

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL**

ALANA CHIAPETTI KALINKE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E O
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON:
ÊNFASE NA HIPÓTESE DA VETORIZAÇÃO OLFATÓRIA**

**FLORIANÓPOLIS
SETEMBRO, 2017**

ALANA CHIAPETTI KALINKE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E O
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON:
ÊNFASE NA HIPÓTESE DA VETORIZAÇÃO OLFATÓRIA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, nível Mestrado Profissional, do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Rui Daniel S. Prediger

Florianópolis
Setembro, 2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.

Kalinke, Alana Chiapetti

Associação entre a Exposição a Agrotóxicos e o Desenvolvimento da Doença de Parkinson: Ênfase na Hipótese da Vetorização Olfatória / Alana Chiapetti Kalinke ; orientador, Rui Daniel S. Prediger. Florianópolis, SC, 2017.

95 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, nível Mestrado Profissional.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. doença de parkinson. 3. agrotóxicos. 4. fatores de risco. 5. exposição ocupacional. I. Prediger, Rui Daniel. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, nível mestrado profissional. III. Título.

"Associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento da Doença de Parkinson: ênfase na hipótese da vetorização olfatória"

Por

Alana Chiapetti Kalinke


Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelos membros titulares da Banca Examinadora (007/PPGMFMC/UFSC) do Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Farmacologia - UFSC.



Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos

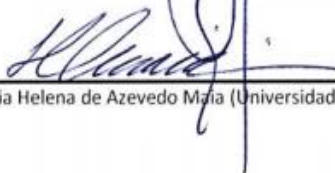
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Farmacologia

Banca examinadora:



Dr. Rui Daniel Schroder Prediger (Universidade Federal de Santa Catarina)
Orientador

Dr. Nelson de Mello (Universidade do Vale do Itajaí)



Dr.ª Alcibia Helena de Azevedo Maia (Universidade Federal de Santa Catarina)

Florianópolis, 02 de outubro de 2017.

DEDICO ESTE TRABALHO

À minha tia Nilse Chiapetti
pela força e por me fazer
acreditar que seria possível.

AGRADECIMENTOS

A UFSC, pelo suporte estrutural durante o período de realização da presente pesquisa, essencial para a execução do trabalho.

Ao professor Dr. Rui Daniel Schroder Prediger, pela oportunidade de realizar esse trabalho, pela confiança e pelos ensinamentos sob a sua orientação.

A toda minha família pelo apoio e carinho, e, principalmente, à minha mãe Nilza e minha irmã Vitória por todo amor e compreensão.

A minha tia Nilse por toda a força e pela confiança depositadas em mim.

A minha avó pela dedicação e amor.

As minhas amigas por sempre acreditarem em mim e me apoiarem.

Aos professores e colegas do Curso de Mestrado Profissional em Farmacologia da UFSC pela troca de conhecimentos e experiências que foram muito importantes para a minha formação profissional.

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho”.

(Abraham Lincoln)

RESUMO

Os agrotóxicos são considerados como fatores de risco para a saúde humana. O uso indiscriminado e a exposição frequente a estes produtos tornaram-se um problema de saúde pública em diversos países, incluindo o Brasil, devido às sérias consequências que podem implicar a saúde da população em geral, especialmente para os trabalhadores rurais que apresentam maior exposição. Alguns estudos experimentais e epidemiológicos relatam associação positiva entre a exposição a agrotóxicos, incluindo herbicidas, inseticidas e fungicidas, e o desenvolvimento da doença de Parkinson (DP), principalmente através da exposição ocupacional e ambiental. Apesar da etiologia primária da DP permanecer desconhecida, existe uma vasta literatura acerca dos fatores de risco e das bases neuropatológicas e neuroquímicas dessa doença. A predisposição genética e o envelhecimento são alguns fatores de risco relacionados à DP. Entretanto, propõe-se que seja uma etiologia multifatorial envolvendo a interação de fatores genéticos, o envelhecimento e alguns fatores de risco (traumatismo craniano, doenças infecciosas e exposição a xenobióticos), que associados contribuem para o seu desenvolvimento. Nos últimos anos, um número crescente de evidências tem indicado que a exposição a determinados agrotóxicos que são utilizados na agricultura está associada com o maior risco de desenvolvimento da DP. Estes agrotóxicos poderiam ter acesso ao sistema nervoso central (SNC) através do sistema olfatório, sendo esta conhecida como a hipótese da vetorização olfatória. O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica dos estudos epidemiológicos e clínicos realizados no Brasil e em outros países avaliando as evidências científicas da associação entre a exposição aos agrotóxicos e o risco do desenvolvimento da DP, com ênfase na hipótese da vetorização olfatória.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; agrotóxicos; fatores de risco; exposição ocupacional; vetorização olfatória.

ABSTRACT

Pesticides are considered as environmental risk factors for human health. The widely and indiscriminate use of these compounds became a public health problem in several countries, including Brazil, due to the deleterious consequences that they can induce to the population health, especially for the rural workers who have high exposure to agricultural chemicals. Some experimental and epidemiological studies report a positive association between exposure to agrochemicals, including herbicides, insecticides and fungicides, and the development of Parkinson's disease (PD), mainly through occupational and environmental exposure. Although the primary etiology of PD remains unknown, there is a large literature on the risk factors and neuropathological and neurochemical bases of this disease. Genetic predisposition and aging are some risk factors related to PD. However, it is proposed that it is a multifactorial etiology involving the interaction of genetic factors, aging and some risk factors (head trauma, infectious diseases and exposure to xenobiotics), which contribute to its development. In recent years, increasing evidence has indicated that exposure to certain pesticides used in agriculture is associated with the increased risk of developing PD. These pesticides could have access to the central nervous system (CNS) through the olfactory system, which is known as the olfactory vectorization hypothesis. The present work consists of a bibliographical review of the epidemiological and clinical studies carried out in Brazil and in other countries, evaluating the scientific evidence of the association between exposure to pesticides and the risk of PD development, with emphasis on the olfactory vectorization hypothesis.

Keywords: Parkinson's disease; pesticides; risk factors; occupational exposure; olfactory vector.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Projeção do número de indivíduos com a doença de Parkinson.....	28
Figura 2. Comparação da neurotransmissão dopaminérgica observada em condições normais e na doença de Parkinson.....	30
Figura 3. Representação da via nigroestriatal normal, a degeneração observada na doença de Parkinson (DP) e a marcação de inclusões intracelulares (corpos de Lewy) em neurônios dopaminérgicos na Substância negra parte compacta (SNpc).....	32
Figura 4. Sistema de estadiamento proposto por Braak e colaboradores, mostrando os 6 estágios de evolução da doença de Parkinson.....	34
Figura 5. Comparação entre as estruturas químicas do MPTP, do MPP+ e do paraquat.....	50
Figura 6. Fluxograma que demonstra o número de estudos selecionados conforme o tipo de estudo.....	57
Figura 7. Anatomia do sistema olfatório.....	59
Figura 8. Demonstração da administração intranasal (i.n.) nos modelos animais.....	62
Figura 9. Mecanismos de ação toxicológicos dos xenobióticos mais utilizados para modelar a doença de Parkinson em roedores.....	66
Figura 10. Quantidade em toneladas das classes de agrotóxicos comercializadas no Brasil em 2012.....	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais fármacos utilizados para o tratamento da doença de Parkinson.....	39
Quadro 2. Principais grupos químicos e princípios ativos das classes de agrotóxicos herbicidas, inseticidas e fungicidas	40
Quadro 3. Mecanismos toxicológicos dos principais agrotóxicos supostamente associados ao desenvolvimento da doença de Parkinson...	63
Quadro 4. Resultados observados através da administração de alguns xenobióticos em modelos experimentais da doença de Parkinson.....	68
Quadro 5. Sumário dos estudos que investigaram a relação entre a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento da doença de Parkinson.....	70
Quadro 6. Classes e/ou grupos químicos de agrotóxicos mais utilizados nas diferentes regiões brasileiras.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico clínico da doença de Parkinson segundo o Banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido.....	37
Tabela 2. Medicamentos utilizados na doença de Parkinson e seus respectivos efeitos esperados.....	40
Tabela 3. Classificação toxicológica dos agrotóxicos segundo o potencial de risco à saúde humana através da via oral.....	46
Tabela 4. Casos de intoxicação humana por agrotóxicos de uso agrícola e óbitos registrados no Brasil.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA – Aminoácidos
AchE - Acetilcolinesterase
ATP - Adenosina trifosfato
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIT's - Centros de Informações Toxicológica
CL50 - Concentração Letal de 50% da população em estudo
COMT - Catecol-O-metiltransferase
DA - Dopamina
DAT - Transportador de dopamina
DL50 - Dose Letal de 50% da população em estudo
2,4 D – Ácido diclorofenoxiacético
2,4,5 T - Ácido triclorofenoxiacético
DP - Doença de Parkinson
EROs – Espécies reativas de oxigênio
EUA – Estados Unidos da América
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
IBAMA – Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais
L-DOPA – Levodopa
MAO-B - Monoamino oxidase B
MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina
MPP+ - 1-metil-4-fenilpiridínio
NMDA - N-metil-D-aspartato
Oct3 - Transportador de cátions orgânicos 3
SINAN - Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação
SINITOX - Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SNC – Sistema Nervoso Central
SNpc – Substância negra parte compacta
TH - Tirosina hidroxilase
TH-ir - Tirosina hidroxilase imunorreativos
UPS - Sistema ubiquitina proteossoma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	27
1.1 Doença de Parkinson.....	27
1.1.1 Histórico, prevalência e incidência.....	27
1.1.2 Fisiopatologia e alterações neuropatológicas.....	28
1.1.3 Estadiamento e sintomatologia.....	33
1.1.4 Diagnóstico e tratamento farmacológico.....	36
1.1.5 Etiologia.....	42
1.2 Agrotóxicos.....	43
1.2.1 Origem, definição e classificação.....	43
1.2.2 Efeitos da exposição, intoxicação e mecanismos toxicológicos.....	46
1.2.3 Associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento da doença de Parkinson.....	48
2 JUSTIFICATIVA.....	51
3 OBJETIVOS.....	53
3.1 Objetivo geral.....	53
3.2 Objetivos específicos.....	53
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	55
4.1 Tipo de estudo.....	55
4.2 Metodologia	55
4.3 Seleção dos estudos.....	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	59
5.1 Hipótese da vetorização olfatória.....	59
5.1.1 Modelos animais - Administração intranasal.....	61
5.2 Mecanismos toxicológicos dos agrotóxicos supostamente associados à doença de Parkinson.....	63
5.3 Classes de agrotóxicos que estão associados com o desenvolvimento da doença Parkinson.....	67
5.4 Dados brasileiros: classes/grupos de agrotóxicos mais utilizados nas regiões brasileiras e a relação com a doença de Parkinson.....	72
6 CONCLUSÃO.....	79
7 LIMITAÇÕES DA PESQUISA.....	81
REFERÊNCIAS.....	83

