



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

EDNAYANY ADRIELLY FERREIRA DE MELO LIMA

**POTENCIAL NEUROTÓXICO DOS PESTICIDAS MAIS UTILIZADOS
NO BRASIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

RECIFE

2023

EDNAYANY ADRIELLY FERREIRA DE MELO LIMA

POTENCIAL NEUROTÓXICO DOS PESTICIDAS MAIS UTILIZADOS NO BRASIL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, como
requisito para aprovação na disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso 2 (FA 599).

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandão
Coorientador: José Arion da Silva Moura

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Lima, Ednayany Adrielly Ferreira de Melo.

Potencial neurotóxico dos pesticidas mais utilizados no Brasil: uma revisão da literatura / Ednayany Adrielly Ferreira de Melo Lima. - Recife, 2023.

35 : il., tab.

Orientador(a): Ricardo Brandao

Coorientador(a): José Arion da Silva Moura

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Toxicologia . 2. Agrigultura. 3. Neurotoxicidade. 4. Pesticidas . 5. Neurologia. I. Brandao, Ricardo . (Orientação). II. Moura , José Arion da Silva . (Coorientação). IV. Título.

500 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 29/09/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br RICARDO BRANDAO
Data: 29/09/2023 15:50:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br DANIELLE PATRICIA CERQUEIRA MACEDO
Data: 29/09/2023 16:40:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macedo
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br JULIANA MARTINS DE FARIAS
Data: 02/10/2023 14:41:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Juliana Martins de Farias
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Ma. Silvana Cabral Maggi
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

Apesar de serem um pilar na agroindústria brasileira, os agrotóxicos representam um risco à saúde daqueles que os manipulam, inalam ou ingerem. Por ser uma temática pouco elucidada não há setores que quantifiquem as ocorrências de intoxicação. Nesse cenário, o objetivo deste trabalho foi abordar o potencial toxicológico dos agrotóxicos mais utilizados no Brasil, dando enfoque à neurotoxicidade e sua sintomatologia, considerando que a depender do nível de exposição, muitas substâncias podem levar a quadros patológicos irreversíveis. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa, através dos portais periódicos Scielo e PubMed, além do banco de dados Science Direct, utilizando como descritores: pesticides, toxicity, neurology, pesticides, Parkinson's, neurodegeneration and intoxication. Os critérios de inclusão que foram adotados são agrotóxicos de ação neurotóxica e neurodegenerativa, estudo em humanos e potencial toxicológico. Já os critérios de exclusão empregados foram, artigos que não se enquadram no eixo da ação neurotóxica dos agrotóxicos ou na intoxicação por praguicidas, além de estudos realizados em animais. No que se refere aos casos de intoxicação reportados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico- Farmacológicas (SINITOX), foi observado uma redução gradativa do número de notificações entre os anos de 2012 e 2017, sendo esta a última documentação realizada pelo banco de dados, o que impossibilitou a análise epidemiológica dos últimos 6 anos. Foi constatado nos 9 artigos analisados, que alguns pesticidas possuem ação neurotóxica como é o caso dos organoclorados, carbamatos, piretróides e organofosforados, sendo o último mais correlacionado com neurotoxicidade. A literatura mostra que essas classes podem agir como desencadeadores da doença de Alzheimer (AD), síndrome parkinsoniana e da polineuropatia retardada. Dessa forma, estudos sobre a os efeitos dessas substâncias, a longo prazo são necessários, além da conscientização quanto ao uso de Equipamentos de Proteção individual, pois estes reduzem os níveis de intoxicação.

Palavras-chave: Praguicida. Toxicidade. Neurologia. Toxicologia

ABSTRACT

Despite being a pillar for the Brazilian agroindustry, pesticides pose a risk to the health of those who manipulate, inhale or ingest them. Since it is a poorly understood topic, there are no departments that quantify the occurrences of intoxication. In this scenario, the objective of this work is to address the toxicological potential of the most used pesticides in Brazil, focusing on neurotoxicity and its symptoms, considering that, depending on the level of exposure, many substances can lead to irreversible pathological conditions. For this purpose, an integrative review was carried out through the Scielo and PubMed journal portals, in addition to the Science Direct database, using as descriptors: pesticides, toxicity, neurology, Parkinson's, neurodegeneration and intoxication. The inclusion criteria that were adopted are pesticides with neurotoxic and neurodegenerative action, studies on humans and toxicological potential. The exclusion criteria used were articles that do not fit into the axis of the neurotoxic action of pesticides or pesticide poisoning, in addition to studies carried out on animals. With regard to cases of poisoning reported by National Toxic-Pharmacological Information System (SINITOX), a gradual reduction in the number of notifications was observed between 2012 and 2017, this being the last documentation carried out by the database, which made it impossible to carry out an epidemiological analysis of the last 6 years. It was found in the 9 articles analyzed that some pesticides have neurotoxic action, such as organochlorines, carbamates, pyrethroids and organophosphates, the latter being more correlated with neurotoxicity. The literature shows that these classes can act as triggers for Alzheimer's disease (AD), parkinsonian syndrome and delayed polyneuropathy. Therefore, studies on the long-term effects of these substances are necessary, in addition to raising awareness regarding the use of Personal Protective Equipment, as these reduce intoxication levels.

Keywords: Pesticide. Toxicity. Neurology. Toxicology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Principais pesticidas associados com quadros de intoxicação	15
Figura 2	– Total de pesticidas por continente	16
Gráfico 1	– Uso de pesticidas no Brasil	17
Figura 3	– Busca de estudos sobre neurotoxicidade de agrotóxicos	20
Figura 4	– Mapa mental referente a ação dos pesticidas na doença de Alzheimer	24
Figura 5	– Mecanismo de ação dos pesticidas	26
Figura 6	– Mecanismo de ação dos organofosforados na polineuropatia retardada induzida por organofosforados	28
Gráfico 2	– Principais circunstâncias de intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola	29
Gráfico 3	– Principais circunstâncias de intoxicação por raticidas	30
Gráfico 4	– Principais circunstâncias de intoxicação por agrotóxicos de uso doméstico	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais alvos e efeitos causados pela intoxicação por organofosforados e carbamatos	14
Tabela 2 – Estudos científicos sobre pesticidas de ação neurotóxica	21

LISTA DE SIGLAS

ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
ACh	Acetilcolina
AChe	Acetilcolinesterase
DA	Doença de Alzheimer
DP	Doença de Parkinson
DOPAL	3,4-dihidroxifenilacetaldeído
EPA	Agência de Proteção do Ambiente dos EUA
EPIS	Equipamento de proteção individual
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MPTP	1- metil,-4-fenil-1,2,3,6- tetra hidropiridina
NTE	Esterase alvo de neuropatia
OP	Organofosforado
OPIDP	Polineuropatia retardada induzida por organofosforados
PARA	Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos
PIB	Produto Interno Bruto
SINDIVEG	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal
SINITOX	Sistema Nacional de informações Tóxico- Farmacológicas
SNC	Sistema Nervoso Central

LISTA DE SÍMBOLOS

Kg	Quilograma
L	Litro
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 AGROTÓXICOS	13
2.2 PRINCIPAIS EFEITOS DOS AGROTÓXICOS NO ORGANISMO	14
2.3 PESTICIDAS : UMA ANÁLISE GLOBAL	16
3 OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4 MATERIAIS E MÉTODOS	19
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5.1 DEMÊNCIA E ALZHEIMER	23
5.2 DOENÇA DE PARKINSON	24
5.3 POLINEUROPATIA RETARDADA INDUZIDA POR ORGANOFOSFORADOS	26
5.4 CIRCUNSTÂNCIAS DE INTOXICAÇÃO MAIS REPORTADAS PELO SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO- FARMACOLÓGICAS	28
6 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Foi estimado que no ano de 2018, 549.280 toneladas de agrotóxicos foram adquiridos pelo Brasil. A agricultura e agropecuária, principais focos de aquisição desses defensivos, são as maiores esferas da economia do país, rendendo cerca de 5% do Produto Interno Bruto (PIB). Para um melhor controle da produção evitando as perdas, adotou-se um modelo dependente de agrotóxicos, com o objetivo de manter um ritmo que supra as demandas do mercado. Este cenário torna-se favorável para o aumento da produção, por outro lado, o uso de pesticidas de forma demasiada e sem o devido cuidado pode trazer danos à saúde da população (Ferreira et al., 2022).

