



DOENÇAS NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS A EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS

MARIO SERGIO BRAGA DO COUTO; MARIANE FONTANA MEZONI

RESUMO

Doenças neurológicas podem estar associadas aos agrotóxicos (AGT) e o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) vem sendo cada vez mais estudado. Os AGT são substâncias químicas sintéticas usados para matar as pragas que acometem as plantações, porém, no Brasil, esses produtos são utilizados tanto em atividade agrícolas quanto não agrícolas. Observa-se no país, um aumento crescente no consumo dessas substâncias e também dos efeitos gerados no indivíduo. Esse trabalho, trata-se, portanto, de uma revisão narrativa de literatura, com caráter amplo e se propõe a descrever o desenvolvimento do tema doenças neurológicas associadas a exposição à AGT sob o ponto de vista teórico e contextual, para isso foi realizada análise e interpretação da produção científica atual existente. O SNC é altamente sensível à exposição de substâncias tóxicas, e a exposição de agricultores a AGT causam maiores chances de intoxicações relacionadas à neurotoxicidade e ainda, 50% mais chances de se desenvolver transtornos mentais. Há ainda uma maior prevalência de sintomas neurológicos e alteração do desempenho neurocomportamental em indivíduos com exposição contínua a AGT. O aumento de risco para doença de Parkinson, com a exposição ao AGT aumenta em 1,65, já a chance do indivíduo desenvolver Alzheimer é 1,48 maior para os expostos do que aqueles indivíduos não estão expostos diretamente. Deve-se destacar ainda que indivíduos expostos indiretamente (área residencial) demonstram um aumento dessa associação de 2,7 e os expostos diretamente um aumento de 5,9 vezes maior. Ainda não é exatamente quantificado o risco da exposição ao AGT, nem mesmo quanto tempo leva para gerar consequências, porém, os dados desta revisão corroboram informações pertinentes quanto a associação entre a exposição de AGT e o desencadeamento de doenças neurológicas. Deve-se ainda levar em consideração, que essas alterações alteram a homeostasia do indivíduo, podendo ser o ponto de partida para alterações subsequentes.

Palavras-chave: doenças neurodegenerativas; acetilcolinesterase; sistema nervoso central; neurotoxicidade; intoxicação.

1 INTRODUÇÃO

Por mais que a prática da agricultura seja perpetrada pela humanidade há mais de dez mil anos, a prática de uso intenso de agrotóxicos (AGT) para o controle de pragas e doenças, que acometem a lavoura teve início há pouco mais de meio século (NASCIMENTO et al., 2021). Deve-se destacar que a utilização de AGT está diretamente relacionada à globalização dos sistemas alimentares, acompanhada do aumento do consumo de alimentos derivados da agroindústria (FROTA e SIQUEIRA, 2021).

Alterações neurológicas cognitivas comportamentais podem estar associadas aos AGT e comprometimento do sistema nervoso central (SNC) vem sendo cada vez mais estudado, sendo que atualmente, essas doenças são a segunda principal causa de morte no mundo (SERGIEVICH et al., 2020; VASCONCELLOS et al., 2020).

Os efeitos agudos da exposição à AGT podem surgir durante ou logo após o contato

com a substância, e do ponto de vista neurológico, pode apresentar espasmos musculares, convulsões e desmaios (CARNEIRO et al., 2015). Já a intoxicação crônica é decorrente de múltiplas exposições à AGT, porém em pequenas doses (NASCIMENTO et al., 2021). Seus resultados podem aparecer meses, anos ou décadas após a exposição, manifestando-se na forma de cânceres, malformação congênita, distúrbios neurológicos e mentais (GIACOMET; DOMENICO e MASCARENHAS, 2021).

Esse trabalho, trata-se, portanto, de uma revisão narrativa de literatura, com caráter amplo e se propõe a descrever o desenvolvimento do tema doenças neurológicas associadas a exposição à AGT, sob o ponto de vista teórico e contextual, para isso foi realizada análise e interpretação da produção científica atual existente.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca bibliográfica na base de dados Lilacs, PubMed e Scopus. Os descritores utilizados foram: “neurological disorders” e “pesticides”. Nesta busca, foram priorizados artigos que se referiam a pesquisas realizadas no Brasil, ainda que os artigos pudessem estar em língua inglesa. A seleção dos artigos se baseou em critérios como estudos originais realizados em humanos, com publicação recente e que abordavam o tema de interesse.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como o maior consumidor de AGT desde 2008, o Brasil sofre com as consequências dessa liderança, com o aumento de problemas à saúde de trabalhadores e de toda população, além de danos à natureza pela degradação dos recursos naturais não renováveis (PARANA, 2013).

