



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA CURSO
DE FARMÁCIA**

HIGINO ALEXANDRE FERREIRA

**EFEITOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS AO USO
OCUPACIONAL DE PRAGUICIDAS: UMA REVISÃO**

BRASÍLIA, 2021

HIGINO ALEXANDRE FERREIRA

**EFEITOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS AO USO OCUPACIONAL DE
PRAGUICIDAS: UMA REVISÃO**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof^a. Mariana Furio Franco Bernardes

Co-orientador: Prof^a. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

FH638e FERREIRA, HIGINO ALEXANDRE
EFEITOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS AO USO OCUPACIONAL DE
PRAGUICIDAS: UMA REVISÃO / HIGINO ALEXANDRE FERREIRA;
orientador MARIANA FÚRIO FRANCO BERNARDES; co-orientador
IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA. -- Brasília, 2021.
30 p.

Monografia (Graduação - FARMÁCIA) -- Universidade de
Brasília, 2021.

1. PARKINSON. 2. PARAQUAT. 3. MECANISMOS DE AÇÃO. I.
BERNARDES, MARIANA FÚRIO FRANCO, orient. II. DA SILVA,
IZABEL CRISTINA RODRIGUES, co-orient. III. Título.

Efeitos neurológicos associados ao uso ocupacional de praguicidas

BANCA EXAMINADORA

Mariana Furio Franco Bernardes

Orientador: Prof^a. Mariana Furio Franco Bernardes

(Faculdade de Ceilândia- Universidade de Brasília)

Izabel Cristina

Co-Orientador (a): Prof (a). Izabel Cristina Rodrigues da Silva

(Faculdade de Ceilândia- Universidade de Brasília)

Prof. José Eduardo Pandóssio

(Faculdade de Ceilândia- Universidade de Brasília)

Prof. Rolando André Rios Villacis

(Instituto de Biologia – Universidade de Brasília)

Sumário

Resumo

1. Introdução -----	8
1.1 Principais praguicidas e seus tipos de uso-----	10
1.2 Segurança no uso ocupacional de praguicidas-----	11
1.3 Intoxicação por praguicidas-----	13
1.4 Doenças neurológicas e praguicidas-----	14
2. Justificativa-----	14
3. Objetivos-----	15
4. Metodologia-----	15
5. Resultados e discussão-----	16
6. Conclusão-----	26
7. Referências bibliográficas-----	28

Resumo

A crescente demanda pelo consumo de alimentos exige que o produto final chegue ao consumidor em boas condições. Os praguicidas são usados para prevenir a proliferação de pragas nas plantações, porém possuem características físico-químicas que podem afetar o organismo humano, levando, entre outros efeitos, à afecções neurológicas. O objetivo da presente revisão é identificar as principais afecções neurológicas relacionadas com o uso dos praguicidas, identificar os principais tipos de praguicidas relacionados com essas afecções e identificar o mecanismo de ação dos praguicidas relacionados com as afecções neurológicas. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de literatura usando a base de dados Pubmed com os seguintes descritores: “pesticide exposure” AND “central nervous system diseases” AND “occupational exposure”. Os termos foram pesquisados em inglês e foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2020. Foi possível observar que as principais afecções neurológicas relacionadas ao uso de praguicidas foram Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica e Alzheimer, sendo o Parkinson a mais citada. Os principais praguicidas relacionados com as afecções neurológicas são o Paraquat, a Rotenona, o Dieldrin e o Clorpirifós, sendo o Paraquat o principal praguicida relacionado com Parkinson e com um grande número de afecções neurológicas. Os principais mecanismos de ação relacionados à doença de Parkinson são comprometimento da proteína α -sinucleína, perda seletiva de dopamina na substância negra e estresse oxidativo. Muitos autores relacionaram também a susceptibilidade genética do indivíduo em desenvolver essas doenças.

Palavras-chave: Parkinson; Paraquat; Mecanismos de ação

Abstract

The growing demand for food consumption requires that the final product reaches the consumer in good condition. Pesticides are used to prevent the proliferation of pests in plantations, but they have physical and chemical characteristics that can affect the human organism, leading, among other effects, to neurological disorders. The purpose of this review is to identify the main neurological disorders related to the use of pesticides, to identify the main types of pesticides related to these conditions and to identify the mechanism of action of pesticides related to neurological disorders. For that, an integrative literature review was carried out using the Pubmed database with the following descriptors: “pesticide exposure” AND “central nervous system diseases” AND “occupational exposure”. The terms were searched in English and articles published between 2015 and 2020 were selected. It was observed that the main neurological disorders related to the use of pesticides were Parkinson, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Alzheimer, with Parkinson being the most cited. The main pesticides related to neurological disorders are Paraquat, Rotenone, Dieldrin and Chlorpyrifos, with Paraquat being the main pesticide related to Parkinson's and a large number of neurological disorders. The main mechanisms of action related to Parkinson's disease are impairment of α -synuclein protein, selective loss of dopamine in the substantia nigra and oxidative stress. Many authors have also linked the individual's genetic susceptibility to developing these diseases.

Keywords: Parkinson; Paraquat; Mechanisms of action

1. Introdução

Praguicida é o termo utilizado para descrever uma ampla gama de agentes químicos e biológicos com atividades diversas, designadas para controlar ou eliminar plantas ou animais indesejáveis, incluindo insetos (SANCHES et al., 2003).

Os praguicidas também são conhecidos como agrotóxicos, venenos, remédios, defensivos ou pesticidas. São utilizados na agricultura, na saúde pública (controle de vetores), no tratamento de madeira, no armazenamento de grãos e sementes, na produção de flores, no combate a piolhos e outros parasitas no homem e na pecuária (RUPPENTHAL, 2013). Apesar de a legislação brasileira conter o termo agrotóxico, neste trabalho optou-se por utilizar o termo “praguicida”, pois remete à substância que elimina pragas, que envolve ervas daninhas, fungos, insetos, aracnídeos, dentre outros (SPINOSA et al., 2008).

Os praguicidas podem ser classificados de acordo com o grupo de organismos que controlam: inseticidas (controle de insetos), herbicidas (controle de ervas daninhas), fungicidas (controle de fungos), nematocidas (combate aos nematóides), dentre outros. Os praguicidas também podem ser classificados de acordo com o grupamento químico: inseticidas organoclorados (Aldrin, DDT), inseticidas organofosforados (Paration, Malation), inseticidas carbamatos (Aldicarb, Carbaril), inseticidas piretróides sintéticos (Deltametrina, Permetrina), fungicidas ditiocarbamatos (Mancozeb, Metiram), herbicidas fenoxiacéticos (2,4-D), herbicidas carbamatos (Profam, Cloroprofam), herbicidas dipiridilos (Paraquat, Diquat), herbicida glifosato (Roundup®), dentre outros grupamentos químicos (PERES et al., 2003).

Em relação à periculosidade, os praguicidas são classificados pela Anvisa, órgão de controle do Ministério da Saúde, em cinco categorias de acordo com o perigo para a saúde humana. Cada categoria é representada por uma cor no rótulo e na bula do produto: Categoria 1, produto extremamente tóxico, faixa vermelha; Categoria 2, produto altamente tóxico, faixa vermelha; Categoria 3, produto moderadamente tóxico, faixa amarela; Categoria 4, produto pouco tóxico, faixa azul; Categoria 5, produto improvável de causar dano agudo, faixa azul; Não Classificado, produto não classificado, faixa verde (ANVISA, 2018).