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Parkinson

1.1.1 Histórico, prevalência e incidência

A doença de Parkinson (DP) foi descrita originalmente em 1817 pelo neurologista inglês James Parkinson, na época denominada como “paralisia agitante”. Em 1880, o neurologista francês Jean-Martin Charcot descreveu os principais sinais e sintomas clínicos reconhecidos até hoje: tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia (lentidão dos movimentos) e postura rígida e arqueada. Na época também sugeriu a mudança do nome de paralisia agitante para DP, em homenagem à descrição clássica de James Parkinson. (DI MONTE; LAVASANI; MANNING-BOG, 2002). A DP é uma doença crônico-degenerativa do sistema nervoso central (SNC), idiopática, de caráter progressivo e irreversível (BROWN et al., 2006). Atualmente, é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando aproximadamente de 1 a 2% dos indivíduos acima dos 60 anos de idade (MAYEUX, 2003).

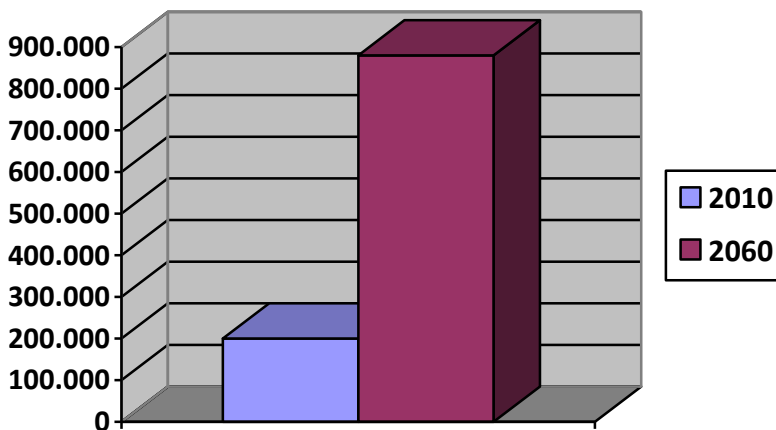
A DP apresenta prevalência mundial e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas, tem sido estimados entre 85 e 200 casos por 100.000 pessoas, e sua prevalência e incidência aumentam com a idade (TANNER et al., 1997). Estima-se que acomete mais de dez milhões de pessoas em todo o mundo (ELBAZ; TRANCHANT, 2007; GONÇALVES; ALVAREZ; ARRUDA, 2007). Cerca de 50.000 novos casos são diagnosticados anualmente e esse valor tende a aumentar à medida que aumenta a expectativa de vida da população (JIN et al., 2014).

No Brasil, a doença não é de notificação compulsória, dificultando a obtenção de dados precisos quanto a sua prevalência e incidência no país. Em 2010, estimava-se a existência de aproximadamente 200 mil casos no Brasil. Entretanto, estudos sugerem que este número dobrará até 2030 e que em 2060 existirão 800 mil casos da DP no Brasil (Figura 1) (DORSEY et al., 2007).

A doença ocorre em pessoas de ambos os sexos, com maior frequência em homens do que em mulheres, sendo a sua incidência aproximadamente 1,5 vezes maior nos homens. Esse fato pode estar relacionado aos fatores de risco mais frequentemente encontrados nos homens como, por exemplo, a exposição ocupacional a xenobióticos (como metais e agrotóxicos), uma vez que existe uma maior concentração de trabalhadores do sexo masculino na agricultura

(ELBAZ; TRANCHANT, 2007; GONÇALVES; ALVAREZ; ARRUDA, 2007). Alternativamente, interações hormonais (produção de estrogênio) podem representar fatores de proteção para o desenvolvimento da DP em mulheres (ELBAZ; TRANCHANT, 2007).

Figura 1. Projeção de indivíduos com a doença de Parkinson, 2010/2060 (**2010**: 200.000 indivíduos e **2060**: 881.457 indivíduos com DP).



Fonte: FIOCRUZ, 2008.

1.1.2 Fisiopatologia e alterações neuropatológicas

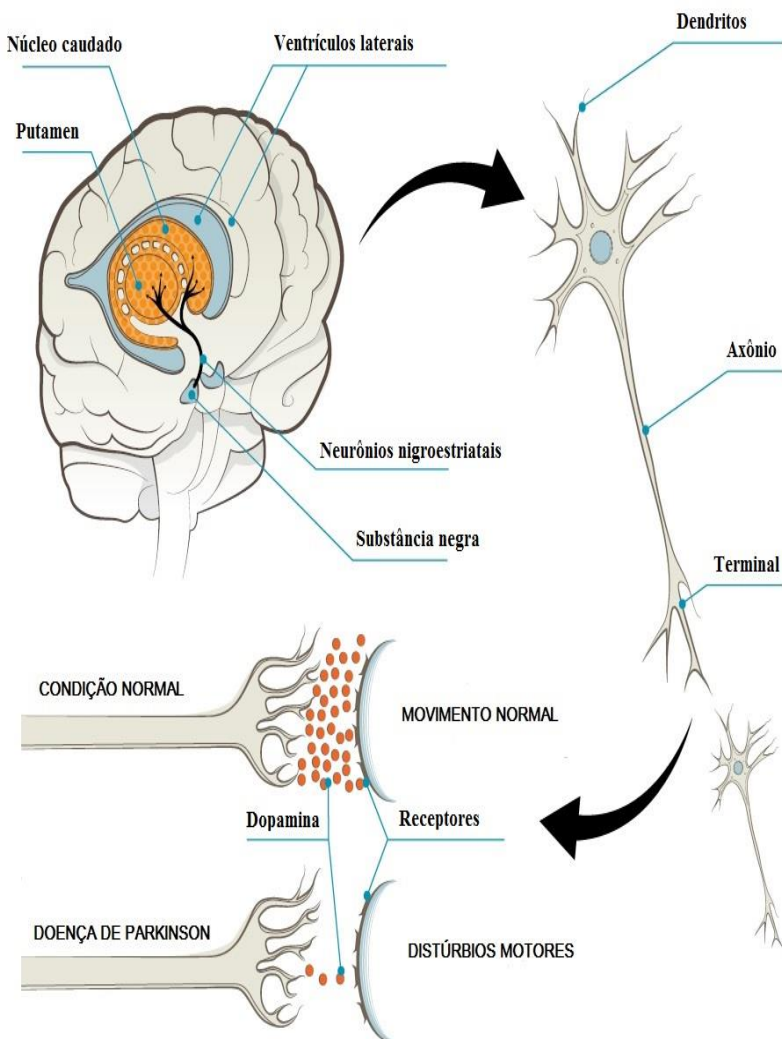
As alterações neuropatológicas mais importantes observadas na DP envolvem os núcleos da base. A fisiopatologia da doença está relacionada à perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra parte compacta (SNpc), estrutura encefálica que compõe os núcleos da base e envia projeções principalmente para o corpo estriado (CICCHETTI; DROUIN-OUELLET; GROSS, 2009; DI MONTE; LAVASANI; MANNING-BOG, 2002). Os núcleos da base representam um grupo de núcleos subcorticais envolvidos no controle dos movimentos, memórias e emoções. Os sinais que controlam os movimentos são transmitidos por neurônios que se projetam da substância negra até o núcleo caudado (BROWN et al., 2006).

