasopressina, betaendorfinas, cortisol e hormônio adrenocorticotrópico (FRANKEN *et al.*, 1996).

Uma pesquisa realizada por Onuki *et al.* (2003), na Malásia, avaliou 80 cultivadores de tabaco e 40 controles (indivíduos não expostos à nicotina), mostrando resultados semelhantes com o estudo em questão. Apesar de não ter sido realizada uma avaliação genética na população em estudo, estes indícios demonstram que esta variação dos níveis de cotinina encontrados nos fumicultores podem estar relacionados à ação da enzima CYP 2A6 do citocromo P-450, a qual é responsável pela degradação da nicotina. De acordo com Metz, Gregersen e Malhotra (2004), indivíduos com defeitos nesses genes apresentam mais dificuldade e lentidão na degradação da nicotina, conseqüentemente seus metabólitos encontram-se mais concentrados. Indivíduos que apresentam essa deficiência genética tem menos probabilidade de se tornarem fumantes. E, caso se tornem fumantes, fumarão uma menor quantidade de cigarros, segundo Rizzieri e Ferigolo (2009). Durante a pesquisa, não foi encontrado nenhum estudo científico que correlacione estes polimorfismos com etnia.

Outro fator que pode interferir na concentração dos níveis de cotinina nos indivíduos expostos às folhas verdes do tabaco é a quantidade de nicotina existente na planta. De acordo com McBride *et al.* (1998), a variação de níveis

de nicotina na planta está relacionada a uma série de fatores como clima, fertilização do solo, práticas de cultivo, variedade e tecnologias de colheita.

A exposição ao tabaco ocorre em vários períodos durante o ano devido às fases do cultivo. A primeira fase é o preparo da semente, no qual o contato com a planta ainda pequena é diário, com aplicação de venenos e cuidado na manutenção do nível de água, o que garante a sobrevivência da planta (SOUZA CRUZ, 2011).

Na segunda fase os fumicultores transferem a planta da estufa para a lavoura para que esta atinja o tamanho ideal para o início da colheita, que ocorre no verão. Nesta etapa, a concentração de nicotina nas folhas é significativa e está relacionada diretamente ao tamanho da folha. Esta fase é o período mais comum em que ocorrem relatos relacionados a intoxicações pelo contato direto (SOUZA CRUZ, 2011).

A última fase de manipulação ocorre no outono, com o fumo já seco (SOUZA CRUZ, 2011). Ao manipular as folhas secas, é gerada uma grande quantidade de poeira, relacionada a quadros de alergia. No estudo, nenhum dos entrevistados relatou outro sintoma além de leve alergia. Um estudo de caso, realizado por Macedo *et al.* (2001), acompanhou um caso em que uma pessoa desenvolveu um quadro de pneumonite de hipersensibilidade ao tabaco. Este fato ocorreu no período que o indivíduo estava exposto às folhas secas do tabaco, pois a poeira gerada é intensa, e quando aspirada causa irritação nos brônquios, piorando o quadro alérgico.

Dos 30 fumicultores participantes deste estudo, 13 relataram já ter sofrido algum tipo de intoxicação ou a sintomatologia da doença do tabaco verde no período de colheita. Os principais sintomas estão descritos na Tabela 2:

Tabela 2 - Principais sintomas de intoxicação relatados pelos fumicultores

Variáveis	Frequência	
Sintomas	n	%
Náuseas, vômitos, tonturas e dores de cabeça	8	61,53%
Vômitos e tonturas	3	23,07%
Náuseas, vômitos, tonturas, dores de cabeça e insônia	1	7,69%
Vômitos	1	7,69%
Total de fumicultores intoxicados	13	100%

Fonte: Banco de dados dos autores (2012)