A toxicologia é a ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes da interação das substâncias químicas com o organismo, com a finalidade de prevenir, diagnosticar e tratar a intoxicação. A toxicologia abrange uma vasta área do conhecimento em que atuam os profissionais de formações diversas: química toxicológica, toxicologia farmacológica, clínica, forense, ocupacional, veterinária, ambiental, aplicada a alimentos, genética, analítica, experimental e outras áreas (RUPPENTHAL, 2013). A ênfase deste estudo é a toxicologia ocupacional.

A toxicologia ocupacional identifica e quantifica as substâncias químicas presentes no ambiente de trabalho e os riscos que elas oferecem com o objetivo de prevenir a saúde do trabalhador. São estudados os agentes tóxicos de matérias-primas, produtos intermediários e produtos acabados quanto a: aspectos físico-químicos, interação entre agentes no ambiente e no organismo, as vias de introdução, a toxicidade, a ocorrência de intoxicação em curto, médio e longo prazos, os limites de tolerância na atmosfera e nos sistemas biológicos de exposição (RUPPENTHAL, 2013).

Os efeitos adversos causados em humanos pela exposição aos praguicidas dependem de fatores como: características químicas do praguicida, da quantidade absorvida ou ingerida, do tempo de exposição e das condições gerais de saúde da pessoa exposta, sendo divididos em agudos e crônicos. Os efeitos agudos aparecem logo após o contato da pessoa exposta com a substância tóxica em até 24 horas, apresentando características definidas. Os efeitos crônicos aparecem em semanas, meses ou anos após o contato com esses produtos, o que dificulta a associação desse fenômeno com o desenvolvimento de patologias como aquelas que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). Isso porque as causas podem se relacionar a fatores genéticos, ambientais, alimentares, imunológicos, entre outros (VASCONCELLOS et al., 2019).

Os praguicidas estão entre os produtos com fatores de risco mais relevantes para a saúde dos trabalhadores rurais e para o meio ambiente. O modelo de desenvolvimento econômico atual induz e impõe transformações no modo de vida que ensejam graves problemas de saúde ao trabalhador como, por exemplo, a exposição dos trabalhadores aos agrotóxicos no campo. Essas condições interferem na

qualidade de vida, impactando, negativamente, na saúde do trabalhador rural e no meio ambiente (VIERO et al., 2016).

O contato com praguicidas a longo prazo pode prejudicar a saúde humana e acabar comprometendo as funções de diferentes sistemas, como o sistema endócrino, imunológico, reprodutor, renal, cardiovascular e o sistema respiratório. Existem evidências da ligação da exposição aos praguicidas com a incidências de doenças crônicas como Câncer, Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2013).

1.1 Principais praguicidas e seus tipos de uso

Os inseticidas são praguicidas que possuem atividade intrínseca capazes de destruir insetos. Podem ser classificados conforme sua estrutura química e são divididos em dois grupos: os organossintéticos e os de origem vegetal. Entre os inseticidas organossintéticos estão os benzoiluréticos, piretróides organoclorados, organofosforados, carbamatos, carbamoiloxímicos, metilendioxifenílicos e compostos diversos. Entre os inseticidas de origem vegetal estão a nicotina, estricnina, piretrinas, rianóides, rostenona e denguelina (LARINI, 1999).

Os fungicidas são praguicidas empregados para controlar vários fungos patogênicos existentes em frutas e verduras durante os períodos de pré-colheita e pós-colheita (JARDIM e ANDRADE, 2009). Entre os principais fungicidas estão inclusos os benzimidazóis, ditiocarbamatos, estrobilurinas e azóis, sendo os azóis, especialmente os triazóis, amplamente utilizados na agricultura (BRAUER, et al., 2019).

Os herbicidas atuam no controle de plantas daninhas nas fases de pré e pós emergência. Na década de 1940 foi descoberta a atividade fitotóxica dos derivados do ácido fenoxiacético, desde então os herbicidas orgânicos sintéticos tornaram-se a estratégia mais econômica e confiável para controlar plantas daninhas em áreas agrícolas e não-agrícolas (ANTOLÍNEZ et al., 2020).

Um dos herbicidas mais utilizados no mundo é o 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) devido ao seu amplo espectro de controle de plantas daninhas, fácil disponibilidade, seletividade e ao seu baixo custo. É classificado pela ANVISA como um produto extremamente tóxico e tem sido amplamente utilizado como herbicida sistêmico pré e pós emergência para controlar plantas daninhas de folha larga (FREITAS et al., 2020).

Os acaricidas são praguicidas que atuam no controle de ácaros. Alguns compostos indicados como acaricidas também possuem atividade inseticida e, em alguns casos, atuam também como fungicidas. Entre os que possuem atividade inseticida estão os compostos organofosforados (acefato, demeton, disiston, dimetoato, diazinon, etion, forato, fosadona, prometafós, mefosfolam, naled, tritron, etc), os compostos carbamatos (aldicarb), os organoclorados (dicofol, endosulfan, clorobenzilato, toxafeno, etc) e piretróides (bifentrina, cialotrina). Entre os fungicidas que têm atividade acaricida estão os compostos dinitrofenóis (dinocap e binacapril). Entre os compostos que apresentam atividade essencialmente acaricida estão o propargite, clordimeform, cyhexatin, amitraz e o bromopopilato (LARINI, 1999).

1.2 Segurança no uso ocupacional de praguicidas

É necessário adotar medidas de prevenção contra os riscos químicos causados pela intoxicação por praguicidas. Medidas de redução da exposição química e dos riscos de intoxicação por uso de praguicidas devem envolver uma abordagem ampla, com identificação de riscos, definição das medidas de controle em cada situação, implementação de medidas de proteção coletiva (incluindo controle dos riscos na fonte ou no processo de produção) e de proteção individual (ALVES FILHO, 2001; GARCIA; ALVES FILHO, 2005).

Nos países em desenvolvimento não se tem o cuidado mínimo com o uso de praguicidas, sendo comum o mau uso e o incorreto descarte de embalagens, muitas vezes abandonadas em leito de rios. Há ainda o manuseio de produtos em ambientes fechados; não cumprimento de prazos de aplicação e até mesmo excesso de aplicação de produtos. Falta aos agricultores e trabalhadores rurais, dos países em desenvolvimento, entendimento técnico-científico para o manejo de tais produtos. Há

casos em que o camponês decide o método e a quantidade de produto químico a ser aplicado na cultura. Tal situação comprova a falta de fiscalização dos órgãos competentes, assistência técnica e ausência de orientação adequada a esses agricultores (MIRANDA e OLIVEIRA, 2019).

Em razão da escassez de técnicos com formação na área de saúde ocupacional atuando em área rural, há uma dificuldade na implementação de um Programa de Segurança e Saúde no Trabalho. Então, as orientações técnicas de proteção no trabalho com praguicidas são restritas ao uso genérico de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), sem avaliação da situação de risco. As orientações de lavar-se logo após terminar os trabalhos envolvendo contato direto com praguicidas ou lavar as roupas contaminadas antes de uma nova utilização são consensuais como medida de proteção entre pesquisadores, técnicos e trabalhadores rurais (FARIA, 2012).