O principal achado patológico da DP é a degeneração da SNpc, suas células nervosas produzem o neurotransmissor dopamina (DA) e contêm um pigmento chamado neuromelanina que confere cor escura a esta estrutura (SOUZA et al., 2011).

Na DP ocorre a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal, com a consequente depleção de DA no corpo estriado (CICCHETTI; DROUIN-OUELLET; GROSS, 2009; DI MONTE; LAVASANI; MANNING-BOG, 2002; HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008; PEREIRA; GARRETT, 2010). A SNpc possui neurônios pigmentados e sintetiza principalmente a DA como neurotransmissor, sendo que a degeneração na SNpc resulta na redução nos níveis de DA, ocorrendo o desequilíbrio dos sistemas envolvidos no controle dos movimentos (Figura 2) (BROWN et al., 2006).

Com a degeneração dopaminérgica da SNpc e a depleção da DA no estriado, ocorre uma redução da atividade de áreas motoras do córtex cerebral, o que desencadeia a diminuição dos movimentos voluntários (SOUZA et al., 2011).

Figura 2. Comparação da neurotransmissão dopaminérgica observada em condições normais e na doença de Parkinson.

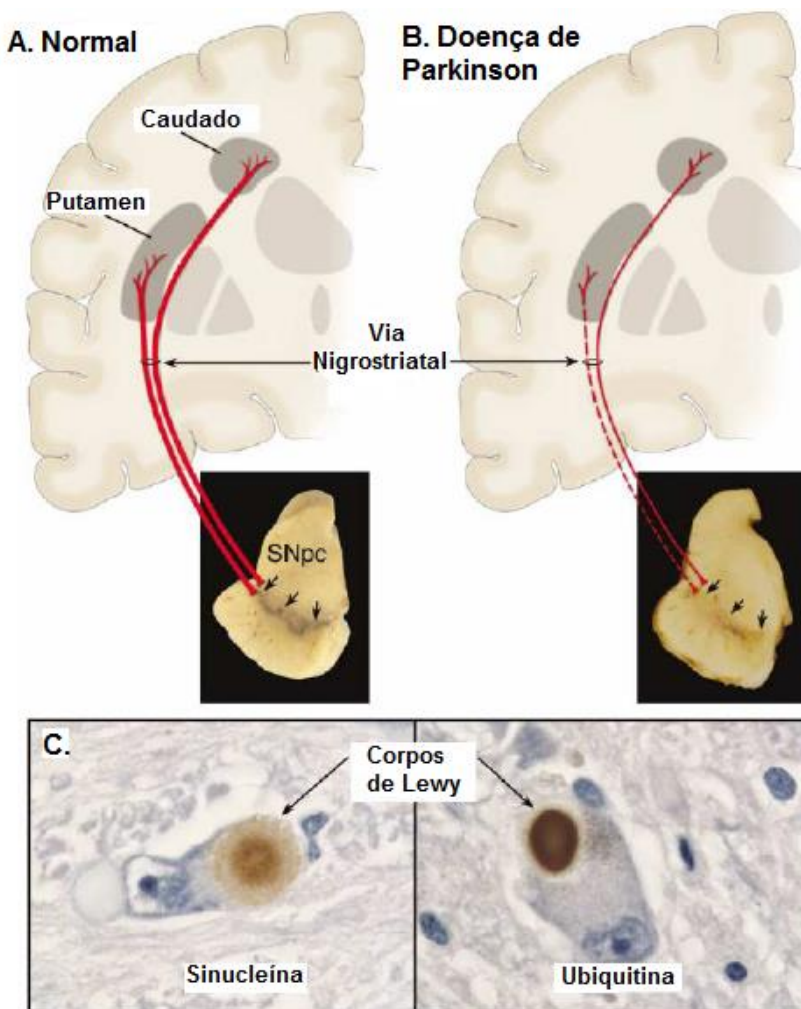


Adaptado de Pivetta, 2011.

Assim com a evolução da DP, ocorre a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos (CICCHETTI; DROUIN-OUELLET; GROSS, 2009; DI MONTE; LAVASANI; MANNING-BOG, 2002). A morte neuronal é associada ao aparecimento de inclusões

citoplasmáticas conhecidas como corpos de Lewy, formados pelo acúmulo e agregação das proteínas α -sinucleína e ubiquitina, que podem surgir devido a falhas nos mecanismos de degradação proteica como a autofagia e o sistema ubiquitina proteossoma (UPS) (Figura 3) (CICCHETTI; DROUIN-OUELLET; GROSS, 2009; DI MONTE; LAVASANI; MANNING-BOG, 2002; HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008; PEREIRA; GARRETT, 2010).

Figura 3. Representação da via nigrostriatal normal (A), a degeneração na doença de Parkinson (B) (despigmentação da Substância negra parte compacta (SNPc) e em (C) a marcação de inclusões intracelulares (corpos de Lewy) em neurônios dopaminérgicos na SNPc com anticorpos contra α -sinucleína e a ubiquitina.



Adaptado de Dauer; Przedorski, 2003.

O acúmulo destas proteínas com a formação dos corpos de Lewy leva a uma disfunção celular, ocorrendo assim o processo de morte celular dos neurônios dopaminérgicos (TEIVE, 2005).

1.1.3 Estadiamento e sintomatologia

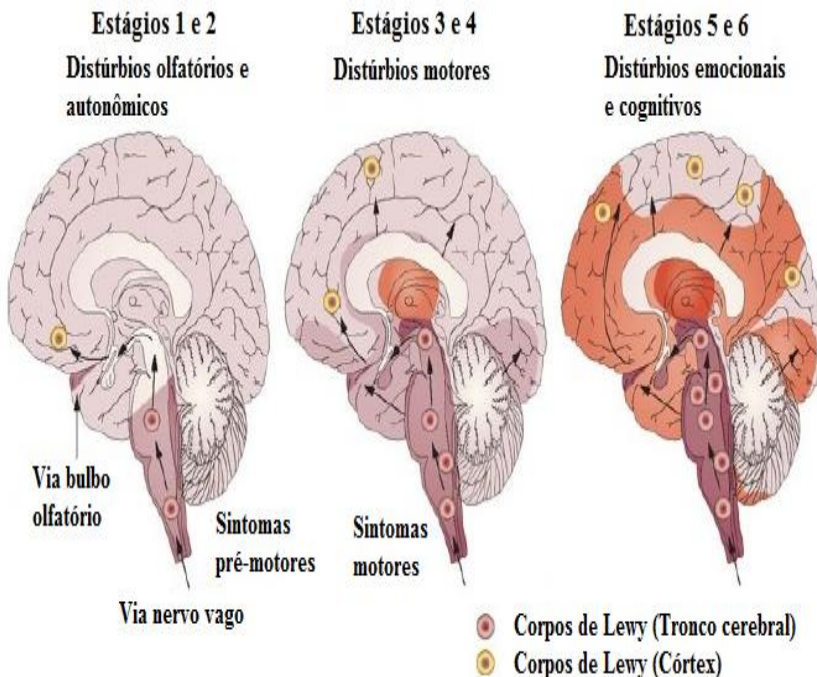
A degeneração neuronal ocasionada pela formação dos corpos de Lewy é encontrada em diversas regiões do cérebro. Braak e colaboradores (2003) propuseram de maneira pioneira um estadiamento neurológico e clínico para a DP após o estudo da distribuição espacial e temporal dos corpos de Lewy contendo α -sinucleína em cérebros post-mortem de pacientes parkinsonianos (BRAAK et al., 2003).

Estes autores observaram que a DP apresenta uma evolução temporal e topográfica das lesões em diferentes áreas encefálicas e descreveram seis estágios de evolução da doença (Figura 4). Este modelo reflete a progressão da distribuição dos corpos de Lewy em pacientes com a DP em áreas afetadas, dopaminérgicas e não dopaminérgicas (GIRALDEZ-PEREZ et al., 2014).

Durante o estágio 1, o bulbo olfatório e o núcleo motor dorsal do nervo vago na medula oblonga são afetados, o que sugere que a DP se inicia nestas estruturas e poderia indicar a via de entrada de xenobióticos (como agrotóxicos) no organismo e neste caso o surgimento de distúrbios olfatórios e gastrintestinais. No estágio 2, as inclusões citoplasmáticas aparecem no tronco cerebral (núcleos da rafe, núcleos reticulares magnocelulares e locus coeruleus) (BRAAK et al., 2003; GIRALDEZ-PEREZ et al., 2014).