No decorrer da pesquisa os trabalhadores informaram já terem sofrido o “porre da colheita” chamado popularmente pelos fumicultores, mas também conhecido como doença do tabaco verde, que significa a sintomatologia e evolução de um quadro clínico de intoxicação aguda. Essa doença ocorre ao se ter contato com as folhas verdes da planta, principalmente em épocas chuvosas ou pela manhã devido ao orvalho, pois os trabalhadores costumam iniciar a colheita muito cedo, facilitando esses episódios de intoxicação através da absorção da nicotina por via dérmica. O estudo de Oliveira *et al.* (2010), relatou o primeiro surto da doença do tabaco verde no Brasil, o qual apresentou a sintomatologia da doença semelhante a sintomas de intoxicação aguda, dados que concordam com os relatos dos fumicultores do presente estudo.

Os fumicultores descreveram a sintomatologia correspondente à doença do tabaco verde, as quais foram: dores de cabeça, náuseas, vômitos, tonturas e insônia principalmente. Tais sintomas coincidem com os resultados encontrados no estudo realizado por Oliveira *et al.* (2010). Já na pesquisa realizada por Mellick *et al.* (1999), ao relatar um caso no qual o indivíduo ingeriu as folhas da *Nicotiana glauca*, apresentou, além de problemas musculares, náuseas e vômitos. Embora este tenha sido um caso de ingestão de nicotina, alguns sintomas coincidem com o quadro de intoxicação aguda e com alguns dos sintomas relatados pelos participantes neste estudo. Quanto à pesquisa de Onuki *et al.* (2003), foi constatado que os indivíduos que não utilizavam EPI, apresentavam sintomas de intoxicação aguda mais frequentemente do que os que utilizavam EPI, demonstrando que a proteção do trabalhador com equipamentos adequados, embora não eliminem os riscos de desenvolver a doença do tabaco verde, podem diminuir os sintomas relacionados.

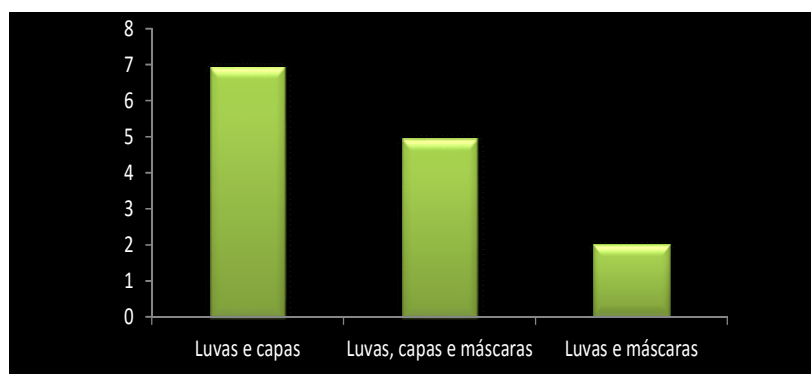
Segundo informações dos fumicultores, no ano de 2011 os casos de intoxicações pelo tabaco ocorreram com maior frequência do que no ano de 2012. De acordo com Arcury, Quandt e Preisser (2001), isto pode se explicado pelo fato da nicotina ser uma molécula solúvel em água. Segundo dados obtidos da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), no ano de 2011 o volume de chuva foi de 219,4 mm total mensal, enquanto no ano de 2012 obteve níveis de 86 mm total mensal, contudo quanto maior for a umidade mais rapidamente a nicotina é absorvida por via dérmica, metabolizada e

excretada levando aos sintomas da doença do tabaco verde (ARCURY; QUANDT; PREISSER, 2001). Caso esta pesquisa tivesse sido realizada no ano de 2011, seria possível que os níveis de cotinina urinária se apresentassem ainda mais alterados (QUANDT *et al.*, 2000).

É importante salientar que 36,6% (n=11) dos participantes não apresentaram níveis de cotinina urinária alterados, estando este resultado relacionado ao tempo de exposição em horas, uma vez que estes trabalhadores relataram estarem a mais de três dias sem o contato com a planta. Neste sentido, os resultados negativos estão relacionados ao tempo de degradação e excreção da cotinina (METZ; GREGERSEN; MALHOTRA, 2004).