Em relação ao uso de EPIs associados às roupas de proteção, o desconforto térmico é uma queixa frequente entre os trabalhadores rurais, principalmente em dias mais quentes. Os EPIs reduzem a circulação de ar no corpo do trabalhador, ocasionando o “efeito estufa”. O trabalhador rural brasileiro chega a trabalhar longas horas, em temperaturas superiores a 40° C, com umidade superior a 90%, podendo trazer sérias consequências à saúde (MEIRELLES et al., 2016).

Além do desconforto térmico, segundo Garrigou e colaboradores (2011), os EPIs não protegem os trabalhadores de forma eficiente e podem até ser fonte de contaminação, pois há uma ineficiência da permeabilidade do material de vedação dos EPIs. Os praguicidas podem facilmente penetrar através do revestimento dos EPIs em questão de minutos, especialmente após muitas lavagens (GARRIGOU et al., 2011).

No Brasil, as medidas de segurança para o uso de praguicidas são regulamentadas por leis e decretos, como a lei nº 7.802/1989, Decreto nº 4.074/2002, e Decreto nº 5.360/2005. Nessas resoluções estão definidas as responsabilidades dos entes federados e dos empregadores para cumprimento e fiscalização das medidas de proteção à saúde. O não cumprimento dessas prerrogativas potencializa o risco de intoxicações agudas e crônicas por exposições a praguicidas, comprometendo a saúde dos trabalhadores rurais (RISTOW et al., 2020).

1.3 Intoxicação por praguicidas

A interação do sistema biológico com as substâncias tóxicas promove manifestações patológicas chamadas de intoxicações exógenas, e pode ocorrer pela ingestão ou contato do agente tóxico com a pele, os olhos e as mucosas. Os praguicidas estão envolvidos em muitos dos casos de intoxicação exógena, principalmente nos países de renda média e baixa em desenvolvimento e/ou emergentes (FREITAS e GARIBOTTI, 2020).

Uma longa exposição aos inseticidas organofosforados Malathion e Temefós, por exemplo, pode causar hipotireoidismo, que pode ter efeitos adversos no mecanismo fonatório, incluindo edemas em pregas vocais. Os inseticidas piretróides causam problemas respiratórios em trabalhadores expostos, incluindo irritação nasal e da garganta, espirros e tosse. Os inseticidas em geral causam rinite, que pode levar a irritações aéreas (LISBÔA e MELLO, 2018).

Entre os herbicidas, o glifosato é um dos mais usados na agricultura em todo o mundo. Em humanos, é um produto de baixa toxicidade, porém a ingestão desse praguicida pode causar lesão gastrointestinal, lesão na laringe, função renal prejudicada, acidose metabólica, arritmias, toxicidade pulmonar, choque pulmonar e até a morte (ERIGUCHI et al., 2019).

Vários estudos mostram que a intoxicação aguda por praguicidas representa uma causa importante de morbidade e mortalidade entre os trabalhadores rurais. Além disso, a exposição de longo prazo a praguicidas, como organofosforados e carbamatos, tem sido associada a uma série de efeitos crônicos na saúde, incluindo função neurocomportamental prejudicada (distúrbios cognitivos e comportamentais, por exemplo), problemas respiratórios, obesidade e diabetes (FUHRIMANN et al., 2019).

1.4 Doenças neurológicas e praguicidas

Embora os praguicidas, muitas vezes, sejam chamados de defensivos agrícolas, eles também podem ter efeitos adversos em espécie “não-alvo”, como os humanos. Esses efeitos adversos incluem o desenvolvimento de neurotoxicidade. Os organofosforados por exemplo, estão associados a efeitos neurotóxicos em que funções cognitivas como habilidades visuais e memória são afetadas. A exposição pode resultar em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, depressão e suicídio (DALBÓ et al., 2019).

2. Justificativa

Há indícios de que, nos países em desenvolvimento, o uso indevido de praguicidas representa um sério problema de saúde pública, mas esta questão ainda não foi devidamente estudada. O consumo de praguicidas tem crescido rapidamente no terceiro mundo e em países emergentes mas, na maioria dos casos, não existe controle eficaz sobre a venda e uso destes produtos, os equipamentos de proteção não são usados rotineiramente, não há monitoramento da exposição ocupacional e o diagnóstico e tratamento dos casos de intoxicação são falhos (DELGADO; PAUMGARTTEN, 2004).

A posição do Brasil como um dos maiores produtores mundiais de commodities agrícolas está associada ao aumento de insumos, em que os praguicidas ocuparam, somente no ano de 2014, um mercado de U\$12.2 bilhões. Entre 2000 e 2012, o aumento foi mais que o dobro no uso desses químicos por unidade de área. Esse fato é preocupante, uma vez que os impactos sobre o meio ambiente e a saúde humana causadas pelos praguicidas têm sido extensivamente documentados tanto por organizações internacionais como na literatura científica (ALMEIDA et al., 2017).

Diante da extensa utilização de praguicidas no Brasil, e da preocupação do uso dessas substâncias no âmbito ocupacional, o presente projeto, com a realização de

uma revisão integrativa da literatura, pode contribuir com a discussão do tema de praguicidas na toxicologia ocupacional.

3. Objetivos

O objetivo geral deste estudo é de analisar, através de revisão integrativa de literatura, a toxicidade dos praguicidas em trabalhadores. Os objetivos específicos são:

1. Identificar as principais afecções neurológicas relacionadas com o uso de praguicidas.
2. Identificar os principais tipos de praguicidas relacionados com afecções neurológicas em trabalhadores rurais.
3. Identificar o mecanismo de ação dos principais praguicidas relacionados com afecções neurológicas.

4. Metodologia

Para investigar as causas e os efeitos da exposição dos trabalhadores rurais aos praguicidas e quais doenças neurológicas causam no indivíduo, neste estudo foi realizada uma revisão integrativa da literatura. Foram pesquisados, na base de dados Pubmed, artigos relacionados ao tema com os seguintes descritores, os quais fazem parte do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “pesticide exposure” AND “central nervous system diseases” AND “occupational exposure”. Os termos foram pesquisados em inglês devido ao maior número de artigos neste idioma. Foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2020, incluindo artigos de revisão.

5. Resultados e discussão

Com a metodologia de busca utilizada no presente trabalho, foram encontrados 71 artigos, no qual 6 não estavam disponíveis para leitura completa, então foram revisados 65 artigos com base nos descritores. A relação dos artigos utilizados está listada na Tabela 1.

Tabela 1. Artigos analisados na Revisão integrativa de literatura, listados por título, revista e ano de publicação.