Entre 2007 e 2017, foram registrados no Brasil cerca de 40 mil casos de intoxicação por AGT (GONZAGA; BALDO e CALDEIRA, 2020). Essa intoxicação, na maioria das vezes, é lenta e silenciosa, e pode ocorrer de diferentes formas, desde a exposição direta ou indireta do indivíduo ou até mesmo o contato da gestante, ocasionará dano aos seus descendentes (OLIVEIRA et al., 2014; KOS et al., 2013).

Observa-se no país, um aumento crescente no consumo de AGT, principalmente a classe dos herbicidas, sendo a principal razão, a expansão agrícola (NASCIMENTO et al., 2021). Os AGT são substâncias químicas sintéticas usados para matar as pragas que acometem as plantações. Porém, no Brasil, esses produtos são utilizados tanto em atividade agrícolas quanto não agrícolas, sendo facilmente adquirido pela comunidade em geral (INCA, 2022).

A maior parte dos AGT, produzem neurotoxicidade, sendo os distúrbios neurocomportamentais, as reações adversas mais comumente relatadas após o seu uso. Portanto, é de especial interesse o impacto da exposição à AGT ao SNC (WANG et al, 2011). Os distúrbios neurológicos são alterações multifatoriais, influenciados por fatores intrínsecos, extrínsecos, genéticos, epigenéticos e ambientais determinantes. Além disso, substâncias tóxicas, como os AGT, podem afetar a função e/ou expressão do gene, resultando em disfunção cognitiva e distúrbios comportamentais (SUNDAR et al., 2022).

A mudança na função do gene influencia a sua expressão e subsequentes níveis de expressão de proteínas, sem alterar a sequência do material genético. Essa alteração pode auxiliar no aparecimento de distúrbios neurológicos como Parkinson, Alzheimer e Huntington (YU et al., 2021).

O SNC é altamente sensível à exposição de substâncias tóxicas, isso se confirma no estudo de Bhadauriya; Parihar e Ganesh (2022), onde, em um ensaio *in vitro*, foi observado a parada de tradução em linhagem celular neuronal, com esse resultado, o estudo sugere que a exposição a pesticidas pode resultar em grânulos de estresse de longa duração, comprometendo assim a resposta neuronal ao estresse levando à neurodegeneração.

Esse dado se complementa em um ensaio clínico realizado por Sergievich et al. (2020),

onde mesmo a menor concentração, classificada como segura pelas entidades responsáveis, teve a capacidade de causar alterações neurocomportamentais.

A exposição de agricultores a AGT organofosforados causam maiores chances de intoxicações agudas e crônicas relacionadas à neurotoxicidade e ainda, 50% mais chances de se desenvolver transtornos mentais (GARCIA e LARA, 2020). Além disso, tal exposição sugere causar efeitos cognitivos, comportamentais, motores e sensitivos (HARRISON e ROSS, 2016). Segundo Vasconcellos et al. (2020), há uma maior prevalência de sintomas neurológicos e alteração do desempenho neurocomportamental em indivíduos com exposição contínua a AGT, além do aumento de risco para doença de Parkinson (DP). Esse dado se complementa ao resultado obtido no estudo de Park et al. (2005), onde foi evidenciado que o contato com AGT aumenta em 1,65 a chance do indivíduo desenvolver DP. O estudo ainda nos mostra que a chance do indivíduo desenvolver Alzheimer é 1,48 maior para os expostos do que aqueles indivíduos não estão expostos diretamente aos AGT.

Deve-se destacar o estudo realizado por Wang et al. (2011), onde foi analisado a associação dos AGT: maneb, ziram e paraquate, com a DP, segundo o estudo, os indivíduos expostos indiretamente (área residencial) tinham um aumento dessa associação de 2,7, e os expostos diretamente um tinham aumento de 5,9 vezes maior que os não expostos.