Sabe-se que apenas 30% dos defensivos atingem o alvo ao serem aplicados na lavoura e os demais 70% restante atingem o solo, água e a vegetação, causando danos aos leitos fluviais e ao solo (Ribeiro et al., 2022). Como consequência da contaminação alimentar, é estimado que o brasileiro tenha ingestão de cerca de 7,5 L de agrotóxicos por ano, quando comparado com outros países é o maior valor de consumo no mundo (ABRASCO, 2015).

Dentre os numerosos pesticidas existentes no Brasil, os organofosforados, organoclorados, piretróides e carbamatos são os que mais têm relatos de ação neurotóxica, estando associados a doenças como Alzheimer (DA) e Parkinson (DP) (Naughton et al., 2018). Portanto, é necessário elucidar os efeitos adversos provocados pelos defensivos, principalmente em relação à ação neurotóxica, elencar os principais, assim como os níveis de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, visto que se trata de uma temática pouco abordada em trabalhos científicos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 AGROTÓXICOS

Agrotóxico é qualquer substância ou mistura de substâncias que têm como principal objetivo reduzir o número de pragas presentes na vegetação, além de ser utilizado no controle de parasitas e em produtos sanitários (INCA 2021). Com o advento da revolução verde (1960-1970), que foi um movimento adotado por muitos países, sendo decorrente da Segunda Guerra Mundial, teve-se como objetivo aprimorar as tecnologias referentes ao meio agrícola, portanto houve uma alta produção, liberação e uso de agrotóxicos para um controle mais efetivo de pragas presentes no cultivo. Nesta época, o objetivo era minimizar a perda da produção devido ao aumento populacional (Vasconcellos et al., 2019)

O Brasil é um país que tem a economia voltada para agricultura e agropecuária, sendo necessário o uso de agrotóxicos para manter a escala de produção (Pignat et al., 2017). Porém, o uso de defensivos de forma deliberada, a ausência de equipamentos de proteção individual (EPIs) durante a administração do agrotóxico e a falta de um controle rigoroso, trazem grandes problemas à saúde. Tal fator é evidenciado pelos altos números de intoxicações no Brasil, em que cerca de 40 mil casos foram registrados entre 2007 e 2017, com média de 148 mortes ao ano (Gonzaga et al., 2020).

É estimado que na agricultura domiciliar são utilizados cerca de 7 kg de agrotóxicos por ano, tal fator é preocupante pois em 2019 houve uma flexibilização quanto ao uso de pesticidas no Brasil, sendo liberados cerca de 500 produtos, dos quais 22 possuem componentes proibidos pela União Europeia (BRASIL, 2020; Frota e Siqueira, 2021). É importante destacar que os agrotóxicos podem ser subdivididos de acordo com o padrão de uso e no tipo de praga a ser eliminada, em que os principais são: inseticidas, herbicidas, fungicidas e raticidas. Além disso, outras categorias também podem ser utilizadas, como: químicos (organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretróides), biológicos e instrumentos para controle de pragas (EPA).

2.2 PRINCIPAIS EFEITOS DOS AGROTÓXICOS NO ORGANISMO

Os pesticidas possuem elevada toxicidade, principalmente quando há exposição crônica. A exemplo disso há os organofosforados, que após um processo de biotransformação podem se depositar em regiões como fígado e rins. Outro fator agravante é a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, causando danos ao sistema nervoso central. Os organofosforados tem como principal mecanismo de ação a inibição das esterases, principalmente a acetilcolinesterase (Ache), tal fator pode causar danos irreversíveis a esta enzima causando alterações fisiológicas como cronotropismo e inotropismo negativo e broncoconstrição (Silva e Garrido, 2021). Os efeitos provocados por este agente podem ser intensificados por outros fatores, como tabagismo, etilismo e desnutrição. Assim como os Organofosforados, os carbamatos também agem inibindo a acetilcolinesterase, e acabam intensificando a ação dos receptores colinérgicos, conforme consta na tabela 1.

Tabela 1 - Principais alvos e efeitos causados pela intoxicação por organofosforados e carbamatos:

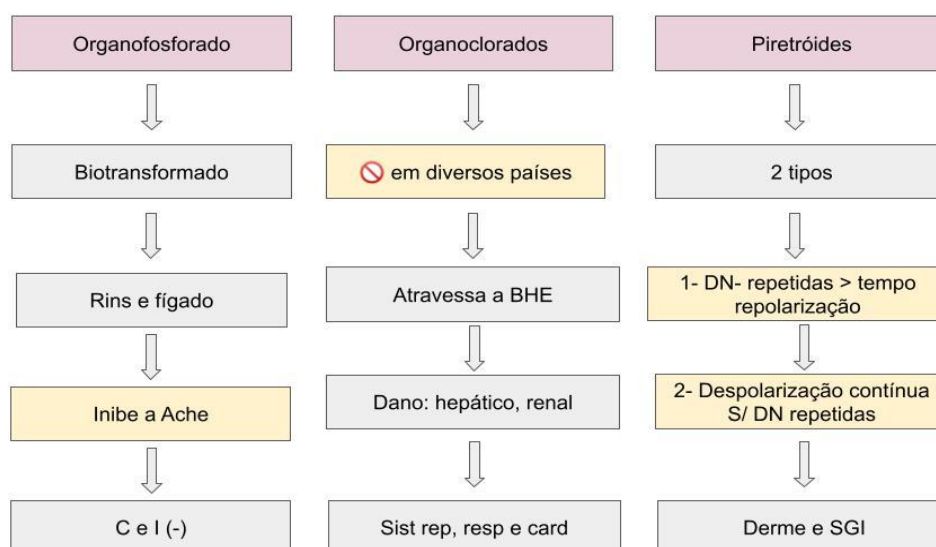
Alvo	Receptores colinérgicos	Efeito
Glândulas exócrinas	Muscarínicos	Sialorréia, lacrimejamento, sudorese
Olhos	Muscarínicos	Miose, visão turva
Sistema Gastrointestinal	Muscarínicos	Cólicas abdominais, vômitos e diarreia
Sistema Respiratório	Muscarínicos	Aumento da secreção brônquica, broncoconstrição.
Sistema cardiovascular	Muscarínicos/nicotínicos	Bradycardia, hipotensão, taquicardia, hipertensão transiente.
Bexiga	Muscarínicos	Frequência urinária, incontinência.
Musculo esquelético	Nicotínicos	Fasciculações musculares, espasmos, câibras, fraqueza e paralisia flácida
Sistema Nervoso Central	Muscarínicos/ nicotínicos	Tontura, letargia, fadiga, cefaleia, confusão mental, depressão dos centros respiratórios, convulsões e coma

Fonte: Cunha et al., 2020 (com modificações)

Os organoclorados são proibidos em diversos países por sua capacidade de bioacumulação, persistindo no solo por várias décadas. Os efeitos provocados por este podem iniciar cerca de 30 minutos após a exposição, vale salientar que a natureza do quadro clínico irá depender do nível de exposição e da toxicidade do composto. Inicialmente o indivíduo pode apresentar convulsões, cefaléia e parestesia facial. Esta classe de pesticida também têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo transportados para diversas regiões do organismo através da corrente sanguínea. Além disso, são lipossolúveis, permanecendo no corpo por um longo período. Ademais, nos casos em que há um período de exposição elevado, os organoclorados podem provocar lesões no miocárdio, degeneração hepática e renal, desregulação no sistema reprodutor, imunológico e respiratório (Costa, 2015).