Nos estágios 3 e 4 se iniciam as alterações na SNpc e nas porções basais do mesencéfalo e do prosencéfalo, inicialmente sutis e, então, severas, sendo que neste momento os pacientes começam a manifestar os sintomas motores e o diagnóstico clínico é realizado (BRAAK et al., 2003). Nos estágios 5 e 6, o processo patológico atinge o córtex cerebral e a doença se manifesta em todas as suas dimensões, sendo que aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem quadros de demência (BRAAK et al., 2003; GIRALDEZ-PEREZ et al., 2014).

Figura 4. Sistema de estadiamento proposto por Braak e colaboradores, mostrando os 6 estágios de evolução da doença de Parkinson. No estágio inicial existe o aparecimento dos corpos de Lewy no bulbo olfatório que progride para áreas do tronco cerebral e regiões corticais. As imagens em vermelho mostram o padrão topográfico da doença.



Adaptado de Doty, 2012.

De acordo com alguns estudos, em diferentes estágios da DP podem ocorrer alterações em outros sistemas de neurotransmissão (ex: noradrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos), sendo estas alterações responsáveis pelo aparecimento dos sintomas não motores (disfunção olfatória, do sono, transtornos de humor e ansiedade, etc.) (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003; DOTY, 2012).

Assim, o processo degenerativo ocorre, inicialmente, nos núcleos motor dorsal do vago, glossofaríngeo e olfatório anterior. Posteriormente, neurônios menos vulneráveis também são comprometidos, com evolução ascendente e pouca variabilidade interindividual. As lesões do núcleo olfatório anterior vão se tornando

mais acentuadas à medida que a doença evolui, enquanto as que ocorrem nas áreas corticais relacionadas a esse núcleo são de intensidade variável (BRAAK et al., 2002).

O quadro clínico da DP pode variar entre os pacientes, mas como sintomas clássicos são observados os sinais motores característicos da doença (tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural). Em geral, o tremor é o sinal mais perceptível, porém a bradicinesia é o mais debilitante para os pacientes. A instabilidade postural geralmente surge em fases avançadas da doença (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015; GROVER et al., 2015; LIEW et al., 2014; MOISAN et al., 2011).

Outros sintomas observados são os não motores, tais como déficit olfatório e distúrbios gastrintestinais que podem surgir até 20 anos antes dos motores, como também déficit cognitivo (distúrbios da fala, déficits de memória de trabalho) e distúrbios psiquiátricos (depressão, transtornos de ansiedade, demência, alterações do comportamento) (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015; GROVER et al., 2015).

Estes sintomas são de grande relevância no estudo da DP, uma vez que autores relatam que poderiam auxiliar no desenvolvimento de técnicas de diagnóstico mais precoce. Deve ser ressaltado que os sinais motores característicos só se manifestam após uma perda superior a 50-60% dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015; GROVER et al., 2015; LIEW et al., 2014; MOISAN et al., 2011).

Atualmente, existe um número crescente de evidências de que a neuropatologia cerebral da DP se inicia no bulbo olfatório e que os danos a sistemas de neurotransmissores em grande parte não dopaminérgicos podem contribuir para ocasionar a perda do olfato presente em aproximadamente 90% dos pacientes com a DP (DOTY, 2012).

Há diversos relatos de pacientes com a DP em que a perda do olfato surge muito antes dos sintomas motores, assim, as alterações olfatórias são muito prevalentes na fase pré-motora da DP (PREDIGER et al., 2006; QUAGLIATO et al., 2007). Desta forma, a disfunção olfatória pode ser um indicador precoce da DP (PREDIGER et al., 2006).

1.1.4 Diagnóstico e tratamento farmacológico

Embora o diagnóstico definitivo da DP seja exclusivamente através de exames neuropatológicos post-mortem, o diagnóstico provável em vida pode ser baseado pelo quadro clínico relacionado aos sinais e sintomas motores, devido à falta de biomarcadores específicos para o diagnóstico diferencial. O diagnóstico deve ser realizado por um médico neurologista após a observação de tais sinais e exclusão de outras doenças que provocam parkinsonismo e que estejam afetando o indivíduo (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015; GROVER et al., 2015; LIEW et al., 2014).

Alguns exames de imagem também servem de auxílio para o diagnóstico, como a ressonância magnética que é um método relativamente simples e acessível. E outros métodos de imagem mais sensíveis para a detecção das alterações neuropatológicas da DP, como a tomografia por emissão de pósitrons (avalia o metabolismo da dopamina no corpo estriado) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (utiliza um traçador que é sensível para transportadores de DA). Entretanto, são métodos que exigem um tempo longo de exame e apresentam um custo extremamente elevado, além disso, não são realizados em muitas instituições (VEDOLIN; MARCHIORI; RIEDER, 2004).

Os critérios do Banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido são muito utilizados para o diagnóstico (Tabela 1). Baseado em alguns critérios, o paciente terá diagnóstico da DP se tiver lentidão dos movimentos (bradicinesia), um dos critérios do item I e pelo menos três critérios do item III.

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico clínico da doença de Parkinson segundo o Banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido.

I. Critérios necessários para diagnóstico de doença de Parkinson:

Bradicinesia e pelo menos um dos seguintes sintomas:

- a. Rigidez muscular
- b. Tremor de repouso 4-6 Hz: avaliado clinicamente
- c. Instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos

II. Critérios negativos (excludentes) para doença de Parkinson:

- a. História de AVC de repetição
- b. História de trauma craniano grave
- c. História definida de encefalite
- d. Crises oculogíricas
- e. Tratamento prévio com neurolépticos
- f. Remissão espontânea dos sintomas
- g. Quadro clínico estritamente unilateral após três anos
- h. Paralisia supranuclear do olhar
- i. Sinais cerebelares
- j. Sinais autonômicos precoces
- k. Demência precoce
- l. Liberação piramidal com sinal de Babinski
- m. Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante
- n. Resposta negativa a altas doses de L-dopa
- o. Exposição a metilfeniltetraperidinium

III. Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de doença de Parkinson (três ou mais são necessários para o diagnóstico):

- a. Início unilateral
- b. Presença do tremor de repouso
- c. Doença progressiva
- d. Persistência da assimetria dos sintomas
- e. Boa resposta a L-DOPA
- f. Presença de discinesias induzida pela L-DOPA
- g. Resposta a L-DOPA por 05 anos ou mais
- h. Evolução clínica de 10 anos ou mais

Fonte: BRASIL, 2010.

Com relação ao tratamento farmacológico, são utilizados fármacos sintomáticos (efeito paliativo), pois não existe cura para a DP (por se tratar de uma doença degenerativa e progressiva). Assim, os fármacos disponíveis proporcionam apenas o restabelecimento temporário da neurotransmissão dopaminérgica. A escolha do

tratamento mais adequado leva em consideração o estágio da doença, a sintomatologia, a ocorrência de efeitos colaterais, a idade do paciente, o uso de outros medicamentos e o custo (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015; MOISAN et al., 2011).

Além disso, deve-se destacar que os fármacos disponíveis atualmente são mais eficazes para o alívio dos sintomas motores, sendo pouco eficazes para a maioria dos sintomas não motores (FERNANDEZ, 2012). O tratamento mais eficaz dos sintomas motores consiste na reposição dopaminérgica com a levodopa (L-DOPA), um precursor da DA (FERNANDEZ, 2012). Entretanto, se administrada isoladamente a L-DOPA é descarboxilada pela enzima dopa-descarboxilase no intestino e apenas 1% do fármaco chega inalterado ao SNC (KIM et al., 2015). Desta forma, a L-DOPA precisa ser utilizada associada a outros fármacos, como a carbidopa ou a benserazida, que são inibidores da DOPA descarboxilase periférica. Estes fármacos não atravessam a barreira hematoencefálica e inibem a degradação periférica da L-DOPA para que esta atinja o SNC em concentrações adequadas.

Assim, a L-DOPA atravessa a barreira hematoencefálica e alcança o SNC, sendo convertida em DA nos neurônios dopaminérgicos pela ação da enzima dopa-descarboxilase. Porém, o uso prolongado da L-DOPA por cinco anos ou mais pode ocasionar vários efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais, alterações psiquiátricas, hipotensão ortostática, além das flutuações motoras (flutuação ligadesliga e movimentos involuntários chamados de discinesias) (BHIDE et al., 2013). Aproximadamente 90% dos pacientes parkinsonianos tratados com L-DOPA por dez anos ou mais desenvolvem as discinesias (BHIDE et al., 2013; FERRAZ, 1999). Sendo necessária neste caso a associação com fármacos de outras classes que promovem a redução destes efeitos colaterais, ou até mesmo a substituição da L-DOPA (BHIDE et al., 2013; FERRAZ, 1999).

Como exemplo tem-se: os agonistas dopaminérgicos bromocriptina e pramipexol; o entacapone, um inibidor da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), e a selegelina, um inibidor da enzima monoamino oxidase B (MAO-B), que impedem a degradação da DA, e a amantadina, um antagonista dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA que aumenta a liberação de DA e inibe a sua receptação (Quadro 1) (GIROUX, 2007).