Em outros estudos populacionais Requena et al. (2018) nos mostra uma razão de risco (RR) de 1,49 para o desenvolvimento de epilepsia em indivíduos expostos à AGT. Já em um estudo realizado por Souza et al. (2011) foi demonstrado que além do desenvolvimento de doenças neurológicas em geral (RR: 2,52), há também um aumento de cefaleia (RR: 1,61), ansiedade (RR: 1,21) e depressão (RR: 1,20).

Souza et al. (2011), evidencia forte associação entre o contato com AGT e o relato de doenças neurológicas. Indivíduos com contato com AGT apresentaram 2,5 vezes mais chances de relatar doenças neurológicas do que os sem contato a AGT. Kalliora et al. (2018), também demonstra essa associação da exposição crônica aos AGT e o aparecimento de malformações congênitas, com destaque para o SNC.

Em estudos avaliando incidência de alterações do SNC em neonatos, os resultados apresentados foram próximos à 15% da amostra total, evidenciando que a exposição do indivíduo na fase intrauterina pode gerar malformação e até mesmo alterações cognitivas após o nascimento (OLIVEIRA et al, 2014; SILVA et al, 2011). A exposição pré-natal aos AGT é sugerida como um fator que aumenta o risco de teratogenicidade e suscetibilidade da maioria dos sistemas fetais durante certos períodos de desenvolvimento (NASCIMENTO et al., 2021).

Vale destacar ainda que, a associação entre a ocupação paterna na agricultura e óbitos fetais foi maior em áreas de utilização de AGT. Anomalias congênitas são evidenciadas com maior ocorrência entre as crianças cujas mães foram expostas a AGT durante o período periconcepcional (DUTRA e FERREIRA, 2017).

Segundo Yu et al. (2021), mesmo no útero, os efeitos dos AGT poderão induzir alterações epigenéticas ao indivíduo quando adulto ou até mesmo nas próximas gerações, através de modificações genéticas. O autor ainda ressalta, que a exposição prolongada à AGT aumenta consideravelmente o risco de doenças neurológicas e neurodegenerativas.

Por isso, deve-se levar em consideração que o principal mecanismo de ação é a inibição da acetilcolinesterase (AChE) e alteração da função dos receptores colinérgicos. Existem inúmeros AGT com conhecida ação neurotóxica no tecido alvo, tais como organofosforados e carbamatos (AChE), emamectina, (receptores GABA) e outros tipos de AGT (receptores colinérgicos). (VINHAL e SOARES, 2018).

De maneira geral, essas ações ocorrem, pois, a função da AChE é hidrolisar acetilcolina liberada pelo sistema nervoso autônomo no SNC. O efeito dessa diminuição é o acúmulo de acetilcolina nas respectivas fendas sinápticas, gerando efeitos periféricos e centrais decorrentes de receptores muscarínicos e nicotínicos presentes no SNC (SOUZA et al., 2011).

Segundo Marques e Caixeta (2016), a inativação da enzima AChE, presentes nos tecidos, em especial neurônios e placas motoras, resulta na elevação nos níveis do neurotransmissor acetilcolina, ocasionando estímulos excitatórios e inibitórios a depender da localização dos receptores.

Embora a síntese e transporte dessa enzima pareça simples, sua função biológica é de vital importância para o organismo (ROTUNDO, 2017). Com a sua inativação, ocorre o aparecimento de efeitos tóxicos devido ao acúmulo de acetilcolina (VINHAL e SOARES, 2018).

Dessa forma, ocorre a síndrome colinérgica, que envolve principalmente o SNC, onde gera um descontrole na fisiologia dos órgãos sistêmicos, e ainda sintomas nicotínicos com estimulação excessiva de musculatura esquelética e muscarínicos onde há excessiva estimulação dos receptores das glândulas (MARQUES e CAIXETA, 2016).

4 CONCLUSÃO

Ainda não é exatamente quantificado o risco da exposição ao AGT, nem mesmo quanto tempo leva para gerar consequências, porém, os dados desta revisão corroboram com outros estudos já realizados e complementa informações pertinentes quanto a associação entre a exposição direta e indireta de AGT e o desencadeamento de doenças neurocomportamentais, neurodegenerativas e até mesmo de doenças neurológicas congênitas em recém-nascidos.

Porém deve-se levar em consideração, que as alterações no SNC pela exposição à AGT, gera ações fisiológicas que alteram a homeostasia do indivíduo, podendo ser o ponto de partida para as demais alterações subsequentes como: distúrbios hormonais, reprodutivos, alérgicos, teratogênicos e carcinogênicos.