Já os piretróides são classificados em dois tipos, enquanto o primeiro afeta os canais de sódio de membranas de células nervosas, causando descargas neuronais repetidas e leva um maior tempo para repolarização; o segundo leva a uma despolarização contínua, sem descargas repetidas. Essa classe de pesticidas acomete regiões como a derme, o sistema gastrointestinal e também tem efeito sistêmico, nas quais o indivíduo pode apresentar sonolência, anorexia, sensação de queimação, tremores, hipersensibilidade cutânea, náuseas e vômitos (Oga et al., 2008). Os principais efeitos dos pesticidas no organismo estão descritos na figura 1

Figura 1 - Principais pesticidas associados com quadros de intoxicação



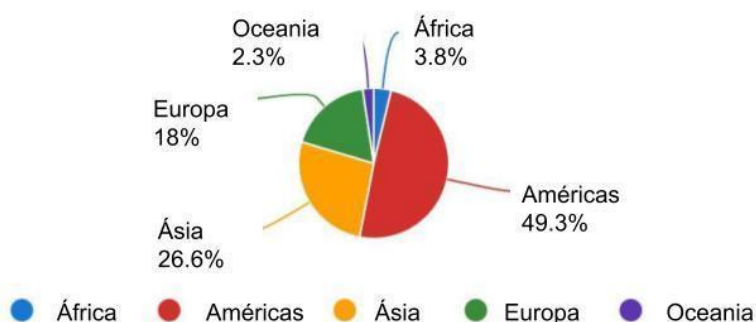
Fonte: A autora, 2023

Legenda- Ache: acetilcolinesterase, BHE: barreira hematoencefálica, C (-): cronotropismo negativo, DN: descargas neurais, I (-): inotropismo negativo, SGI: sistema gastro-intestinal, Sist rep: sistema reprodutor, Sist resp: sistema respiratório, Sist card: sistema cardíaco.

2.3 PESTICIDAS: UMA ANÁLISE GLOBAL

Tendo a base da economia voltada para o agronegócio, o continente Americano é o maior consumidor de pesticidas em uma escala global, seguido pelos continentes Asiático, Europeu, Oceânico e Africano. Dentre os países em que atualmente há um maior consumo de agrotóxicos destacam-se os Estados Unidos (0,41 milhões de toneladas em 2020) e o Brasil (0,38 milhões de toneladas em 2020), conforme consta na figura 2.

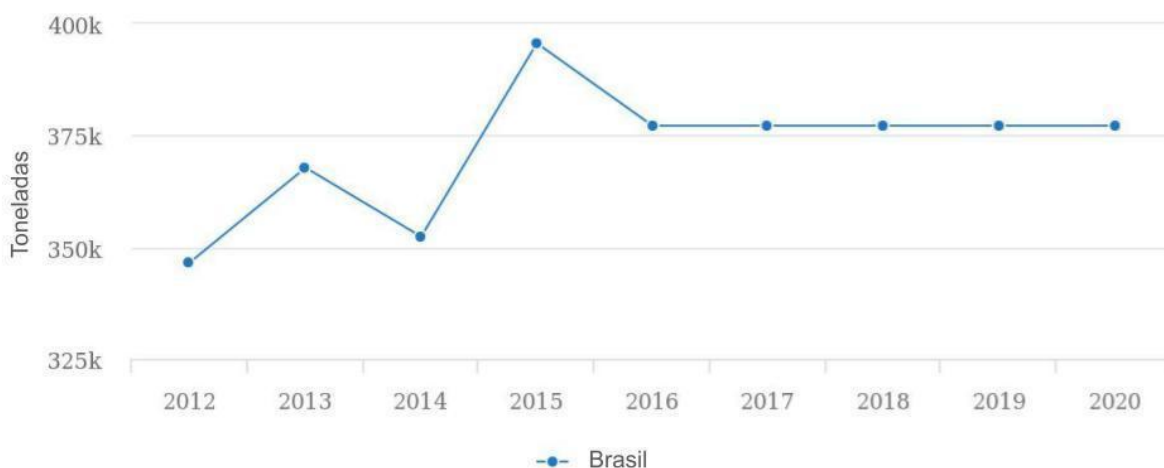
Figura 2 - Total de pesticidas por continente



Fonte: FAOSTAT, 2023

O Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal (Sindiveg) traz em uma análise, os principais cultivos de destino dos defensivos no Brasil, sendo os de soja, milho, algodão, pastagem, cana e trigo os de maior percentual de uso, respectivamente. As regiões que mais utilizam esses produtos são: Sudeste (38%), Sul (31%) e Centro- Oeste (23%), respectivamente (SINDIVEG, 2023).

O gráfico abaixo exibe a quantidade de toneladas de agrotóxicos utilizados no Brasil durante o período de 2012 a 2020. Pode-se observar uma alta demanda no ano de 2015, com leve decaimento e um período de estagnação de 375 toneladas nos anos de 2016-2020.

Gráfico 1 - Uso de pesticidas no Brasil

Fonte: FAOSTAT, 2023

O uso deliberado desses produtos emite resíduos que contaminam o solo, a água e os alimentos, além de poderem ser disseminados pelo ar contaminando a população que vive perto desses grandes centros rurais. O relatório do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), feito no período de 2017 a 2018, realizou um estudo em 4116 amostras de 14 produtos e 23 % desses não estavam em conformidade com o limite máximo de resíduos (ANVISA, 2019). Os riscos agudos à saúde do consumidor são evidentes e 0,89% desses alimentos se enquadram nesse perfil de toxicidade. É válido ressaltar que no ano de 2019 foi liberado um grande contingente de pesticidas e o PARA ainda não emitiu relatório referente aos anos subsequentes, já que é necessário o consumo dos produtos para evidenciar o provável grau de intoxicação.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma busca na literatura científica sobre os principais agrotóxicos que causam neurotoxicidade, dando enfoque para a população mais acometida e para os riscos no desenvolvimento de doenças degenerativas e transtornos psíquicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar e discutir os principais efeitos descritos na literatura da ação neurotóxicos dos pesticidas
- Avaliar o mecanismo de ação dos pesticidas na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson
- Discutir o mecanismo que induz a polineuropatia retardada induzida por organofosforados;
- Determinar as circunstâncias de intoxicação mais reportadas pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico- Farmacológicas no período de 2012 a 2017 (período da última publicação)

4 MATERIAL E MÉTODOS

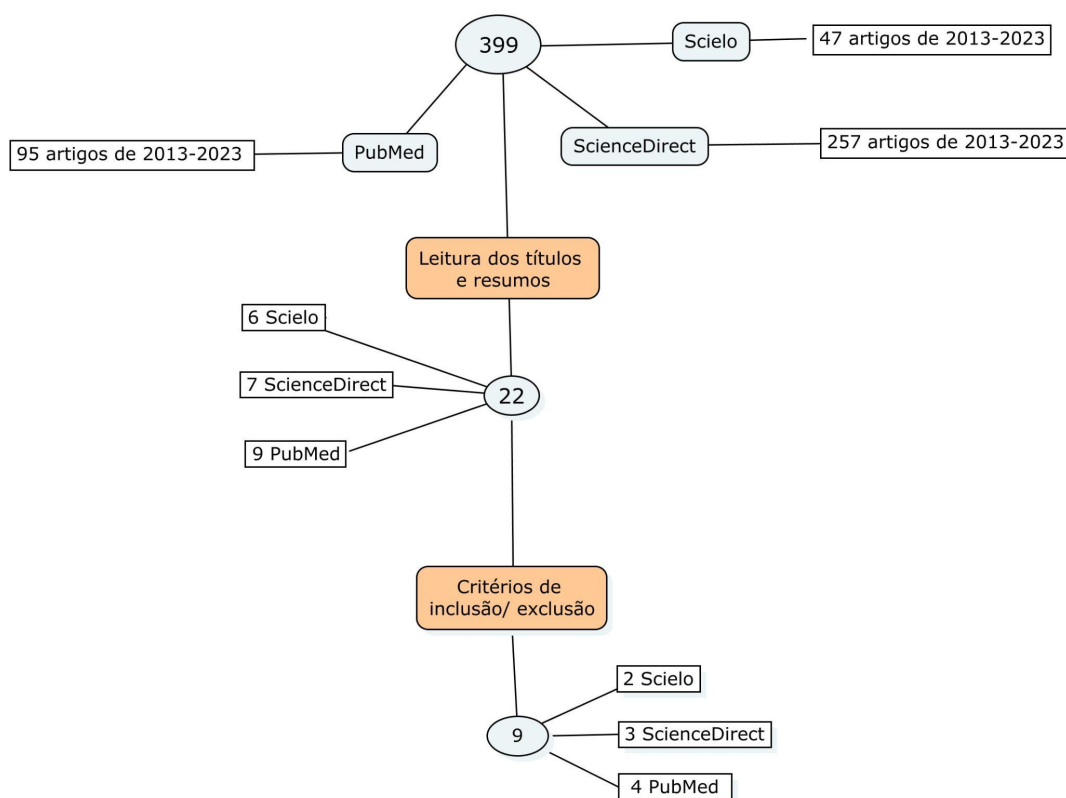
Foi realizada uma revisão integrativa, com base em artigos científicos que relatam as principais características dos agrotóxicos levando em consideração a ação neurotóxica. Foram utilizados os portais de periódicos Scielo e PubMed, além do banco de dados Science Direct. Utilizando como descritores: pesticides, toxicity, neurology, pesticides, Parkinson's, neurodegeneration and intoxication, sendo extraídos apenas artigos científicos de pesquisa com período de publicação entre 2013 e 2023 (10 anos)