Quadro 1. Principais fármacos utilizados para o tratamento da doença de Parkinson.

Princípio ativo	Mecanismo de ação
Levodopa	Precursor de dopamina
Bromocriptina	Agonista dopaminérgico
Pramipexol	Agonista dopaminérgico
Pergolida	Agonista dopaminérgico
Ropinirol	Agonista dopaminérgico
Biperideno	Anticolinérgico
Trihexifenidil	Anticolinérgico
Amantadina	Antagonista dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA
Selegilina	Inibidor da MAO-B
Tolcapone	Inibidor da COMT
Entacapone	Inibidor da COMT
Últimos Lançamentos	
Rasagilina	Inibidor da MAO-B de 2ª geração
Rotigotina	Agonista dopaminérgico

Fonte: FERNANDEZ, 2012; GIROUX, 2007.

Apesar dos efeitos adversos relatados pela L-DOPA, o tratamento mais eficaz para o tratamento da DP ainda é a L-DOPA, associada a carbidopa ou a benserazida (BHIDE et al., 2013; FERRAZ, 1999). Na tabela 2 constam os fármacos utilizados conforme estágio da doença, sintomatologia, efeitos colaterais e os efeitos esperados.

Tabela 2. Medicamentos utilizados na doença de Parkinson e seus respectivos efeitos esperados.

Medicamento	Controle sintomático do parkinsonismo	Controle das complicações motoras
Levodopa/ carbidopa Levodopa/ benserazida Bromocriptina	Eficácia claramente estabelecida no controle sintomático da DP.	A levodopa padrão é igualmente eficaz à levodopa de liberação lenta na melhora dos sintomas motores. Possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras nos pacientes com DP em levodoterapia. Pode ser primeira escolha entre os agonistas dopaminérgicos nos indivíduos com insuficiência renal.
Pramipexol	Em monoterapia na fase inicial da doença é considerada possivelmente eficaz, porém é menos eficaz que a levodopa. Não existem evidências suficientes para comparar sua eficácia em relação aos outros agonistas dopaminérgicos. Eficaz quando usada em pacientes com DP avançada em levodoterapia com flutuações motoras.	Eficaz no controle das complicações motoras nos pacientes com DP avançada. Pacientes com insuficiência renal optar por agonistas com metabolismo hepático.
Selegilina	Eficaz no controle sintomático da doença	Não há evidência suficiente de que previna

	quando usada em monoterapia. Quando associada a levodopa não há dados suficientes para demonstrar sua eficácia.	ou controle as complicações motoras da DP.
Amantadina	Possivelmente eficaz no controle sintomático da doença tanto em monoterapia quanto associada a anticolinérgicos ou levodopa.	Eficaz na redução das discinesias a curto prazo, sendo os dados inadequados para avaliação desse benefício a longo prazo.
Entacapone/ tolcapone	Eficazes no controle sintomático da doença quando usados em associação com levodopa nos pacientes sem ou com mínimas complicações motoras.	Quando administradas concomitantemente com levodopa, são eficazes no controle das flutuações motoras. Aumentam o período on e diminui o tempo off.

Fonte: BRASIL, 2010.

1.1.5 Etiologia

Estima-se que aproximadamente 90% dos casos da DP sejam idiopáticos, ou seja, sem causa definida. Embora a etiologia primária da doença permaneça desconhecida, existe uma vasta literatura acerca dos fatores de risco e das bases neuropatológicas e neuroquímicas dessa doença (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015; MOISAN et al., 2011). A predisposição genética e o envelhecimento são alguns fatores de risco relacionados à doença. As questões genéticas estão ligadas a existência de genes que favorecem o desenvolvimento da doença (SOUZA et al., 2011).

Entretanto, propõe-se que exista uma etiologia multifatorial envolvendo a interação entre fatores genéticos, o envelhecimento e fatores de risco (traumatismo craniano, doenças infecciosas e exposição a xenobióticos), que associados contribuem para o seu desenvolvimento (DI MONTE, 2001; PEREIRA, 2007; LAI et al., 2002; PEREIRA; GARRETT, 2010). Estudos recentes vêm enfatizando a hipótese de que a exposição a fatores ambientais com ação neurotóxica poderiam aumentar o risco do desenvolvimento da DP, uma vez que as formas puramente genéticas da doença são raras, representando aproximadamente apenas 10% do total dos casos (DI MONTE, 2001; PEREIRA, 2007; LAI et al., 2002; PEREIRA; GARRETT, 2010; PERES; MOREIRA, 2007; MAELE-FABRY et al., 2012).

A hipótese mais aceita para o desenvolvimento da DP refere-se então que a doença seja resultado da interação entre tais fatores citados anteriormente. É que essa interação culminaria na disfunção mitocondrial e no aumento do estresse oxidativo (TEIVE, 2005). O estresse oxidativo é uma das principais causas da apoptose celular, o que representaria um dos principais mecanismos envolvidos na morte dos neurônios dopaminérgicos (TEIVE, 2005). O estresse oxidativo ocorre quando existe um desequilíbrio entre os fatores que promovem a formação de radicais livres e os mecanismos de defesa antioxidantes (SOUZA et al., 2011; TAVARES, 2015; TEIVE, 2005). Com o envelhecimento, os indivíduos apresentam uma disfunção neste sistema de defesa, e, conseqüentemente, pode ocorrer um processo neurodegenerativo pelo aumento do estresse oxidativo (EMERIT; EDEAS; BICAIRE, 2004).

Outros fatores também são implicados no processo neurodegenerativo da DP, como a formação exacerbada de peróxidos, a deficiência de glutatona (principal antioxidante não enzimático e substância neuroprotetora), o aumento da concentração de ferro, que

levam a formação de radicais tóxicos. Todos estes fatores poderiam também atuar de forma isolada ou em conjunto, provocando a ocorrência do estresse oxidativo e a neurodegeneração dopaminérgica na SNpc (TEIVE, 2005).

O aumento da concentração de ferro que pode ser observado em pacientes com a DP promove o dano oxidativo, particularmente na presença de neuromelanina (explicando a maior vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal). Estudos post-mortem indicaram também redução na concentração do antioxidante glutatona na SNpc de indivíduos com a DP (TAVARES, 2015).

1.2 Agrotóxicos

1.2.1 Origem, definição e classificação

A utilização de produtos na agricultura com intuito de combater as pragas e doenças existe desde a antiguidade. As civilizações antigas utilizavam enxofre, arsênio, calcário e a nicotina. Com a Revolução Industrial (1760 – 1840) e o desenvolvimento do setor químico, os agrotóxicos foram introduzidos na agricultura com o intuito de promover a modernização e elevar o grau de produtividade do setor. A produção em grande escala mundial iniciou-se a partir de 1930 (ESPINDOLA, 2011; SILVA et al., 2005).

No Brasil, o uso dos agrotóxicos teve início na década de 1960, inicialmente nos programas de saúde pública para o controle de vetores, sendo que a partir de 1970 iniciou-se a sua utilização em ampla escala nas propriedades rurais (ARAUJO et al., 2007; MASCARENHA; PESSOA, 2013; SILVA et al., 2005; ESPINDOLA, 2011). Desde 2008, o Brasil assumiu a posição de líder mundial no uso de agrotóxicos. Isto decorre, em parte, pelo fato da agricultura brasileira ser baseada num sistema convencional que visa à produção e utiliza indiscriminadamente os agrotóxicos, não se preocupando com o meio ambiente e a saúde da população. Dessa forma, os trabalhadores rurais representam a principal classe da população sujeita a exposição contínua destes produtos (ESPINDOLA, 2011; TAVELLA et al., 2011).

O Decreto nº. 4.074, de 04 de janeiro de 2002 que regulamenta a Lei 7.802, de 11 de julho de 1989, define os agrotóxicos como:

Os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas

pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento.

No mercado brasileiro existem mais de 400 princípios ativos diferentes e mais de 2.000 formulações comerciais utilizadas amplamente que se diferenciam pela finalidade de atuação, composição química, mecanismo de ação, grau de toxicidade e podem ser de origem natural ou sintética (TAVELLA et al., 2011). Os agrotóxicos são divididos em classes, o que é fundamental para definição do diagnóstico das intoxicações e para determinação do tratamento ideal e específico (INCA, 2010).

As principais classes, grupos químicos e princípios ativos são mostrados no quadro 2. De acordo com a finalidade de atuação, os agrotóxicos são classificados em **herbicidas**, sendo os que têm ação contra ervas daninhas; os **inseticidas** com ação contra insetos e larvas; os **fungicidas** com ação contra fungos; os **raticidas** com ação sobre roedores; **acaricidas** com ação sobre ácaros; **nematicidas** com ação sobre nematoides e os **molusquicidas** com ação sobre moluscos (MASCARENHA; PESSOA, 2013; TAVELLA et al., 2011).