Complementa-se prospectivamente que ensaios pré-clínicos experimentais direcionados ao impacto dos AGT ao SNC, bem como a diminuição ou inativação desses efeitos seria de grande contribuição para efeitos tóxicos agudos e crônicos subsequentes.

REFERÊNCIAS

BHADAURIYA, P.; PARIHAR, R.; GANESH, S. Pesticides DEET, fipronil and maneb induce stress granule assembly and translation arrest in neuronal cells. **Biochemistry and Biophysics Reports**. v. 28, 2021.

CARNEIRO, F. F. et al. **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

COSTA, C. et al. MicroRNAs alteration as early biomarkers for cancer and neurodegenerative diseases: New challenges in pesticides exposure. **Toxicology Reports**. v. 7, 2020.

DUTRA, R. M. S.; SOUZA, M. M. O. Impactos negativos do uso de agrotóxicos à saúde humana. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**. v. 13, 2017.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Agrotóxico**. 20 de maio de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxico>. Acesso em: 04 de agosto de 2022.

FROTA, M. T. B. A.; SIQUEIRA, C. E. Agrotóxicos: os venenos ocultos na nossa mesa. **Cad. Saúde Pública**. v. 37, 2021.

GARCIA, S. D.; LARA, T. I. C. O impacto do uso dos agrotóxicos na saúde pública: revisão

de literatura. **Saúde e desenvolvimento humano**. v. 8, 2020.

GIACOMET, C. T.; DOMENICO, C. R.; MASCARENHAS, M. Agrotóxicos e alterações neurocomportamentais: Uma revisão de literatura. **Perspectiva**. v. 45, 2021.

HARRISON, V.; ROSS, S. M. Anxiety and depression following cumulative low-level exposure to organophosphate pesticides. **Environmental Research**. v. 151, 2016.

KOS, M. I. et al. Efeitos da exposição a agrotóxicos sobre o sistema auditivo periférico e central: uma revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública**, v. 29, 2013.

MARQUES, P. V.; CAIXETA, B. T. A importância da avaliação das dosagens das colinesterases em casos de intoxicação por organofosforados. **Psicologia e Saúde em Debate**. 2016. Disponível em: <http://psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/23/15>. Acesso em: 25. jun. 2022.

NASCIMENTO, B. P. et al. Impacto Ambiental Sobre a Saúde Humana Devido à Exposição aos Agrotóxicos. **Uniciências**, v.25, 2021.

OLIVEIRA, N. P. et al. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, 2014.

PARK, R.M. et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. **Am. J. Ind. Med.**, v. 48, 2005.

REQUENA M. et al. Association between environmental exposure to pesticides and epilepsy, **Neurotoxicology**. v. 68, 2018.

ROTUNDO, R. L. Biogenesis, assembly and trafficking of acetylcholinesterase. **Journal Neurochem**. v. 142, 2017.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ. **Protocolo de Avaliações das Intoxicações Crônicas por Agrotóxicos**. Curitiba, PR: Secretaria de Estado da Saúde; p.75, 2013

SERGIEVICH, A. A. et al. Behavioral impacts of a mixture of six pesticides on rats. **Science of the Total Environment**. v. 727, 2020.

SILVA, S. R. G. et al. Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale do São Francisco. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v. 33, 2011.

SOUZA, A. et al. Avaliação do impacto da exposição a agrotóxicos sobre a saúde de população rural. Vale do Taquari (RS, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, 2011.

SUNDAR, V. et al. Psychostimulants influence oxidative stress and redox signatures: the role of DNA methylation. **Redox Report**. v. 27, 2022.

VASCONCELLOS, P. R. O. et al. Exposição a agrotóxicos na agricultura e doença de Parkinson em usuários de um serviço público de saúde do Paraná, Brasil. **Cad. Saúde Colet**.

v. 28, 2020.

VINHAL, D. C.; SOARES, V. H. C. Intoxicação por organofosforados: Uma revisão de literatura. **Revista Científica FacMais**, v. 14, 2018.

WANG, A.; Costello, S.; Cockburn, M.; Zhang, X.; Bronstein, J.; Ritz, B. Parkinson's disease risk from ambiente exposure to pesticides. **Eur. J. Epidemiol.** v. 26, 2011.

YU et al. Epigenetics in neurodegenerative disorders induced by pesticides. **Genes and Environment.** v. 43, 2021.