Por conseguinte, foram adotados os critérios de inclusão e exclusão e os estudos foram selecionados com base na leitura dos títulos e resumo dos artigos. Os critérios de inclusão que foram adotados são agrotóxicos de ação neurotóxica e neurodegenerativa, estudo em humanos e potencial toxicológico. Já os critérios de exclusão empregados foram, artigos que não se enquadram no eixo da ação neurotóxica dos agrotóxicos ou na intoxicação por praguicidas, além de estudos realizados em animais. Além da análise dos artigos a partir da revisão integrativa foi averiguado os dados dispostos no SINITOX, que é um sistema que faz a verificação e divulgação (anual) dos casos de intoxicação e envenenamento notificados no país e os registros são realizados pela Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. Ademais, para averiguar as principais circunstâncias de intoxicação, foi analisado esse banco de dados no intervalo de 2012-2017 e as informações obtidas foram organizadas no programa Microsoft Excel para montagem de gráficos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca de artigos relacionados com os principais descritores mencionados neste trabalho, foram encontrados cerca de 399 estudos, destes foram obtidos no PubMed 95 estudos, no Science Direct 257 estudos e no Scielo 47 estudos. Ao realizar a leitura dos títulos e resumos foram selecionados 22 artigos, sendo 6 do portal periódico Scielo, 7 do Sciencedirect e 9 do PubMed. Levando em consideração os critérios de inclusão e de exclusão foram excluídos 13 artigos, totalizando 9 a serem discutidos como mostrado na figura 3.

Figura 3 - Busca de estudos sobre neurotoxicidade de agrotóxicos



Fonte: A autora, 2023

A liberação demasiada de defensivos traz problemas de curto a longo prazo já que estes estão presentes nos alimentos, na água e no solo. Para análise dos efeitos toxicológicos, foram selecionados os artigos descritos na tabela 2, que relatam sobre a ação neurotóxica dos pesticidas. Também nesses estudos, foi observado grande ênfase na neurotoxicidade dos organofosforados e sua correlação

com doenças como o DA e DP. Além disso, foi achado que os organoclorados, piretróides e carbamatos também podem atuar no dano neural.

Tabela 2 - Estudos científicos sobre pesticidas de ação neurotóxica

Autores	Ano de Publicação	Título	Palavras chaves	Periódico
Ganie; Javaid; Hajam; Reshi	2022	<i>Mechanisms and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans: A critical appraisal</i>	<i>Organophosphates; Acetylcholinesterase; Biomarkers; Atropine; Neuropathy; Toxicity, Pesticides</i>	<i>Toxicology</i>
Pérez; Rosales; Ibarra; Salgado; Regalado; Resendiz; Pérez	2022	Pesticidas organofosforados como substâncias moduladoras da inflamação através da via colinérgica	Pesticidas; Organofosforado; Sistema colinérgico; Inflamação	<i>International Journal Of Molecular Sciences</i>
Islam; Azim; Saju; Zargaran; Shirzad; Kamal; Fatema; Rehman; Azad; Ebrahimi-Ba; Rough;	2021	Pesticides and Parkinson's disease: Current and future perspective	<i>Acupuncture; DBS; Induced pluripotent stem cells; Natural medicine; Parkinson's disease; Pesticides; Stem cell therapy.</i>	<i>Journal of chemical neuroanatomy</i>
Farkhondeh; Mehrpour; Roshanrava; Samarghandian	2020	<i>Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide-induced neurotoxicity and its amelioration: a review</i>	<i>Antioxidant; Mitochondria; Neurodegeneration; Neurotoxicity; Organophosphate pesticides; Oxidative stress</i>	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>
Aloizou; Siokas;	2020	<i>Pesticides, cognitive</i>	<i>Dementia; Cognitive</i>	<i>Toxicology Letters</i>

Vogiatzi; Peristeri; Docea; Petrakis; Provatas; Folia; Chalkia; Vinceti;		<i>functions and dementia: a review</i>	<i>function; Pesticides; Alzheimer's disease; Toxicity; Pesticide exposure; Real-life risk simulation</i>	
Richardson; Fitsanakis; Westerink; Kanthasamy	2019	<i>Neurotoxicity of pesticides</i>	<i>Pesticide; Neurotoxicity; Neurodegeneratio n; Organophosphate ; Pyrethroid; Rotenone; Pyridaben; Mitochondrial Complex I; Glyphosate; Organochlorine; Dieldrin; Dichlorodiphenyltr ichloroethane; Endosulfan; Microelectrode array; Zebrafsh; iPSC; Paraquat; Fungicide</i>	<i>Acta Neuropathologica</i>
Bástias; Zolezzi; Inestrosa	2018	<i>Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model.</i>	<i>Paraquat . Pesticides . Agrochemicals . Parkinson's disease . Neurodegeneratio n</i>	<i>Molecular Neurobiology</i>
JOKANOVIĆ	2018	<i>Neurotoxic effects of organophosphoru s pesticides and possible association with neurodegenerativ e diseases in man</i>	<i>Acetylcholinester ase; Neurodegenerativ e diseases; Neurotoxicity; Organophosphoru s compounds; Toxicity</i>	<i>Toxicology</i>
Ascherio; Schwarzschild	2016	<i>The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention.</i>		<i>The Lancet Neurology</i>

Fonte: Autora, 2023

5.1 DEMÊNCIA E ALZHEIMER

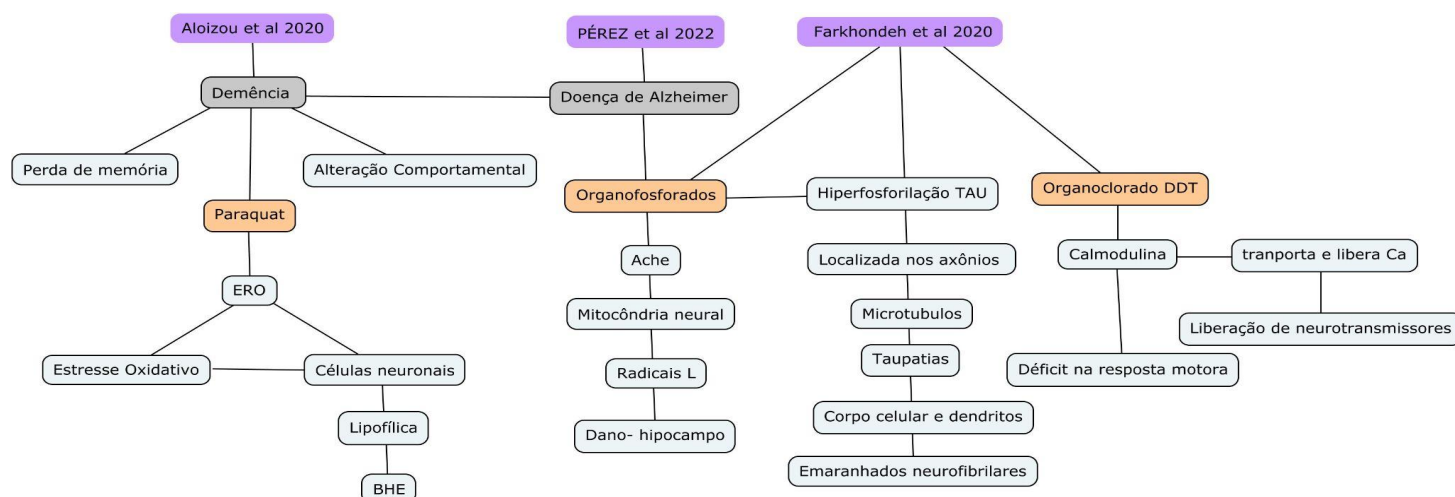
A demência é caracterizada como uma síndrome que possui duas características principais, perda de memória e alteração comportamental, em que a causa é variada. Contudo, Aloizou et al (2020) relata que a demência pode ser provocada pela exposição a alguns pesticidas como o paraquat, pois este tem a capacidade de produzir espécies reativas de oxigênio. Essas espécies causam estresse oxidativo que geralmente atinge as células neuronais que tem constituição lipofílica e possuem baixa capacidade antioxidante. A maioria das classes de pesticidas tem tropismo pelos lipídios e esse fator facilita a entrada dessas substâncias na barreira hematoencefálica.