Segundo o grau de toxicidade podem ser classificados em quatro categorias, de acordo com os riscos que podem representar para a saúde humana. Assim, classificam-se em: extremamente tóxicos (Classe I), altamente tóxicos (Classe II), medianamente tóxicos (Classe III), e pouco tóxicos (Classe IV), sendo atribuída uma cor distinta para cada uma (Tabela 3) (PERES; MOREIRA, 2003). E por determinação legal, os produtos devem ter uma faixa colorida indicativa de sua classe toxicológica no rótulo do produto (OPAS, 1997).

Quadro 2. Principais grupos químicos e princípios ativos das classes de agrotóxicos herbicidas, inseticidas e fungicidas.

Tipo de ação (Classe)	Grupos químicos	Principais ativos
Herbicidas	Bipiridílios Glicina substituída Clorfenóis Dinitrofenóis Fenoxiacéticos Cloroacetanilida Uréia Triazina	Paraquat, diquat Glifosato Pentaclorofenol Dinoseb, DNOC Ácido diclorofenoxiacético (2,4 D), ácido triclorofenoxiacético (2,4,5 T) Alacloro Diurrom Atrazina
Inseticidas	Organoclorados Carbamatos Organofosforados Piretróides Extratos vegetais e botânicos	Dieldrin, endrin, aldrin, heptacloro, lindano Carbaril, carbofurano, propoxur, aldicarb Clorpirifós, diclorvos, temefós, acefato, diazinon, malation, parationa metílica Cipermetrina, permetrina, deltametrina, piretrina, aletrina, lambda-cialotrina Óleos vegetais, rotenona, nicotina
Fungicidas	Ditiocarbamatos Organoestânicos Dicarboximida Benzimidazol Inorgânicos	Manebe, mancozebe, ziram, tiram Duter, brestan, hidróxido de fentina Captana Carbedazim Enxofre, sulfato de cobre

Fonte: HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008; TAVELLA et al., 2011.

A toxicidade dos agrotóxicos é determinada em função da exposição oral, dérmica e inalatória que determina a CL50 (Concentração Letal de 50% da população em estudo) e a DL50 (Dose Letal de 50% da população em estudo). Entretanto esse critério expressa o grau de toxicidade aguda destes produtos e não indicam necessariamente as alterações fisiológicas, bioquímicas e/ou histológicas que podem ocorrer devido à exposição frequente a baixas doses, caracterizada como toxicidade crônica (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012; LONDRES, 2011; PERES; MOREIRA, 2003).

Tabela 3. Classificação toxicológica dos agrotóxicos segundo o potencial de risco à saúde humana, através da via oral.

Classificação	DL50 (mg/kg) de peso corpóreo	Dose capaz de matar um adulto	Cor da faixa
Classe I: extremamente tóxico	≤ 5	1 pitada/ Algumas gotas	Vermelha
Classe II: altamente tóxico	5 - 50	Algumas gotas/ 1 colher de chá	Amarela
Classe III: medianamente tóxico	50 - 500	1 colher de chá/ 2 colheres de sopa	Azul
Classe IV: pouco tóxico	500 - 5000	2 colheres de sopa/ 1 copo	Verde

Fonte: OPAS, 1997; PERES; MOREIRA, 2003.

1.2.2 Efeitos da exposição, intoxicação e mecanismos toxicológicos

As manifestações clínicas mais graves ocasionadas pelo contato com os agrotóxicos provém da exposição aguda a elevadas doses, mas a exposição crônica também tem sido relacionada com o aparecimento de determinadas doenças (MAGALHÃES, 2005). Existem estudos experimentais e epidemiológicos que demonstram associação da DP e exposição crônica a herbicidas, inseticidas e fungicidas, entre agricultores (devido a exposição ocupacional), e moradores das zonas rurais e consumidores de águas de poço (devido a exposição ambiental) (BROWN, 2005; DA SILVA, 2008).

Os agrotóxicos são considerados fatores de risco para a saúde humana. O uso indiscriminado que leva as frequentes exposições tornou-se um problema de saúde pública, devido às sérias consequências que podem implicar a saúde da população em geral. Os efeitos adversos ocasionados estão diretamente relacionados à concentração e o período de exposição. A exposição humana pode ocorrer através da exposição ocupacional (atividades de trabalho), da ambiental (moradores das zonas rurais e consumo de água de poço) e da alimentar. A ocupacional é uma importante forma de exposição humana aos efeitos dos agrotóxicos, pois os trabalhadores que manipulam e utilizam estes produtos apresentam contato direto, frequente e prolongado durante as suas atividades profissionais (CASSAL et al., 2014; CHAVES, 2011; ESPINDOLA, 2011; LONDRES, 2011).

Entre os trabalhadores expostos incluem-se os trabalhadores das empresas produtoras; de transporte e comércio; das empresas responsáveis pelas atividades de desinsetização; trabalhadores da saúde pública como os agentes de combate a endemias; bem como os trabalhadores rurais que utilizam extensivamente esses produtos. A ampla utilização, o desconhecimento dos riscos associados ao uso, a falta de conhecimento sobre as normas básicas de segurança, bem como a falta de uso dos equipamentos de proteção constituem importantes fatores que levam aos casos de intoxicação e as consequências a saúde humana (BRASIL, 2006; ESPINDOLA, 2011).

Com frequência, o uso exagerado dos agrotóxicos e a falta de conhecimento do trabalhador rural da maneira adequada de manipular os agrotóxicos acarretam uma série de efeitos nocivos a sua saúde. A toxicidade dos agrotóxicos é variável e depende das propriedades dos ativos do produto. Assim, de acordo com a classe química (ver a seguir) e o grau de exposição (altas doses em um curto período de tempo), os agrotóxicos podem provocar sintomas agudos, subcrônicos ou crônicos (LONDRES, 2011; TAVELLA et al., 2011).

Os efeitos agudos são ocasionados devido à exposição a uma dose elevada de produtos extremamente ou altamente tóxicos. Ocorrem dentro de alguns minutos ou horas podendo ocorrer desde sintomas mais brandos como náuseas, vômitos, dor de cabeça, falta de ar, taquicardia, até fatais. Os subcrônicos pela exposição baixa ou moderada a produtos alta ou medianamente tóxicos, ocorrendo em alguns dias ou semanas. E, os crônicos pela exposição a baixas concentrações por longo período de tempo, geralmente anos, podendo ocorrer efeitos irreversíveis manifestados por lesões renais, hepáticas, alterações genéticas, tumores, e distúrbios do SNC relacionados principalmente aqueles ligados à

neurotoxicidade, como as doenças neurodegenerativas (AZEVEDO et al., 2011; CHAVES, 2011; LONDRES, 2011; PERES; MOREIRA, 2007).

No Brasil, a notificação da intoxicação aguda por agrotóxicos tornou-se compulsória desde 2004. Assim, estes casos de intoxicação são notificados através de fichas de notificação e investigação, e as ocorrências são informadas no Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Outros sistemas oficiais também são responsáveis pelo registro desse agravo, como o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) que coleta e compila as intoxicações relatadas pelos diversos CIT's (Centros de Informações Toxicológicas) localizados no Brasil. Entretanto os casos de intoxicação crônica ocasionados pela exposição aos agrotóxicos não são registrados e/ou notificados nestes sistemas ou outro disponível, pois são difíceis de detectar, e geralmente o diagnóstico médico é de outra doença crônica, não associando a exposição crônica aos agrotóxicos com o desenvolvimento da DP (GONÇALVES, 2008).

Entre os mecanismos toxicológicos dos agrotóxicos potencialmente envolvidos com a neuropatologia da DP, destacam-se: indução do estresse oxidativo; disfunção mitocondrial; apoptose; autofagia; inibição do sistema ubiquitina-proteassoma e o aumento da expressão da α -sinucleína; acúmulo proteico; modulação da atividade de fatores de transcrição; que podem provocar efeitos deletérios nos organismos expostos (ELBAZ; MOISAN, 2015; MAELE-FABRY et al., 2012; HANCOCK et al., 2008).

Sugere-se que os mecanismos toxicológicos dos agrotóxicos sobre os neurônios dopaminérgicos estão ligados na patogênese da DP, explicando a razão destes serem implicados como fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença. Alguns tipos de agrotóxicos podem exercer seus efeitos pela indução do estresse oxidativo (LANGSTON, 1996; OLANOW et al., 1998 apud CASTRO, 2013). E alguns inibem o complexo I mitocondrial ocorrendo assim a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que ativam as vias apoptóticas que levam a morte neuronal (BEAL, 2001).

1.2.3 Associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento da doença de Parkinson

Certos indivíduos estão submetidos a alguns fatores de risco da DP, como por exemplo, os que vivem nas zonas rurais e fazem o uso de água de poço contaminada com agrotóxicos (exposição ambiental) e os

que estão continuamente expostos a determinados tipos de agrotóxicos, como os trabalhadores rurais (exposição ocupacional). Demonstrou-se em alguns estudos que a prevalência da DP é similar entre grupos étnicos que residem no mesmo local, mas pode variar em indivíduos de mesmos grupos étnicos que residem em locais diferentes (BROWN et al., 2006).