Artigo	Título	Revista	Ano publicação
1	Exposições ocupacionais e doenças neurodegenerativas - uma revisão sistemática da literatura e meta-análise	Environmetal Research and Public Health	2019
2	Tumores do SNC e exposições agrícolas na coorte AGRICAN	International Journal of Cancer	2017
3	Variabilidade genética em ABCB1, exposição ocupacional a pesticidas e doença de parkinson	Environmetal Research and Public Health	2015
4	Uso de pesticidas na agricultura e doença de Parkinson no estudo de coorte AGRICAN	International journal of epidemiology	2017
5	Meio ambiente, estilo de vida e doença de parkinson no estudo de coorte AGRICAN	Movement Disorders	2019
6	Pesquisa recente sobre doenças da Guerra do Golfo e outros problemas de saúde em veteranos da Guerra do Golfo de 1991: efeitos da exposição a substancias tóxicas durante a implantação	HHS Public Acess	2015
7	Exposição a pesticidas e risco da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática e meta-análise	Scientific reports	2016
8	Esclerose lateral amiotrófica e exposições ocupacionais: uma revisão sistemática da literatura e meta-análises	Environmetal Research and Public Health	2018
9	Doença de parkinson e exposições ocupacionais: uma revisão sistemática da literatura e meta-análises	Scandinavian Journal of Work, environment and health	2017
10	Elucidando redes transcricionais conservadas subjacentes à exposição a pesticidas e doença de parkinson: um foco em produtos químicos de relevância epidemiológica	Frontiers in genetics	2019
11	Avaliação retrospectiva de exposições ocupacionais para o estudo de GENEVA de ALS entre militares veteranos	Annals of work exposures and health	2017
12	Mortalidade por esclerose lateral amiotrófica e doença de parkinson entre diferentes grupos de ocupação - Estados Unidos , 1985-2011	Morbidity and mortality weekly report - CDC	2017
13	Sinais e sintomas de parkinsonismo em manipuladores de pesticidas agrícolas no estado de Washington	J. Agromedicine	2017
14	Uma avaliação do padrão de proteção do trabalhador proposto com relação à exposição a pesticidas e doença de parkinson	Int. J. Environ. Res. Public Health	2017
15	O papel das toxinas ambientais na ELA: Um estudo de caso-controlado de fatores de risco ocupacional	JAMA Neurol.	2017
16	Fatores de risco ambiental e ocupacional da esclerose lateral amiotrófica: um estudo de caso-controlado com base na população	Int. J. Environ. Res. Public Health	2020
17	Of pesticides and men: a Californy story of genes and environment in parkinson's disease	Cur. Environ Health Rep.	2016
18	Aumento do risco de tumores do sistema nervoso central com o uso de inseticida carbamato na coorte prospectiva AGRICAN	International journal of epidemiology	2018
19	Deficits neurológicos após exposição de longo prazo a piretroides	Environmetal health insights	2017

20	A exposição a pesticidas e solda acelera a idade de início da doença de Parkinson	Canadian journal of neurological sciences	2019
21	Associação da doença de parkinson e seus subtipos com exposições a pesticidas agrícolas em homens: um estudo de caso-controle na França	Environmetal health perspectives	2015
22	Exposições ambientais e ocupacionais e esclerose lateral amiotrófica na Nova Inglaterra	Neurodegenerative Diseases	2017
23	Os inseticidas piretróides ativam diretamente a microglia por meio da interação com canais de sódio controlados por voltagem	Toxicological Sciences	2017
24	Tremor essencial em guardas de endemias expostos a agrotóxicos: estudo caso-controle	Cadernos de saúde pública	2017
25	Função neurocomportamental reduzida em trabalhadores agrícolas e habitantes rurais expostos a pesticidas no norte do Chile e sua associação com a inibição de biomarcadores sanguíneos	Environ Health	2020
26	O shRNA direcionado à a-sinucleína evita a neurodegeneração em um modelo de doença de parkinson	The journal of Clinical investigation	2015
27	Aspectos clínicos e ambientais da esclerose lateral amiotrófica em uma população marroquina: estudo de 60 casos	La Tunisie Medicale	2015
28	Produtos químicos neurotóxicos no tecido adiposo: Um papel em descobertas intrigantes sobre obesidade e demencia	Neurology	2018
29	As bases científicas para considerar a doença de parkinson uma doença ocupacional em profissionais da agricultura expostos a agrotóxicos na França	Journal of epidemiology and community health	2015
30	A exposição ao campo magnético de frequência extremamente baixa (ELF-MF) sensibiliza as células SH-SY5Y à toxina MPP+ da doença de parkinson	Molecular Neurobiology	2015
31	Meio ambiente, estilo de vida e doença de parkinson: implicações para a prevenção na próxima década	Movement Disorders	2019
32	Exposição ocupacional e esclerose lateral amiotrófica em uma coorte prospectiva	Occupational and environmental medicine	2017
33	Elucidando redes transcricionais conservadas subjacentes à exposição a pesticidas e doença de parkinson: um foco em produtos químicos de relevância epidemiológica	Frontiers in genetics	2019
34	Uso de pesticidas ocupacionais e doença de parkinson no estudo do gene Parkinson Environment (PEG)	Environmenrt international	2017
35	Uso de pesticidas e doença de Parkinson incidente em uma coorte de agricultores e seus cônjuges	Environmental Research	2020
36	Efeitos dos agrotóxicos em trabalhadores rurais: parâmetros hematológicos e laudos sintomatológicos	Ciência e saúde coletiva	2019
37	Exposições ocupacionais e parkinsonismo	Handbook of Clinical Neurology	2015
38	Exposições ocupacionais e o risco de esclerose lateral amiotrófica	Occupational and environmental medicine	2017
39	Déficits neurológicos após exposição de longo prazo a piretróides	Environ. Health Insights	2017
40	Exposições ambientais e ocupacionais e esclerose lateral amiotrófica na Nova Inglaterra	Neurodegenerative Diseases	2017
41	Paraquat modula a polarização M1/M2 da micróglia por meio da ativação da via de sinalização NF-kb mediada por TLR4	Chemico-biological interactions	2019
42	Exposições ocupacionais e mortalidade por doença de Parkinson em uma coorte holandesa prospectiva	Occupational and environmental medicine	2015
43	Os veteranos da guerra do golfo com altos níveis de exposições relacionadas ao desdobramento exibem sintomas sugestivos de doença de parkinson ?	International Journal of occupational medicine and environmetal health	2019
44	Fatores de risco ambiental e ocupacional para paralisia supranuclear progressiva: um estudo de caso controle	Movement Disorders	2017
45	Exposições ocupacionais e risco de mortalidade relacionada à demência no estudo prospectivo de coorte holandês	American Journal of industrial medicine	2015
46	O papel das toxinas ambientais na ELA: um estudo de caso-controle de fatores de risco ocupacional	Jama neurology	2016
47	Efeitos adversos dos pesticidas nas funções auditivas centrais em produtores de tabaco	International Journal of audiology	2016
48	A relação entre fatores ambientais e diferentes subtipos de doença de parkinson na Grécia: análise de dados do biobanco helênico da doença de Parkinson	Parkinsonism and related disorders	2019
49	Agentes de risco relacionados ao trabalho e Esclerose Lateral Amiotrófica: um enfoque da medicina ocupacional	International journal of occupational medicine and environmetal health	2016