É importante ressaltar que a forma mais comum de demência é a doença de Alzheimer. Essa doença pode ser desencadeada por ação dos organofosforados, por atuarem suprimindo a atividade da acetilcolinesterase na mitocôndria neural, aumentando a produção de radicais livres, que em excesso causam dano ao hipocampo, afetando a região da memória e do aprendizado. Este praguicida também tem a capacidade de se ligar aos receptores nicotínicos e muscarínicos do sistema nervoso central, podendo induzir quadros de neuropatia (Pérez et al., 2022).

Farkhondeh et al., (2020) relatam que os organofosforados têm a capacidade de se ligar e hiperfosforilar a proteína Tau, que em condições normais se encontra no axônios, mas em taupatias essa proteína fica distribuída pelos dendritos e no corpo celular. A Tau tem como principal função manter a estrutura dos microtúbulos na célula nervosa e sua hiperfosforilação causa a formação dos emaranhados neurofibrilares no cérebro, semelhante ao que ocorre na DA. Outra hipótese sugerida pelos autores é a associação desta patologia com pesticidas, através da exposição a um agente organoclorado, o dicloro- difenil- tricloroetano (DDT). Um estudo feito pela FIOCRUZ em 2002 aborda o mecanismo de ação do DDT, que é através da inibição da proteína calmodulina, que é uma proteína cuja função é de ligar e transportar os íon de cálcio que são essenciais para a liberação intra-neural dos neurotransmissores. Por estar inibida devido a ação do pesticida, a calmodulina tem sua função bloqueada, o que pode acarretar em um déficit na resposta motora e na cognição. É importante destacar que o DDT tem grande potencial de bioacumulação e de biomagnificação, esse teve seu uso abrangente e consequente proibição por conta dos seus efeitos e sua persistência no meio.

Richardson et al., (2019) revelam que este pesticida foi encontrado em maior frequência em pacientes com a DA, além disso o DDT também está associado com a diminuição das funções cognitivas em idosos. Já em relação à classe dos organofosforados, o pesquisador relata que a hipótese de correlação entre os organofosforados e a DA são: negativas, inconsistentes e fracas. Os principais mecanismos abordados na literatura sobre a ação dos pesticidas na DA estão elucidados na figura 4

Figura 4 - Mapa mental referente a ação dos pesticidas na doença de Alzheimer



Fonte: Autora, 2023

Legenda- Ache: acetilcolinesterase, BHE: barreira hematoencefálica, Ca: cálcio, DDT: dicloro- difenil-tricloroetano, ERO: espécies reativas de oxigênio

5.2 DOENÇA DE PARKINSON

A DP é neurodegenerativa, ou seja, há uma perda significativa da substância negra, que é responsável pela produção de dopamina. A dopamina, fisiologicamente tem como função transmitir o sinal de um neurônio para o outro. A redução dos níveis desse neurotransmissor provoca um déficit da motilidade do paciente, dando origem a bradicinesia, instabilidade postural e a rigidez muscular. Esta patologia é multifatorial, estando associada a diversos fatores como o uso de pesticidas, no entanto apenas a França a caracterizou como uma doença de trabalhadores agrícolas (Vasconcellos et al., 2019).

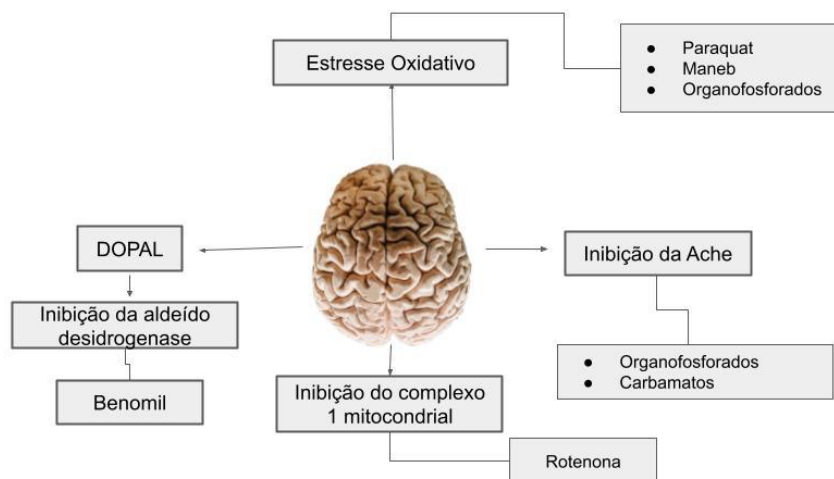
Defensivos como organofosforados, organoclorados, fungicidas, herbicidas (paraquat) e rodenticidas têm maior potencialização do efeito neurodegenerativo quando estão associados com o manganês. Além disso, estas substâncias contribuem para o desenvolvimento da DP, já que são responsáveis por causar estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (Gamache et al., 2019). É importante elucidar que dentre esses compostos há uma hipótese na qual o paraquat e a rotenona atuam degradando os neurônios dopaminérgicos através da produção de neurotoxinas como o metabólito 1- metil,-4-fenil-1,2,3,6- tetra hidropiridina (MPTP) e o 2,4,5-trihidroxifenetilamina (6-hidroxidopamina; 6-OHDA), que agem como indutores da síndrome parkinsoniana (Ascherio e Schwarzschild, 2016); (Bástias et al., 2018).

Os organofosforados e carbamatos possuem outro mecanismo de ação e o papel destes nessa patologia pode estar correlacionado com o déficit na produção de AChE, ou seja, com a inibição desta esterase há uma aumento de acetilcolina (ACh) nas junções neuromusculares provocando alterações na frequência respiratória, cardíaca e contrações musculares involuntárias. Além da acetilcolina estar relacionada com a motilidade, ela também é responsável pela memória, e a redução dos níveis de AChE pode levar a falta de concentração, alteração das emoções e depressão (Giacomet et al., 2021).

Islam et al (2021) abordam um mecanismo, associado com a DP que é pela imunorreatividade da ubiquitina proteassoma, que é um sistema composto por uma proteína e um proteossomo, cuja função é realizar a quebra e apoptose de proteínas intracelulares defeituosas. Além de estar associada com o controle do ciclo celular, esta tem ação direta sobre chaperonas, que são proteínas que auxiliam outras no enovelamento e também tem ação direta sobre a alfa sinucleína, impedindo que essa, produza agregados insolúveis em inclusões neuronais. Por conseguinte, a presença de proteínas ubiquitinadas são sinais de lesões neuropatológicas, e pesticidas como a rotenona, dieldrin, dietilditiocarbamato tem ação de inibir o proteassoma e acumular a ubiquitina em inclusões neuronais como os corpos de Lewy e nos emaranhados neurofibrilares (NFT), que geralmente estão presentes em neurônios dopaminérgicos. Assim como na DP, esses pesticidas agem inibindo a UPS, a ubiquitina aparenta ter ação semelhante a alfa sinucleína e seu excesso forma agregados insolúveis e consequente inflamação neural, perda cognitiva e morte progressiva dos neurônios dopaminérgicos, sintomas

característicos da DP. Os autores também relatam os mecanismos de ação dos pesticidas, conforme mostra a figura 5.