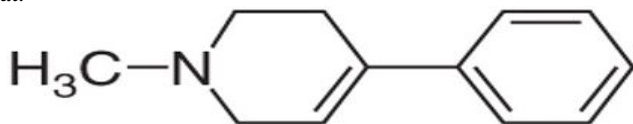
No ano de 1983 surgiram as primeiras evidências com relação à associação da exposição a agentes ambientais e o desenvolvimento da DP (LANGSTON et al., 1983). Isso ocorreu após relato de casos de parkinsonismo na Califórnia, Estados Unidos da América (EUA), após exposição ao 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), um contaminante encontrado na heroína de alguns dependentes químicos (LANGSTON et al., 1983).

O MPTP é convertido em MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridínio), sendo este o metabólito tóxico do MPTP. Tanto o MPTP quanto o MPP⁺ possuem estruturas químicas semelhantes ao agrotóxico paraquat (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridílio) (Elbaz et al., 2009; Maele-Fabry et al., 2012; Di Monte, 2001; Di Monte; Lavasani; Manning-Bog, 2002; Dauer; Przedborski, 2003) (Figura 5).

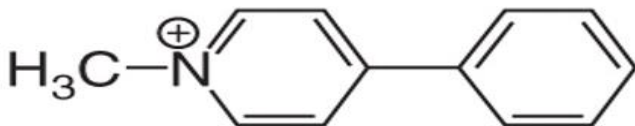
O que sugere que o paraquat possa desencadear os mesmos mecanismos que o MPTP para induzir danos neuronais. Evidenciou-se a partir deste momento que determinados agrotóxicos poderiam estar associados com o desenvolvimento da DP (Elbaz et al., 2009; Maele-Fabry et al., 2012; Di Monte, 2001; Di Monte; Lavasani; Manning-Bog, 2002; Dauer; Przedborski, 2003).

A partir desses estudos pioneiros com o MPTP, vários estudos experimentais, epidemiológicos e toxicológicos surgiram com intuito de avaliar os mecanismos toxicológicos dos agrotóxicos e as consequências à saúde humana devido a exposição a estes produtos (BROWN et al., 2006; DIMONTE; LAVASANI; MANNING-BOG, 2002; LIEW et al., 2014).

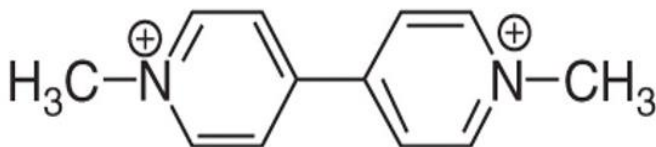
Figura 5. Comparação entre as estruturas químicas do MPTP, do MPP+ e do paraquat.



MPTP



MPP+



Paraquat

Adaptado de Di Monte; Lavasani; Manning- Bog, 2002; Dauer; Przedborski, 2003.

Alguns autores enfatizam que o risco de desenvolvimento da doença é maior nas áreas rurais principalmente entre os trabalhadores. Desta forma, a DP tem sido associada ao trabalho agrícola e supõe-se que o seu início tardio (por volta dos 60 anos de idade) está relacionado à exposição crônica a determinados compostos químicos que geram a neurodegeneração lenta e progressiva dos neurônios dopaminérgicos (DIMONTE; LAVASANI; MANNING-BOG, 2002; HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008; LIEW et al., 2014).

2 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto, percebe-se que os agrotóxicos são importantes fatores de risco para a saúde humana, especialmente para saúde dos trabalhadores rurais. Apesar da grande importância das atividades agrícolas no Brasil, verifica-se a carência de estudos referentes à utilização de agrotóxicos e os riscos a saúde humana, principalmente os relacionados as doenças neurodegenerativas, como o risco de desenvolvimento da DP na população brasileira que vive em áreas rurais. Assim, é fundamental investigar a relação entre a exposição a determinados agrotóxicos e o risco do desenvolvimento da DP e avaliar a possibilidade destes agentes acessarem o SNC via sistema olfatório (hipótese da vetorização olfatória).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O presente estudo teve como objetivo principal revisar criticamente a literatura nacional e internacional acerca da relação entre a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento da DP, com ênfase na hipótese da vetorização olfatória.

3.2 Objetivos específicos

- Investigar se a via olfatória é utilizada pelos agrotóxicos para ocasionar a patogênese da DP;
- Averiguar os principais grupos e/ou classes de agrotóxicos que representam fatores de risco para o desenvolvimento da DP;
- Avaliar os mecanismos de neurotoxicidade dos agrotóxicos, e quais os agrotóxicos são efetivamente utilizados no Brasil.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

O presente estudo consistiu em uma revisão da literatura através de uma busca por artigos científicos publicados em 03 bases de dados: Scielo, Science Direct e Pubmed, e outras fontes como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde, Ministério do Meio Ambiente e Ministério da Agricultura, como também pesquisa em teses e dissertações, que abordaram as questões enfatizadas.

4.2 Metodologia

A pesquisa foi realizada no período de dezembro de 2015 a junho de 2017 através de uma revisão crítica da literatura referente aos fatores de risco ambientais para a DP, em especial a associação entre a exposição ocupacional aos agrotóxicos, principalmente entre os trabalhadores das regiões agrícolas e o risco de desenvolvimento da doença.

A busca foi realizada utilizando-se como palavras-chave em português: Doença de Parkinson; agrotóxicos; fatores de risco; exposição ocupacional; vetorização olfatória, e em inglês: Parkinson's disease; pesticides; risk factors; occupational exposure; olfactory vector. Primeiramente a busca foi realizada utilizando apenas um termo entre os escolhidos e posteriormente os mesmos foram combinados para limitar o número de referências encontradas.

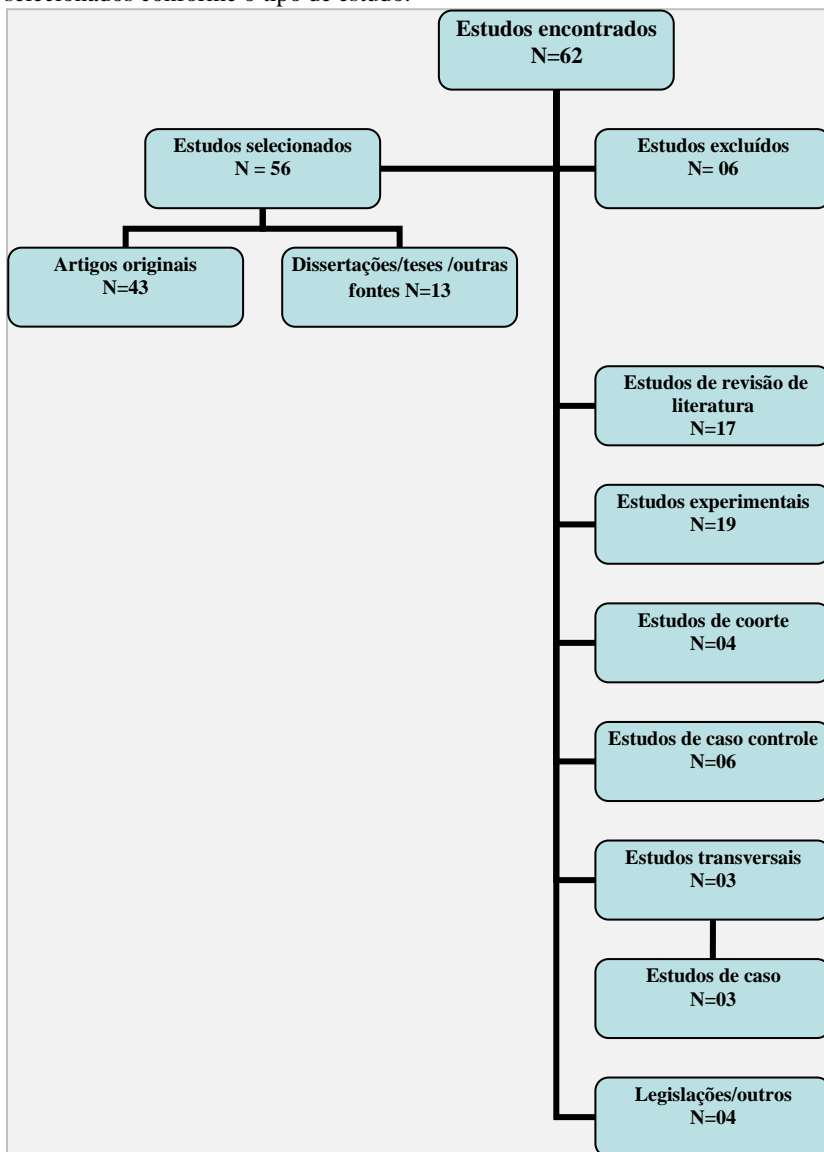
4.3 Seleção dos estudos

Foram selecionados artigos originais, dissertações de mestrado e teses de doutorado publicados nos idiomas inglês e português. Foram incluídas as referências encontradas no período de 1985 a 2017, incluindo estudos de revisão de literatura, experimentais, de coorte, de caso-controle, transversais e estudos de caso, que investigaram a relação entre a associação dos agrotóxicos com o desenvolvimento da DP e a hipótese da vetorização olfatória. Após a seleção foram excluídos os estudos em duplicata, e estudos que demonstraram dados irrelevantes quanto aos aspectos enfatizados.