50	Atrofia de múltiplos sistemas conjugais: acaso, fatores de risco compartilhados ou evidências de transmissibilidade ?	Parkinsonism and related disorders	2019
51	Uma avaliação do padrão de proteção do trabalhador proposto com relação à exposição a pesticidas e doença de parkinson	International Journal of environmental research and public health	2017
52	Tremor essencial em agentes de controle de doenças endêmicas expostos a pesticidas: um estudo caso-controle	Cadernos de saúde pública	2017
53	Associação da doença de parkinson com setores da indústria: um estudo francês de incidência nacional	Neuro epidemiology	2018
54	Exposição a poluentes atmosféricos perigosos e o risco de Esclerose Lateral Amiotrófica	Environmental pollution	2015
55	Uma revisão sistemática dos fatores de risco associados ao aparecimento e progressão de tumores cerebrais primários	Neurotoxicology	2017
56	A coexposição de paraquat e maneb induz a neurodegeneração do locus coeruleus noradrenérgico por meio da ativação microglial por NADPH oxidase	Toxicology	2017
57	Efeitos benéficos do extrato de Crataegus oxyacantha sobre os déficits neurocomportamentais e danos ao tecido cerebral induzidos por uma mistura de inseticida de deltametrina e clorpirifós em ratos wistar adultos	Biomedicine and pharmacotherapy	2019
58	Alto risco de tumores cerebrais em agricultores: uma mini revisão da literatura e relato dos resultados de um estudo de caso-controle	La clinica terapeutica	2017
59	Fatores de risco ambiental para demência de Alzheimer de início precoce e demência frontotemporal: um estudo de caso-controle no norte da Itália	International journal of environmental research and public health	2020
60	Uma associação entre a exposição a pesticidas organofosforados e parkinsonismo entre pessoas em uma área agrícola na província de Ubon Ratchathani, Tailândia	Roczniki P. Z. H.	2015
61	Atividades agrícolas e a incidência da doença de Parkinson na população francesa em geral	European journal of epidemiology	2017
62	O uso de luvas de proteção e hábitos de higiene modificam as associações de pesticidas específicos com a doença de Parkinson	Environment International	2015
63	A imagem ao vivo da dinâmica mitocondrial em neurônios dopaminérgicos do SNC in vivo demonstra a reversão precoce do transporte mitocondrial após a exposição a MPP	Neurobiology disorders	2016
64	A corticosterona potencializa a neuroinflamação induzida por DFP e afeta a imagem de difusão de alta ordem em um modelo de rato de doença da guerra do golfo	Brain Behav. Immun.	2017
65	A corticosterona estimula a resposta neuroinflamatória ao DFP em camundongos: modelo animal em potencial da Doença da Guerra do Golfo	Journal of Neurochemistry	2015

Com base na revisão integrativa de literatura, as principais afecções neurológicas relacionadas com exposição aos praguicidas foram o Parkinson (citado em 33 artigos), a Esclerose Lateral Amiotrófica – ELA (citada em 15 artigos), o Alzheimer (citado em 6 artigos), o surgimento de tumores cerebrais (citado em 4 artigos), a Demência (citada em 3 artigos), a Doença da Guerra do Golfo (citada em 3 artigos) e o surgimento de tremores essenciais (citado em 2 artigos). Outras afecções como Paralisia Supranuclear Progressiva, o comprometimento de desempenho neurocomportamental, a atrofia conjugal de múltiplo sistema, a deterioração do desempenho neurocognitivo, a disfunção auditiva e os efeitos neuroinflamatórios foram citados apenas em 1 artigo cada uma delas (Tabela 2).

Tabela 2. Afecções neurológicas relacionadas com a exposição à praguicidas

Afecção neurológica	Número de artigos em que é citada	Artigo em que é citado (de acordo com a Tabela1)
Parkinson	33	1;3;4;5;9;10;12;13;14;17;19;20;23;26;29;30;31;33;34;35;36;37;42;43;48;51;53;56;57;60;61;62;63
Alzheimer	6	1;7;19;23;36;57
ELA	15	1;8;11;12;15;16;19;22;27;32;36;40;46;49;54
Demência	3	28;45;59
Doença da Guerra do Golfo	3	6;64;65
Tumores cerebrais	4	2;18;55;58
Tremores essenciais	2	24;52
Desempenho neurocomportamental	1	25
Deterioração do desempenho neurocognitivo	1	39
Paralisia supranuclear progressiva	1	44
Disfunção auditiva	1	47
Atrofia conjugal do sistema múltiplo	1	50
Efeitos neuroinflamatórios	1	41

Podemos observar, com base nesta revisão, que a Doença de Parkinson foi a afecção mais relacionada com a exposição à praguicidas, sendo citada por aproximadamente metade dos artigos analisados.

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo déficit da função motora. Essa doença atinge aproximadamente 2% da população mundial acima de 65 anos de idade. Sua fisiopatologia é caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos localizados em uma região do cérebro chamada *substância negra pars compacta* e que projetam para o estriado. Outra característica importante é a presença dos corpos de Lewy, que são agregados proteicos compostos por proteínas como alfa-sinucleína, ubiquitina, sinfilina-2, dentre outros. Sua sintomatologia é constituída por rigidez muscular, tremor em repouso, bradicinesia (lentidão anormal dos movimentos voluntários), instabilidade postural, perturbações psiquiátricas e cognitivas (PERFEITO e REGO, 2012).

A neurodegeneração da DP está associada a processos intracelulares como disfunção da mitocôndria, aumento do estresse oxidativo e da excitotoxicidade e

alterações das conformações das proteínas. A etiologia da DP está associada a fatores como idade (envelhecimento), exposição a toxinas como praguicidas e químicos ambientais, predisposição genética devido a mutação em determinados genes que codificam as proteínas associadas à doença. O gene *SNCA* é responsável por codificar a proteína pré-sináptica alfa-sinucleína. Mutações nesse gene têm sido associadas à formação de agregados de alfa-sinucleína. Mudanças na conformação da alfa-sinucleína e alterações na função mitocondrial são eventos patogênicos associados a DP (PERFEITO e REGO, 2012).

Em relação aos principais praguicidas que causam danos neurológicos ao trabalhador, de um modo mais geral, estão principalmente os de função inseticida, herbicida e fungicida. As classes químicas mais citadas foram os organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretróides e bupiridilos.

Especificamente, o herbicida Paraquat, pertencente ao grupo químico bupiridilo, é o praguicida mais citado como relacionado à Doença de Parkinson, sendo citado em 18 artigos (4, 7, 9, 13, 17, 20, 29, 31, 33, 35, 37, 41, 44, 47, 56, 60, 61, 62, conforme a Tabela 1). O inseticida Rotenona foi citado em 11 artigos (4, 10, 18, 27, 31, 34, 36, 38, 45, 63, 64, conforme a Tabela 1), o carbamato Dieldrin foi citado em 6 artigos (8, 11, 33, 34, 35, 36, conforme a Tabela 1), o organofosforado Clorpirifós foi citado em 5 artigos (14, 34, 37, 57, 60, 64, conforme a Tabela 1), o carbamato DDT foi citado em 2 artigos (47, 52, conforme a Tabela 1), já os piretróides Deltametrina, Permetrina e os carbamatos Aldicarb e Carbaril foram citados em apenas 1 artigo cada (57, 62, 34, respectivamente, conforme a Tabela 1).