Figura 5 - Mecanismo de ação dos pesticidas



Fonte: Islam et al., 2021 (com modificações)

Legenda- Ache: acetilcolinesterase, DOPAL: 3,4-dihidroxifenilacetaldeído

Dando enfoque para os fungicidas, que ainda não tiveram os mecanismos de ação abordados, o maneb atua em genes relacionados com a DP causando a produção de espécies reativas de oxigênio que vão aumentar o estresse oxidativo. Já o benomil inibe a enzima aldeído desidrogenase causando a produção de um metabolito, 3,4-dihidroxifenilacetaldeído (DOPAL), que é altamente tóxico para os neurônios dopaminérgicos, esse acarreta na destruição dos terminais nigroestriatais, com consequente redução da dopamina que é fator característico da DP.

5.3 POLINEUROPATIA RETARDADA INDUZIDA POR ORGANOFOSFORADOS

Jokanovic (2018) relata que a polineuropatia retardada induzida por organofosforados (OPIDP) é uma patologia que tem como característica principal a ação neurodegenerativa em humanos. A sintomatologia ocorre de uma a duas semanas após a exposição ao agente intoxicante. Os sintomas neurológicos iniciais são formigamento dos pés, mãos e câibras na panturrilha. Com o avanço dessa doença o indivíduo passa a não ter controle dos movimentos e nos casos de intoxicações mais graves há quadros de tetraplegia. A literatura relata que pode

haver recuperação referente aos nervos sensoriais, mas o dano aos neurônios motores é quase irreversível.

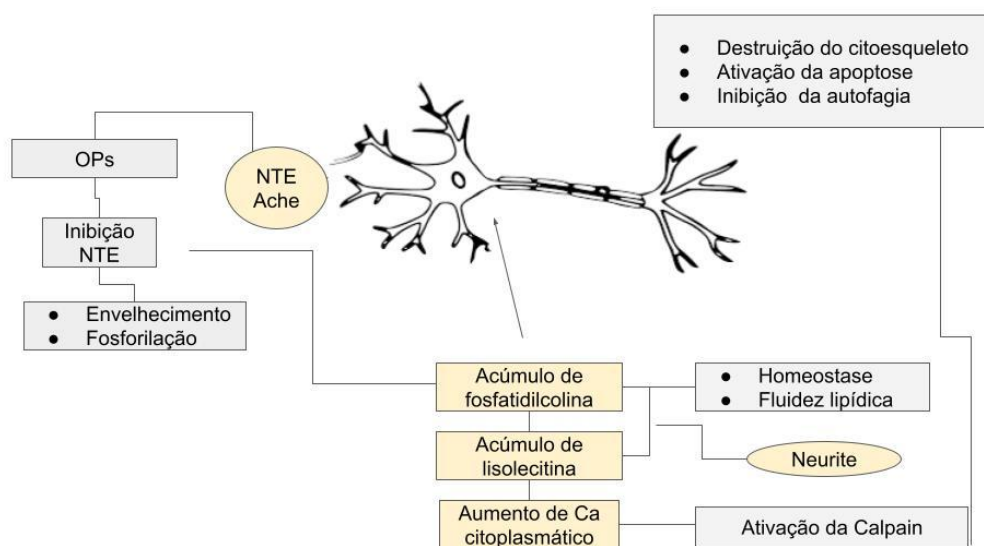
O principal organofosforado relacionado com quadros de polineuropatia retardada é o fosfato de tiortocressil, que vai induzir a produção de metabólitos nos axônios tóxicos que causam organofosforilação de proteínas, como a esterase alvo de neuropatia (NTE) e a AChE ou se ligam de forma direta aos receptores nicotínicos e muscarínicos no sistema nervoso. A hiperestimulação dos receptores muscarínicos nas glândulas periféricas leva à síndrome de SLUDGE (salivação, lacrimejamento, micção, diarreia, cólicas gástricas e emese). Enquanto os efeitos muscarínicos centrais causam confusão, coma e convulsões. Já os nicotínicos agem no sistema simpático e no motor levando o paciente a apresentar hipertensão, fraqueza muscular e taquicardia. Quando se compara os dois receptores é relatado a prevalência dos efeitos muscarínicos (Jokanovic, 2018).

Richardson et al., (2019) relatam um fenômeno de envelhecimento da NTE semelhante ao que ocorre com a AChE e é estimado que 70% da NTE tem que estar inativada e envelhecida para que ocorra a OPIDP. Quando estas proteínas estão inibidas de forma sustentada o paciente pode vir a óbito por depressão respiratória no tronco cerebral. Os autores também relatam que esta patologia é pouco recorrente sendo ocasionada por alguns compostos como fosfatos, fosfonatos e fosforamidatos. Além disso, Ganie et al (2022) retrataram que a NTE é responsável pela quebra da fosfatidilcolina e hidrólise da lisolecitina, quando a NTE é inativada leva ao acúmulo deste fosfolípido e dessa enzima na membrana neural, tal fator dificulta a homeostase e a fluidez lipídica da membrana, podendo causar neurite que é uma lesão que atinge os nervos de forma degenerativa, podendo levar a perda do movimento e nos casos mais graves ocorre a perda do reflexo e atrofia muscular. Também é retratada a associação da NTE com o controle do influxo de cálcio nas células e nos canais de cálcio. A inativação da NTE, com consequente influxo do cálcio para o citoplasma, leva a ativação de enzimas como a protease neutra ativada por cálcio (CALPAIN), essa enzima desencadeia uma sequência de eventos patológicos como destruição do citoesqueleto, ativação da via apoptótica e inibição da autofagia.

A figura 6 mostra o mecanismo dos organofosforados na OPIDP. Pelo fato desta classe estar associada a decorrência de outros danos neurais como a síndrome colinérgica, síndrome intermediária e transtornos neuropsiquiátricos, os

OP devem ser rastreados e analisados quanto ao potencial de dano e sua capacidade de desenvolver a OPIDP.

Figura 6 - Mecanismo de ação dos organofosforados na Polineuropatia Retardada Induzida por organofosforados



Fonte: Ganie et al., 2022 (com modificações)

Legenda- Ache: acetilcolinesterase, Calpain: protease neutra ativada por cálcio, NTE: esterase alvo de neuropatia, OPs: organofosforados

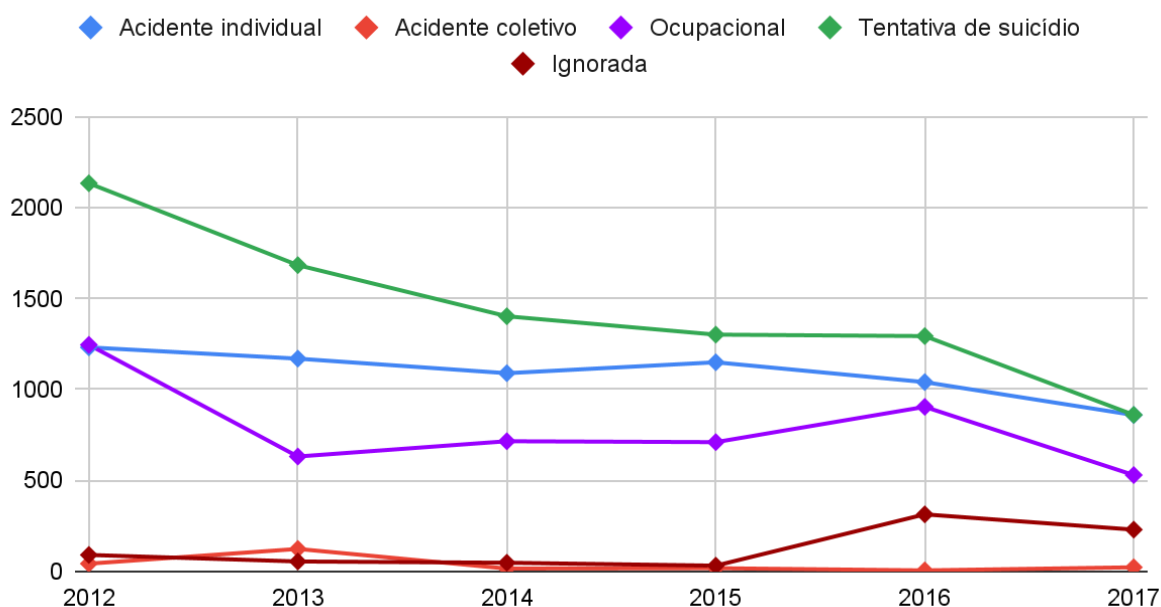
5.4 CIRCUNSTÂNCIAS DE INTOXICAÇÃO MAIS REPORTADAS PELO SINITOX

O banco de dados do Sistema Nacional de informações Toxicofarmacológicas (SINITOX) foi utilizado para averiguar os principais agentes e as circunstâncias que causam intoxicação humana. Dentre os fatores que desencadeiam a intoxicação, foram selecionados apenas três, que se referiam aos pesticidas, sendo estes: agrotóxicos de uso agrícola, raticidas e agrotóxicos de uso doméstico. O levantamento de dados engloba o período de 2012 a 2017, ano em que foi feita a última análise por esse banco de dados.