Quando questionados acerca do uso dos EPI, 73,68% (n=14) afirmaram fazer uso, conforme dados apresentados na figura 3.

Figura 3 - Gráfico representativo dos tipos de EPIs utilizados pelos fumicultores



Fonte: Banco de dados dos autores (2012)

Entre os EPI mais utilizados pelos fumicultores durante a manipulação do tabaco, estão luvas e capas. Os fumicultores relataram esses EPI como os mais importantes pelo fato de amenizarem o contato com as folhas molhadas do tabaco. Principalmente durante o contato com a folha úmida, os fumicultores alegaram ser indispensável o uso desses EPI, devido ao menor risco de desenvolvimento do “porre da colheita”, além de não ser confortável ficar com as roupas molhadas durante a jornada de trabalho.

Quando ainda questionados sobre o uso dos EPI, 26,31% (n=5) dos fumicultores informaram a não utilização durante a colheita. O principal motivo descrito por quatro participantes da pesquisa que os impedem de utilizar os EPI é pelo desconforto. Devido à colheita ser no período do verão intenso, é difícil suportar o calor das capas e luvas, pois são feitas de material sintético a fim de

impermeabilizar a água. A consequência é que esses EPI tornam-se muito quentes, dificultando a transpiração dérmica, tornando-se um acessório desconfortável. De acordo com a Lei 6.514 (22/12/77) e Lei 5.889 (08/06/73), Portaria Ministério do Trabalho e Emprego aplica a Nova Redação às normas de segurança ao trabalhador rural e a Norma Regulamentadora 06 (NR 6) normatiza e regulamenta as obrigações do empregador em relação ao EPI e NR 4 que informa quais os EPI devem ser utilizados (NETO, 2007). Embora a empresa forneça os EPI exigidos pela legislação aos produtores cooperados, esta não realiza uma fiscalização efetiva sobre a utilização ou não dos mesmos, pelo fato dos produtores serem independentes em relação ao cultivo.

Outra consideração apontada por um indivíduo referente ao uso dos EPI foi que esse procedimento não é importante. Isto pode ser justificado devido à falta de informações em relação aos riscos do contato com a nicotina, pois alguns fumicultores não têm o conhecimento da ação da nicotina, seus efeitos e malefícios no organismo humano, dificultando a conscientização sobre a importância da aplicação correta dos EPI. Onuki *et al.* (2003) afirmam que o descaso em relação a esses procedimentos facilita a ocorrência de intoxicações e surtos da doença do tabaco verde.

4 CONCLUSÃO

Ao serem avaliados os níveis de cotinina urinária, foi possível verificar que mais da metade dos fumicultores apresentavam níveis elevados de cotinina urinária, evidenciando que a exposição ocupacional ao tabaco durante o período de colheita. aumenta o risco de desenvolvimento de intoxicações , o que pode evoluir para a doença do tabaco verde.

Este estudo revela a necessidade da educação continuada visando acompanhar o desenvolvimento de novas tecnologias do cuidado e implementar estratégias para as boas práticas no cultivo e manuseio do tabaco. Os resultados evidenciam o quanto é importante olhar para a prática do trabalhador rural, tanto no que tange a saúde e segurança do próprio trabalhador, quanto para cumprir minimamente a legislação brasileira vigente.

Ainda são necessários novos estudos para a correlação entre exposição ao tabaco verde e exposição ao tabaco seco, bem como a avaliação se o tempo de exposição é uma variável de importância na determinação da presença e concentração de cotinina urinária.