Podemos observar, com base nesta revisão, que o herbicida Paraquat é o mais relacionado com a doença de Parkinson. Este é um herbicida de amplo espectro utilizado no Brasil no controle de pragas em plantações de soja, cana de açúcar, milho, entre outras. Seu mecanismo de ação é de aceitor de elétrons, provocando depleção de NADPH e inibição da fixação de CO₂ nas plantas, produzindo radicais livres, promovendo destruição das membranas celulares vegetais (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

Entre os artigos que citaram a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) como consequência da exposição ocupacional aos praguicidas, alguns não especificaram os praguicidas em questão, relatando que os praguicidas em geral são os causadores

da doença. Os herbicidas Roundup® (glifosato), Aminol, Gramoxone (Paraquat), o Ácido 2,4 Difenoxiacético, os organoclorados Aldrin, Dieldrin, Hexaclorobenzeno, Beta-Hexaclorociclohexano, o inseticida Lannate (Metomil) e o fungicida pentaclorobenzeno foram citados como causadores da Esclerose Lateral Amiotrófica.

Entre os praguicidas causadores do Alzheimer, nos artigos analisados, foram citados os herbicidas Paraquat, Roundup®, Aminol e Gramoxone, o organoclorado Dieldrin, o inseticida Lannate, o organofosforado Clorpirifós e o piretróide Deltametrina.

Fazendo uma análise dos artigos que mencionaram os Tumores Cerebrais, o principal praguicida citado como causador da patologia é o organoclorado DDT. Nos 3 artigos sobre o surgimento da demência após exposição aos praguicidas foram citados os da classe dos inseticidas, herbicidas, fungicidas e organoclorados de um modo mais geral. Nos 3 artigos que citaram a Doença da Guerra do Golfo como a principal doença causada pela exposição aos praguicidas foram citados os organofosforados Clorpirifó e Diclorvos. Nos 2 artigos sobre o surgimento de tremores essenciais após longo tempo de exposição o principal praguicida citado é o organoclorado DDT.

No artigo que cita sobre o comprometimento do desempenho neurocomportamental como consequência da exposição ocupacional aos praguicidas estão as classes dos organofosforados e os carbamatos, já no artigo sobre a deterioração do desempenho neurocognitivo é citada a classe dos piretróides de um modo mais geral. No artigo sobre o surgimento da Paralisia Supranuclear Progressiva, é citado que os principais praguicidas causadores da doença são os herbicidas 2,4-D e Paraquat, e o inseticida Rotenona. No artigo que cita a disfunção auditiva é citado o organofosforado Metamidofós, o organoclorado DDT, e os herbicidas Paraquat e Roundup®. No artigo sobre o surgimento da atrofia conjugal do sistema múltiplo é mencionado o herbicida Roundup®®, e no artigo sobre efeitos neuroinflamatórios é citado o herbicida Paraquat.

Podemos observar que o herbicida paraquat, além de ser o praguicida mais relacionado com a doença de Parkinson, foi o praguicida relacionado com um maior número de afecções, sendo elas Parkinson, Alzheimer, Paralisia Supranuclear Progressiva, disfunção auditiva e efeitos neuroinflamatórios.

Em relação aos mecanismos dos praguicidas associados ao surgimento de doenças neurológicas causadas pela exposição, a grande maioria dos artigos analisados relaciona o mecanismo com a doença de Parkinson.

De acordo com VACCARI (2017), a relação do Paraquat com a Doença de Parkinson é explicada devido a sua semelhança estrutural com a molécula 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Essa molécula atravessa a barreira hematoencefálica por possuir propriedades lipofílicas. Ela sofre oxidação no SNC pela enzima monoamino oxidase (MAO) gerando a 1-metil-4-fenil-2,3-dipiridínio (MPP⁺), um subproduto tóxico. A MPP⁺ pode ser transportada aos neurônios dopaminérgicos pelos transportadores de dopamina (DAT), provocando a morte de neurônios. A MPP⁺ também possui o mecanismo de disfunção mitocondrial pela inibição do complexo I da cadeia respiratória, mecanismo associado ao surgimento de sintomas como tremores, fraqueza, rigidez severa, condizentes com a Doença de Parkinson. Há evidências de que o Paraquat é capaz de desencadear a produção de EROS devido ao seu ciclo redox, provoca a agregação de alfa-sinucleína e danos seletivos aos neurônios da via nigro-estriatal.

Na presente revisão, os artigos analisados de números 9 e 25 citaram que a exposição a determinados praguicidas leva a um comprometimento da α -sinucleína, que é uma proteína transmembrana responsável pela liberação de dopamina, fator determinante ao surgimento da Doença de Parkinson. O artigo 9 citou que a Doença de Parkinson é causada pela exposição ao Paraquat com o mecanismo de dobramento incorreto da α -sinucleína. O artigo 25 citou que o surgimento da Doença de Parkinson está associado à exposição à Rotenona e o surgimento de variantes no gene *SNCA*, que codifica a α -sinucleína.

O artigo 13 citou que o estresse oxidativo é o mecanismo subjacente da Doença de Parkinson causada pela exposição ao Paraquat, Rotenona e Maneb. O artigo citou que o Clorpirifós causa a agregação de α -sinucleína nos neurônios, fator determinante da Doença de Parkinson.

O artigo 37, que se trata de uma revisão, citou que a associação entre a Doença de Parkinson e a exposição ao Dieldrin mostraram uma elevação da concentração desse praguicida no núcleo caudado e na substância negra em pacientes portadores da doença. O artigo também relata que estudos envolvendo camundongos expostos

ao Dieldrin e modelos de cultura primária de Dieldrin demonstraram aumento no estresse oxidativo e α -sinucleína. Outros estudos envolvendo o praguicida mostraram alterações na expressão do transportador de dopamina (DAT) e da monoamina vesicular. Um trabalho presente nesta revisão demonstrou maior vulnerabilidade à neurotoxicidade induzida por organofosforados e o risco de Doença de Parkinson em indivíduos que carregam mutações no gene paraoxonase 1 (PON1), que tem função de desintoxicação de compostos organofosforados específicos. Essa alteração na expressão gênica pode afetar a atividade da enzima acetilcolinesterase. E, por fim, o artigo citou que a exposição ao Paraquat causa perda seletiva de dopamina na porção compacta da substância negra e estriada, além do aumento do estresse oxidativo e α -sinucleína.

O artigo 23 cita que o surgimento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson e Alzheimer, estão relacionadas com a inflamação descontrolada no cérebro. O artigo cita que a exposição aos piretróides Permetrina e Deltametrina promovem uma ativação não controlada da micróglia, causando um rápido influxo de Na^+ nas células da micróglia, levando ao aumento do acúmulo de sódio intracelular. Esse acúmulo resulta na liberação de uma potente citocina pró-inflamatória chamada Fator de Necrose Tumoral (TNF- α). Níveis elevados dessa citocina estão associados com o surgimento da Doença de Parkinson e Alzheimer.

Os artigos 3 e 10 citaram que a Doença de Parkinson é causada pela exposição aos praguicidas induzindo a mutações em genes específicos. O artigo 3 relata que a susceptibilidade genética está associada com a exposição aos organoclorados e organofosforados, gerando duas variantes no gene *ABCB1* (gene que atua no efluxo de xenobióticos na barreira hematoencefálica) responsável pela codificação da glicoproteína-P, um transportador xenobiótico, podendo aumentar a susceptibilidade à Doença de Parkinson. O artigo 10 cita que a exposição ao Paraquat, Ditiocarbamato, Dieldrin e Rotenona, induz a ativação dos transportadores ativos de dopamina levando à morte celular, dano oxidativo, disfunção mitocondrial e déficit de ATP. O artigo 48 citou que a associação entre a exposição aos praguicidas em geral e a ocorrência de mutações genéticas são fatores que desencadeiam o surgimento de subtipos de Doença de Parkinson.