Agrotóxicos de uso agrícola são produtos obtidos a partir de processos físicos, químicos ou biológicos, tendo como principal objetivo alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservar as pastagens industriais da ação danosa de agentes considerados nocivos. São classificados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989 e Decreto nº 4.074 de 04 de janeiro de 2002).

No gráfico 2 é possível observar que dentre as causas de intoxicação há uma prevalência maior de tentativas de suicídio, com 8678 casos (no período de 2012 a 2017), seguida dos acidentes individuais (6643 casos) em que não houve uma redução significativa com o decorrer do tempo. Bonvoisin et al, (2020) também observaram que a partir de um estudo feito na Índia durante o período de 2005 a 2016 houve uma redução significativa do número de suicídios devido a proibição de pesticidas considerados altamente tóxicos. É importante destacar que tal fator não alterou a produção agrícola do país.

Gráfico 2 - Principais circunstâncias de intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola



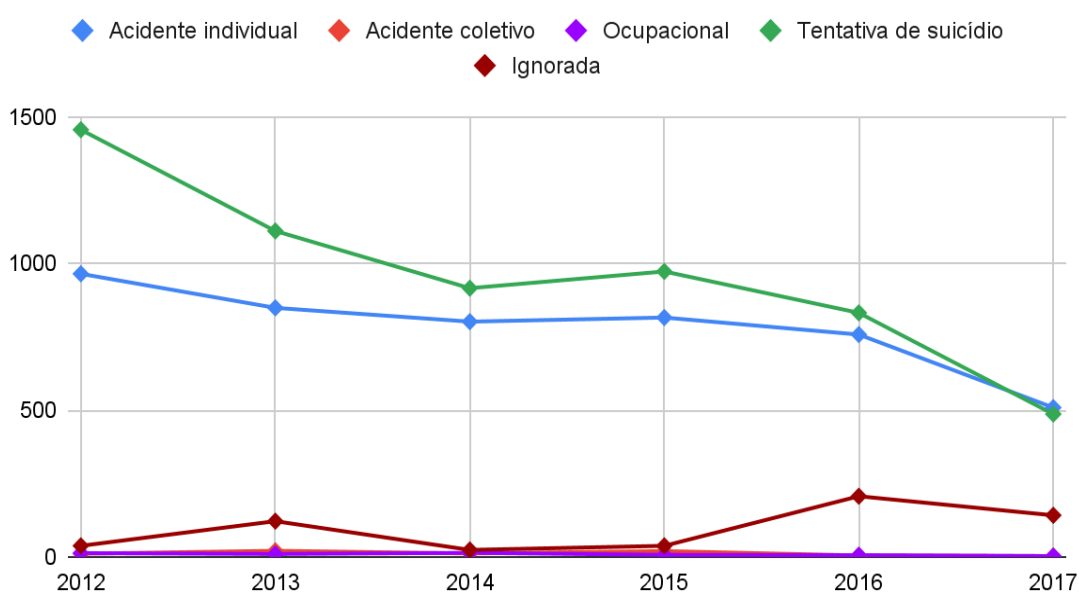
Fonte: Autora, 2023

Raticidas são substâncias utilizadas para controle de roedores, por ser um produto de fácil acesso no mercado, este tem sido utilizado de forma indevida por conta do seu alto potencial toxicológico.

No que corresponde ao gráfico 3, sobre raticidas, há um maior número correspondente à tentativa de suicídio, cerca de 5795 casos de 2012 a 2017, seguida pelos acidentes individuais (4699 casos), equiparando-se aos agrotóxicos de uso agrícola. No entanto, diferente do gráfico 2 nota-se que são raros acidentes ocupacionais com raticidas. Ruiz e Castañeda (2014) observaram, através de um estudo realizado a partir de dados obtidos pelo Centro de Informação, Gestão e

Intoxicação em Toxicologia da Universidade da Colômbia, que 80 % dos casos de intoxicação por rodenticidas estava associado ao público jovem (0 a 30 anos), sendo a maioria mulheres e 69 % desses casos estavam relacionados com tentativa de suicídio. Analisando os dados do Sinitox (2012-2017), 65% dos casos de intoxicação por raticidas estão dentro da mesma faixa etária mencionada no estudo, que é de 0 a 30 anos.

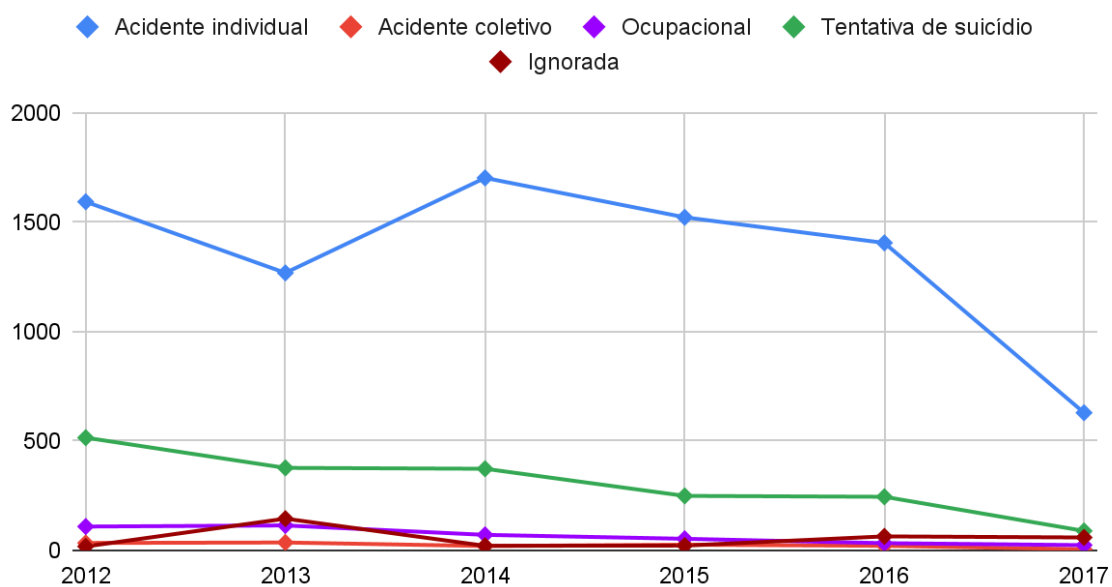
Gráfico 3 - Principais circunstâncias de intoxicação por raticidas



Fonte: Autora, 2023

Agrotóxicos de uso doméstico são substâncias que são classificadas pela ANVISA como produtos saneantes, se enquadrando na categoria de desinfestantes de uso geral ou restrito, e produtos para jardinagem amadora (BRASIL, 2010) sendo estes de venda livre, têm ação como inseticidas, raticidas, formicidas e cupinicidas.

O gráfico 4 está demonstrando uma maior incidência quanto aos acidentes individuais (8119 casos) em relação às demais circunstâncias, havendo um pico do número de casos em 2014, mas redução gradativa nos anos seguintes. Os dados encontrados estão dentro do esperado para esta classe de agrotóxicos, uma vez que, por serem de uso doméstico, há uma exposição de menor número de pessoas.