REFERÊNCIAS

- ANSCHAU, M. E. **Determinação de cotinina em plasma e sua correlação com o hábito do tabagismo**. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina), Instituto de Ciências da Saúde, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, junho de 2009.
- ARCURY, T.A.; QUANDT, A.S.; PREISSER, J.S. Predictors of incidence and prevalence of green tobacco sickness among Latino farmworkers in North Carolina, USA. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 55, p. 818-24, 2001.
- AZAMBUJA, E. L. **Avaliação de cotinina urinária em indivíduos fumantes e não fumantes após exposição recreacional**. Disponível em: <<http://www.ulbracarazinho.edu.br/novo/grades/tcc%202008%20%20biomedicina/Emerson%20Leonardo%20Azambuja.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2011.
- EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA (EMBRAPA). **Precipitação total mensal (mm) – Norte do RS**. 2012. Disponível em: <<http://www.embrapa.br/>>. Acesso em: 23 jun. 2012.
- FASSA, A. G. *et al.* Green tobacco sickness among tobacco farmers in southern Brazil. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 57, p.726–735, 2014. DOI:10.1002/ajim.22307
- FRANKEN, R. A. *et al.* Nicotina. Ações e interações. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.66, n. 1, 1996.
- JUFFO, D. D. *et al.* **Análise da genotoxicidade através do ensaio cometa em fumicultores gaúchos**. X Salão de Iniciação Científica – PUCRS, 2009.
- MACEDO, S. E. C. *et al.* Pneumonite de hipersensibilidade ao tabaco. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 48-51, jan. 2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000100008>
- METZ, C. N.; GREGERSEN, P. K; MALHOTRA, A. K. Metabolism and biochemical effects of nicotine for primary care providers. **Medical Clinics of North America**, v.88, p. 1399–1413, 2004. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.06.004
- MELLICK, L. B. *et al.* Neuromuscular blockade after ingestion of tree tobacco (Nicotiana glauca). **Annals of Emergency Medicine**, v. 34, p.101-104. 1999.
- McBRIDE, J. *et al.* Green tobacco sickness. **Tobacco Control**, v. 7, p.294–298.

1998. DOI:10.1136/tc.7.3.294

NETO, O. P. **Uso correto e seguro de defensivos agrícolas e boas práticas agrícolas-ANDEF**. Araxá, 2007. Disponível em:

<http://www.prointegrada.ufv.br/batata/doc/palestras/sem_min_pibh.pdf>.

Acesso em: 20 jun. 2012.

OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

OLIVEIRA, P. P. V. *et al.* First reported outbreak of Green tobacco sickness in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n.12, p. 2263-2269, dez, 2010.

ONUKEI, M. *et al.* Assessment of Urinary Cotinine as a Marker of Nicotine Absorption from Tobacco leaves: a Study on Tobacco Farmers in Malasia. **Journal of Occupational Health**, v. 45, p.140-145, 2003.

PLANETA, C. S.; CRUZ, F. C. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 251-258, out. 2005 . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832005000500002>

QUANDT, S. A. *et al.* Migrant farmworkers and green tobacco sickness: new issues for an understudied disease. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 37, p. 307-315, 2000.

RIQUINHO, D. L.; HENNINGTON, É. A. Cultivo do tabaco no sul do Brasil: doença da folha verde e outros agravos à saúde. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro , v. 19, n. 12, p. 4797-4808, dez. 2014. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320141912.19372013>.

RIZZIERI, L.; FERIGOLO, M. **Tabaco**. 2009. Disponível em: <<http://vivavoz.ufcspa.edu.br/pdfs/Tabaco.pdf>>. Acesso em: 23 jun. 2012.

SOUZA CRUZ. **Plantio. Fases da produção de fumo**. 2011. Disponível em: <http://www.souzacruz.com.br/group/sites/sou_7uvf24.nsf/vwPagesWebLive/D07V9KLC?opendocument&SKN=1>. Acesso em: 18 jun. 2012.

TREMBLAY, R. *et al.* Tobacco, a highly efficient green bioreactor for production of therapeutic proteins. **Biotechnology Advances**, v. 28, p. 214–221, 2009.

Enviado em: 14 nov. 2016
Aceito em: 31 maio 2016

Editor responsável: Alysson Ramos Artuso