O artigo 4 relatou que há um risco aumentado da Doença de Parkinson em agricultores expostos a vários subtipos de praguicidas, concluindo que o surgimento da doença está ocasionado pelo tipo do princípio ativo de determinado praguicida e o tempo de uso (relação dose-efeito).

O artigo 56 citou que a ativação da micróglia induzida pela exposição ao Paraquat e Maneb leva à neurodegeneração noradrenérgica no locus coeruleus. A ativação da enzima NADPH oxidase, mediada pela micróglia, contribui para a neuroinflamação e neurodegeneração noradrenérgica. Esses mecanismos estão associados com a Doença de Parkinson. Esse parágrafo ficaria melhor junto com a descrição do artigo 23, que tb fala da micróglia.

O artigo 17 cita que a Doença de Parkinson causada pela exposição aos praguicidas está associada com variações em genes como o DAT/SLC6A3, que codifica um transportador de dopamina responsável pela recaptação de dopamina nos neurônios pré-sinápticos, o gene ABCB1, responsável por codificar a glicoproteína-P1 e o gene PON1, que codifica a enzima paraoxonase, responsável por desintoxicar os organofosfatos. Mesma informação dos artigos 3 e 10, supracitada.

O artigo 63 citou que a exposição ao praguicida Rotenona, associada com a neurotoxina MPP⁺, é um fator para o surgimento da Doença de Parkinson. O artigo cita também que o surgimento da doença de Parkinson está associado com perda da função dos genes *PARK2* e *PARK6*. Esses genes são responsáveis pela codificação das proteínas *Parkin* e *PINK1*, os quais estão envolvidos na regulação mitocondrial dinâmica e na homeostase.

O artigo 29 relata que há evidências entre a susceptibilidade genética e a exposição aos praguicidas na Doença de Parkinson, devendo ser investigadas. O artigo cita também que os praguicidas Paraquat e Dieldrin possuem mecanismos que induzem a um estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, levando à perda de células neuronais. O artigo 31 cita que o mecanismo do surgimento da Doença de Parkinson está associado com a exposição ao Maneb e Paraquat e a relação dose-efeito com a interação gene-ambiente.

Por meio desta revisão, podemos observar, portanto, que muitos artigos mencionam a disfunção mitocondrial, o aumento do estresse oxidativo e o acúmulo da proteína alfa-sinucleína como fisiopatologia da Doença de Parkinson.

Em relação às outras afecções neurológicas, que não o Parkinson, mas também associadas à exposição a praguicidas, discorre-se a seguir sobre possíveis mecanismos de ação.

O artigo 6 cita que a exposição aos praguicidas, em geral, causaram complicações (de que tipo?) na saúde dos militares durante a Guerra do Golfo no Afeganistão. O artigo 54 cita que a exposição prolongada aos praguicidas funcionam como “gatilho” para o surgimento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). O artigo 11 cita que há um grande risco entre a exposição contínua aos praguicidas e a ELA entre os trabalhadores rurais. O artigo 59 cita que a exposição geral aos praguicidas pelos agricultores é um dos fatores de risco para o surgimento da Demência de início precoce. Já o artigo 61 cita que há uma incidência no início do desenvolvimento da Doença de Parkinson entre os agricultores devido à exposição aos praguicidas.

Três artigos (15, 46, 49) citaram como doença principal a ELA. Os artigos 15 e 46 citam que a exposição aos praguicidas, combinados com a susceptibilidade genética, pode desencadear a degeneração do neurônio motor. Porém, os mecanismos de susceptibilidade genética envolvidos na ELA são ainda desconhecidos. O artigo 46 cita que a exposição aos praguicidas são fatores de risco no surgimento da ELA devido às suas características toxicodinâmicas e toxicocinéticas capazes de induzir danos aos neurônios motores periféricos.

O artigo 25 citou que a exposição ocupacional aos organofosforados e carbamatos é o principal fator na redução do desempenho neurocomportamental através do mecanismo de inibição da enzima acetilcolinesterase, produzindo um acúmulo de acetilcolina nas sinapses do Sistema Nervoso Central e Periférico, desencadeando sintomatologias colinérgicas.

O artigo 47 citou que a disfunção auditiva é causada pela exposição ao Metamidofós, Paraquat, Roundup® e DDT, pelo mecanismo de formação de espécies reativas de oxigênio dentro do espaço perilinfático da cóclea e a modificação do sistema auditivo eferente, inibindo a ação da enzima acetilcolinesterase, levando

ao acúmulo de acetilcolina. O artigo 41 citou que a exposição ao Paraquat induz a ativação da micróglia, produzindo fatores neurotóxicos, ocorrendo interações neuroimunes que desencadeiam no surgimento de efeitos neuroinflamatórios. O artigo 44 citou que o mecanismo da Paralisia Supranuclear Progressiva está associado à inibição da atividade enzimática mitocondrial causada pela exposição ao Paraquat, Rotenona e 2,4-D.

Podemos observar, com base nesta revisão, que a afecção neurológica mais citada associada à exposição aos praguicidas foi a Doença de Parkinson, e o praguicida mais citado relacionado à essa e à outras afecções neurológicas foi o Paraquat. Diante desta observação, é importante mencionar que a importação, produção, distribuição e comercialização do Paraquat recentemente foi proibida no Brasil, devido à sua grande toxicidade (ANVISA, 2020), o que mostra a importância de reavaliações toxicológicas pelos órgãos competentes. O uso foi prorrogado até julho de 2021.

6. Conclusão

Por meio desta revisão, foi possível concluir que as principais afecções neurológicas crônicas relacionadas com o uso de praguicidas são a Doença de Parkinson, a Esclerose Lateral Amiotrófica, o Alzheimer, Doença da Guerra do Golfo, surgimento de tumores cerebrais, demência, tremores essenciais, alterações no desempenho neurocomportamental, deterioração do desempenho neurocognitivo, Paralisia supranuclear progressiva, disfunção auditiva, atrofia conjugal do sistema múltiplo e efeitos neuroinflamatórios, sendo que a principal delas é a Doença de Parkinson.

Os principais praguicidas relacionados com as afecções neurológicas em trabalhadores rurais são o Paraquat, a Rotenona, o Dieldrin e o Clorpirifós, sendo o Paraquat o principal praguicida relacionado com Parkinson e com um grande número de afecções neurológicas: Alzheimer, demência, Esclerose Lateral Amiotrófica, efeitos neuroinflamatórios e Paralisia supranuclear progressiva. Este praguicida foi recentemente proibido no Brasil.

Os principais mecanismos de ação relacionados aos agrotóxicos e que poderiam induzir doença de Parkinson são comprometimento da proteína α -sinucleína, perda seletiva de dopamina na substância negra e estresse oxidativo. Muitos dos artigos analisados também mencionaram que associada à exposição ao praguicida, a susceptibilidade genética do indivíduo é um fator importante para o desenvolvimento da doença.

Além da Doença de Parkinson, a exposição contínua aos praguicidas associados à predisposição genética podem levar a outras afecções neurológicas como demência, Alzheimer, Esclerose Lateral Amiotrófica, redução do desempenho neurocomportamental e disfunção auditiva.