Gráfico 4 - Principais circunstâncias de intoxicação por agrotóxicos de uso doméstico

Fonte: Autora, 2023

6 CONCLUSÃO

Os agrotóxicos são um meio de controle para pragas, mas seu uso deliberado e sem a devida proteção, trazem danos ao longo do tempo. A ação neurotóxica pode provocar consequências irreversíveis e não há muitos estudos relacionados à temática. Vale salientar que durante o ano de 2019, quando houve uma maior liberação de pesticidas, o SINITOX não trouxe dados sobre a taxa de intoxicação, fator preocupante já que grande parte destes defensivos são considerados de alto risco e proibidos por agências de vigilância sanitária internacionais, como a da União Europeia.

Com base nos 9 artigos avaliados pode-se concluir que alguns pesticidas têm ação neurodegenerativa consolidada como é o caso dos organoclorados, carbamatos, piretróides e organofosforados, sendo o último, o principal agente desencadeador de danos permanentes. A literatura mostra que essas classes podem agir como desencadeadores da DA, síndrome parkinsoniana e da polineuropatia retardada. Por conseguinte, são necessários estudos que abordem os efeitos que esses pesticidas podem provocar a longo prazo, tendo em vista, que esses atingem diversos sistemas levando ao desenvolvimento de doenças crônicas. Além disso, é necessário a divulgação e conscientização quanto a importância da utilização dos EPIs, pois estes reduzem o contato do agente químico com o manipulador, reduzindo assim quadros de intoxicação mais severos.

REFERÊNCIAS

- ALOIZOU, A. M. et al. Pesticides, cognitive functions and dementia: a review. **Toxicology Letters**, [S.L.], v. 326, p. 31-51, jun. 2020. Elsevier BV.
- ASCHERIO, A. et al. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 15, n. 12, p. 1257-1272, nov. 2016. Elsevier BV.
- BASTÍAS-CANDIA, S. et al. Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 1044-1055, 3 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC.
- BONVOISIN, T. et al. Suicide by pesticide poisoning in India: a review of pesticide regulations and their impact on suicide trends. **Bmc Public Health** ., India, 19 fev. 2020.
- BRASIL. Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). Impactos dos agrotóxicos na saúde, disponível em: < <https://abrasco.org.br/dossieagrototoxicos/> > Acesso em: 25 de out. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrototoxicos/programa-de-analise-de-residuos-em-alimentos> > Acesso em: 26 de Ago. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto nacional do câncer (INCA). Agrotóxicos, disponível em:< <https://www.inca.gov.br/assuntos/agrototoxicos> > Acesso em: 25 de out. 2022
- BRASIL. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal (SINDIVEG). Mercado de defensivos agrícolas no Brasil, disponível em: <https://sindiveg.org.br/mercado-total/>. Acesso em 14 de mai. 2023
- CAMACHO-PÉREZ, M . R. et al. Organophosphorus Pesticides as Modulating Substances of Inflammation through the Cholinergic Pathway. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 4523, 20 abr. 2022. MDPI AG.
- COSTA, L. G. The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. **Handbook Of Clinical Neurology**, [S.L.], p. 135-148, 2015. Elsevier.
- CUNHA, A. M. G. **Perícia criminal e análises químicas, físicas e toxicológicas**. 2. ed. Salvador, BA: Editora Sanar, 2020. (Coleção Manuais da Farmácia, v.4).
- ELWAN, M. A. et al. Pyrethroid pesticide-induced alterations in dopamine transporter function. **Toxicology And Applied Pharmacology**, [S.L.], v. 211, n. 3, p. 188-197, mar. 2006. Elsevier BV.

EUA. Agência de proteção do Ambiente dos EUA (EPA). Pesticides. Disponível em: < <https://www.epa.gov/pesticides> > Acesso em: 25 de out. 2022.

FAO. 2022. World Food and Agriculture – Statistical Yearbook 2022. Rome.

FARKHONDEH, T. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide-induced neurotoxicity and its amelioration: a review. **Environmental Science And Pollution Research**, [S.L.], v. 27, n. 20, p. 24799-24814, 1 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC.

FROTA, M. T. B. A. et al. Agrotóxicos: os venenos ocultos na nossa mesa. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 1-5, fev. 2021. FapUNIFESP (SciELO).

GALOFRE-RUIZ, M. D. et al. Intoxicación con rodenticidas: casos reportados al Centro de Información, Gestión e Investigación en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia: rodenticide poisoning cases reported to the toxicology research, management and information center, national university of colombia. **Revista de La Facultad de Medicina**, Colombia, v. 62, n. 1, 20 fev. 2014

GANIE, S. Y. et al. Mechanisms and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans: a critical appraisal. **Toxicology**, [S.L.], v. 472, p. 153181, abr. 2022. Elsevier BV.

GONZAGA, C. W. P. et al. Exposição a agrotóxicos ou práticas agroecológicas: ideação suicida entre camponeses do semiárido no brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 26, n. 9, p. 4243-4252, set. 2021. FapUNIFESP (SciELO).

ISLAM, M. S. et al. Pesticides and Parkinson's disease: current and future perspective. **Journal Of Chemical Neuroanatomy**, [S.L.], v. 115,, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101966>.

JOKANOVIĆ, M. Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: a review. **Toxicology**, [S.L.], v. 410, p. 125-131, dez. 2018. Elsevier BV.

KEIFER, M. C.; FIRESTONE, J. Neurotoxicity of Pesticides. **Journal Of Agromedicine**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 17-25, 31 jul. 2007. Informa UK Limited.

KESWANI, C. et al. Global footprints of organochlorine pesticides: a pan-global survey. **Environmental Geochemistry And Health**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 149-177, 24 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC.

LOPES-FERREIRA, M. et al. Impact of Pesticides on Human Health in the Last Six Years in Brazil. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 19, n. 6, p. 3198, 9 mar. 2022. MDPI AG.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Ato no 82, de 25 de novembro de 2019. Diário Oficial da União 2019; 27 nov.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Ato no 91, de 26 de dezembro de 2019. Diário Oficial da União 2019; 27 dez

NAUGHTON, S. X. et al. Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. **Toxicology**, [S.L.], v. 408, p. 101-112, set. 2018. Elsevier BV.

RIBEIRO, S. D. M. et al. A comercialização de agrotóxicos e o modelo químico-dependente da agricultura do Brasil. **Saúde em Debate**, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 210-223, jun. 2022. FapUNIFESP (SciELO).

PIGNATI, W. A. et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a vigilância em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 22, n. 10, p. 3281-3293, out. 2017. FapUNIFESP (SciELO).

RICHARDSON, J. R. et al. Neurotoxicity of pesticides. **Acta Neuropathologica**, [S.L.], v. 138, n. 3, p. 343-362, 13 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

RODRIGUES, L. C. C. et al. A relação entre intensificação no uso de agrotóxicos e intoxicações nos estabelecimentos agropecuários do Brasil. **Revista de Economia e Sociologia Rural**, [S.L.], v. 60, n. , p. 327-345, 14 nov. 2022. FapUNIFESP (SciELO).

SILVA, L. L. M; GARRIDO, R. G. Organophosphorus and organochlorines: medical toxicology and environmental reflexes. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 10, p. e313101018853, 2021.

SPADOTTO, C. A; GOMES, M. A. F. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa). Agrotóxicos no Brasil. 22 dezembro 2021. Disponível em: < <https://www.embrapa.br/agencia-de-informacao-tecnologica/tematicas/agricultura-e-meio-ambiente/qualidade/dinamica/agrotoxicos-no-brasil#:~:text=Os%20agrot%C3%B3xicos%20t%C3%AAm%20sido%20mais%20usados%20nas%20regi%C3%B5es,q uantidade%20concentra-se%2C%20principalmente%2C%20nas%20%C3%A1reas%20de%20agricultura%20irrigada> > Acesso em: 25 de out. 2022.

TOMAZ GIACOMET, C. et al. Agrotóxicos e alterações neurocomportamentais: uma revisão de literatura. **Revista Perspectiva**, v. 45, n. 169, p. 7-19, 18 maio 2021.

VASCONCELLOS, P. R. O. et al. 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**, [S.L.], v. 43, n. 123, p. 1084-1094, dez. 2019. FapUNIFESP (SciELO).