Diante das conclusões, nota-se que medidas de segurança no manejo de praguicidas devem ser estabelecidos como a orientação por parte de profissionais técnicos sobre o uso correto dos EPI's, alertar aos agricultores sobre o risco de toxicidade dos praguicidas e implementar políticas de saúde relacionadas à prevenção de doenças e promover o tratamento adequado aos trabalhadores intoxicados pelos praguicidas.

7. Referências bibliográficas

ALMEIDA, V. E. S. D., FRIEDRICH, K., TYGEL, A. F., MELGAREJO, L., & CARNEIRO, F. F. Uso de sementes geneticamente modificadas e agrotóxicos no Brasil: cultivando perigos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 3333-3339, 2017.

ALVES FILHO, J. P. Medidas individuais de proteção no trabalho com agrotóxicos: indicações básicas e limitações. **Simpósio Internacional de Tecnologia de Aplicação de Agrotóxicos: Eficiência, Economia e Preservação da Saúde Humana e do Ambiente**, v. 2, p. 1-8, 2001.

ANTOLÍNEZ, I. V., BARBOSA, L. C., MALTHA, C. R., PEREIRA, G. A., & SILVA, A. A. SYNTHESIS AND PHYTOTOXIC PROFILE OF A NEW TETRAOXANE DESIGNED FROM A COMMERCIAL AUXIN. **Química Nova**, v. 43, n. 7, p. 901-908, 2020.

ANVISA (org.). **Reclassificação toxicológica dos agrotóxicos**. 2019. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5578706&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=publicada-reclassificacao-toxicologica-de-agrotoxicos-&inheritRedirect=true. Acesso em: 15 out. 2020.

BRAUER, V. S., REZENDE, C. P., PESSONI, A. M., DE PAULA, R. G., RANGAPPA, K. S., NAYAKA, S. C., ... & ALMEIDA, F. Antifungal agents in agriculture: Friends and foes of public health. **Biomolecules**, v. 9, n. 10, p. 521, 2019.

DALBÓ, J., FILGUEIRAS, L. A., & MENDES, A. N. Effects of pesticides on rural workers: haematological parameters and symptomological reports. **Ciencia & saude coletiva**, v. 24, p. 2569-2582, 2019.

DELGADO, I. F., & PAUMGARTTEN, F. J. R. Intoxicações e uso de pesticidas por agricultores do Município de Paty do Alferes, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. 180-186, 2004.

ERIGUCHI, M., IIDA, K., IKEDA, S., OSOEGAWA, M., NISHIOKA, K., HATTORI, N., ... & HARA, H. Parkinsonism relating to intoxication with glyphosate: A case report. **Internal Medicine**, p. 2028-18, 2019.

FARIA, N. M. X. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: prioridades para uma agenda de pesquisa e ação. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 37, n. 125, p. 31-39, 2012.

FREITAS, A. B., & GARIBOTTI, V. Caracterização das notificações de intoxicações exógenas por agrotóxicos no Rio Grande do Sul, 2011-2018. Referência incompleta.

FREITAS, L. V., SICUPIRA, L. C., PINHO, G. P., & SILVÉRIO, F. O. Optimization and Validation of LLE-LTP and QuEChERS Methodologies for Determining 2, 4-D in Water Samples. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 9, p. 1898-1907, 2020.

FUHRMANN, S., WINKLER, M. S., STAUDACHER, P., WEISS, F. T., STAMM, C., EGGEN, R. I., ... & GUTIÉRREZ-VARGAS, R. Exposure to pesticides and health effects on farm owners and workers from conventional and organic agricultural farms in Costa Rica: protocol for a cross-sectional study. **JMIR research protocols**, v. 8, n. 1, p. e10914, 2019.

GARCIA, E. G., & ALVES FILHO, J. P. Aspectos de prevenção e controle de acidentes no trabalho com agrotóxicos. **São Paulo: Fundacentro**, v. 2, 2005.

FREITAS, A. B., & GARIBOTTI, V. Caracterização das notificações de intoxicações exógenas por agrotóxicos no Rio Grande do Sul, 2011-2018.

GARRIGOU, A., BALDI, I., LE FRIOUS, P., ANSELM, R., & VALLIER, M. Ergonomics contribution to chemical risks prevention: An ergotoxicological investigation of the

effectiveness of coverall against plant pest risk in viticulture. **Applied ergonomics**, v. 42, n. 2, p. 321-330, 2011.

JARDIM, I. C. S. F., ANDRADE, J. D. A., & QUEIROZ, S. C. D. N. D. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global-Um enfoque às maçãs. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 996-1012, 2009.

KLAASSEN. Curtis D. WATKINS III. John B.: **Fundamentos em toxicologia de Casarett e Doull** [recurso eletrônico]. 2. ed. – Dados eletrônico. – Porto Alegre: AMGH, 2012. Falta o capítulo

LARINI, L. **Toxicologia dos praguicidas**. Manole, 1999. Falta o capítulo.

LISBÔA, C. D., & DA SILVA MELLO, M. G. Sinais e sintomas vocais e de fala em indivíduos expostos a agentes químicos: uma análise de prontuários. Referência incompleta.

MEIRELLES, L. A., VEIGA, M. M., & DUARTE, F. A contaminação por agrotóxicos e o uso de EPI: análise de aspectos legais e de projeto. **Laboreal**, v. 12, n. 2, p. 75-82, 2016.

MIRANDA, C., & DE OLIVEIRA, R. M. Utilização de agrotóxicos no assentamento três pontes, Município de Perolândia (go): fatores de risco á saúde Use of agrochemicals in the seating three pontes, Perolândia (go) Municipality: risk to health factors Utilización de agrotóxicos en el asiento tres puntos, Municipio de Perolania (go): factores de riesgo a la salud. Referência errada e incompleta.

MOSTAFALOU, S., & ABDOLLAHI, M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 268, n. 2, p. 157-177, 2013.

PERES, F., MOREIRA, J. C., & DUBOIS, G. S. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. **É veneno ou é remédio**, p. 21-41, 2003.

PERFEITO, R., & REGO, A. C. Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v. 20, n. 2, p. 273-284, 2012.

RISTOW, L. P., BATTISTI, I. D. E., STUMM, E. M. F., & MONTAGNER, S. E. D. Fatores relacionados à saúde ocupacional de agricultores expostos a agrotóxicos. **Saúde e Sociedade**, v. 29, p. e180984, 2020.

RUPPENTHAL, Janis, M. **Toxicologia**. 2013 Falta capítulo. Referência incompleta.

SANCHES, S. M., DE CAMPOS, S. X., & VIEIRA, E. M. Pesticidas e seus respectivos riscos associados à contaminação da água. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, v. 13, 2003. Pags?

SPINOSA, Helenice; GÓRNIAK, Silvana Lima; NETO, João Palermo. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. Manole, 2008.

VACCARI, C. Paraquat e doença de Parkinson: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. 2017. Referência incompleta.

VASCONCELLOS, P. R. O., RIZZOTTO, M. L. F., MACHINESKI, G. G., & COSTA, R. M. Condições da exposição a agrotóxicos de portadores da doença de Parkinson acompanhados no ambulatório de neurologia de um hospital universitário e a percepção da relação da exposição com o adoecimento. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 1084-1094, 2020.