Conforme ilustrado na figura 6, foram selecionados 56 estudos para obtenção dos resultados que serão relatados nos próximos

capítulos. Dentre estes, 43 são artigos originais e 13 são dissertações de mestrado e teses de doutorado e outras fontes (ANVISA, IBAMA e SINTOX), conforme critérios informados anteriormente. Posteriormente foram analisados e discutidos nesta revisão.

Figura 6. Fluxograma que demonstra o número de estudos encontrados e selecionados conforme o tipo de estudo.

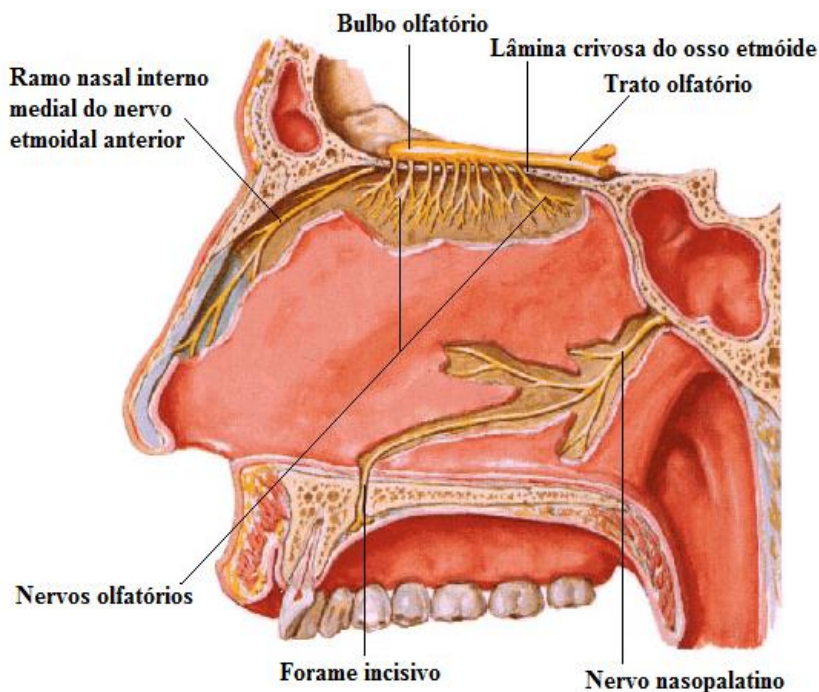


5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Hipótese da vetorização olfatória

A anatomia e fisiologia do sistema olfatório (Figura 7) são adequados para a transferência de agentes tóxicos para o SNC. Alguns xenobióticos podem entrar no SNC através de vários nervos cranianos e o nervo olfativo é excepcionalmente vulnerável a tal penetração, pois por esta via conseguem ultrapassar facilmente a barreira hematoencefálica e ocasionar danos neuronais. Assim, os botões dendríticos e os cílios salientes das 6 a 10 milhões de células receptoras olfativas que compõem esse nervo fornecem uma área de superfície exposta estimada de 23 cm² (DOTY, 2008).

Figura 7. Anatomia do sistema olfatório



Adaptado de NETTER, 2000.

No sistema olfatório a superfície receptora para agentes odoríferos localiza-se na parte superior da cavidade nasal. As células olfatórias são neurônios bipolares derivados do SNC e a informação sensorial do nariz é transmitida ao cérebro através dos bulbos olfatórios. Os nervos do olfato passam pelas perfurações da placa cribiforme e entram no bulbo olfatório, que são estruturas pareadas localizadas acima e atrás das cavidades nasais e consiste em um nó emaranhado de dendritos das células mitraes e em tufo e fibras nervosas olfatórias (NETO et al., 2011).

Compostos que alcançam o epitélio respiratório podem ser absorvidos para a circulação sistêmica e podem entrar pelo SNC através da barreira hematoencefálica (IVO, 2014; DOTY, 2012; PREDIGER et al., 2011). A hipótese da vetorização olfatória sugere então que certos xenobióticos (vírus, metais, herbicidas, pesticidas, entre outros) possam utilizar a via olfatória como porta de entrada para o SNC, onde exercem seus efeitos tóxicos, induzindo o desenvolvimento da DP (DOTY, 2012; PREDIGER et al., 2011). Como também, induzem respostas inflamatórias e neuropatológicas que se assemelham a DP, no bulbo olfatório e em outras estruturas do prosencéfalo (DOTY, 2012).

Essa possibilidade de que certos xenobióticos possam entrar no SNC através das vias olfatórias para induzir a DP foi sugerida pela primeira vez por Doty et al. (1988) como possível causa dos prejuízos olfatórios observados nos estágios pré-motores da DP.

Quando uma molécula é depositada diretamente no epitélio olfatório há duas vias de transporte para o SNC. A via epitelial, onde os compostos passam através do epitélio olfatório para os espaços perineurais, cruzando a placa cribiforme e entrando no espaço subaracnóide preenchido com fluido cérebro-espinhal. Do espaço subaracnóide as moléculas podem se difundir para o tecido cerebral ou serem eliminadas para a circulação sistêmica. E pela via do nervo olfatório, onde os compostos podem ser internalizados pelos neurônios olfatórios, sendo transportados de maneira retrógrada neurônio a neurônio em direção ao bulbo olfatório (IVO, 2014).

O bulbo olfatório de mamíferos contém interneurônios que expressam a enzima tirosina hidroxilase (TH) responsável pela síntese de catecolaminas. Sabe-se que, na fisiopatologia da DP, o bulbo olfatório apresenta uma maciça presença de interneurônios dopaminérgicos na camada glomerular. Assim, tem sido demonstrado que o número de neurônios periglomerulares tirosina hidroxilase imunorreativos (TH-ir) está aumentado em pacientes com a DP em

relação aos controles pareados por idade, refletindo possivelmente uma atividade dopaminérgica aumentada (RODRIGUES, 2014).

5.1.1 Modelos animais - Administração intranasal

Para se investigar a hipótese da vetorização olfatória é utilizada a via intranasal (i.n.) através da administração de compostos neurotóxicos nos modelos animais (principalmente ratos e camundongos) (PREDIGER, 2005; 2006; 2009; 2010; 2011) com potencial de causar a morte de neurônios dopaminérgicos. A administração i.n. tem contribuído para o melhor entendimento das características da DP. Sugere-se ainda que auxilie na compreensão das possíveis alterações envolvidas na DP (SOUZA, 2015). Esse modelo foi o primeiro a sugerir a relação mais direta entre olfação e a via nigroestriatal (RODRIGUES, 2014). E tem como objetivo de estudo a indução de dano na via nigroestriatal e indução de alterações motoras observadas na DP (PREDIGER, 2005, 2006, 2011; SOUZA, 2015).

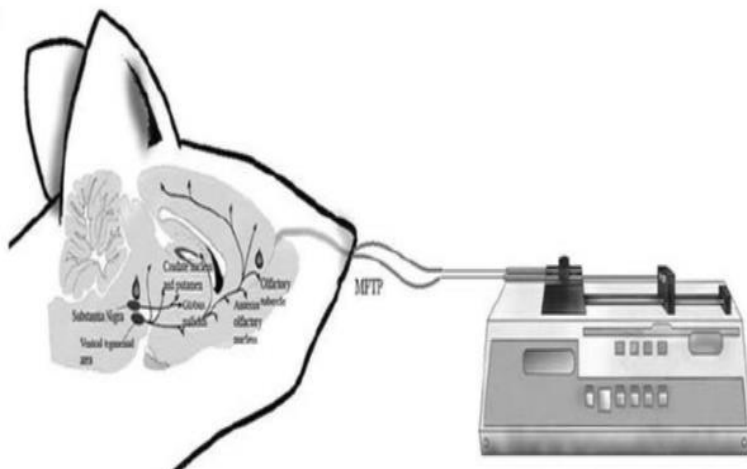
Estudos desenvolvidos no Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina indicam que a exposição i.n. ao MPTP induz perda olfatória e um padrão de alterações cognitivas e distúrbios motores semelhantes aos observados na DP (PREDIGER et al., 2006, 2009, 2011). A figura 8 demonstra a administração do MPTP através da via i.n. nos modelos animais, utilizando para a infusão um tubo de polietileno conectado diretamente nas vias nasais.

Um destes estudos relatados acima realizou a infusão i.n. única do MPTP em baixas concentrações (0,1 mg/narina), o que ocasionou alterações no sistema olfatório, bem como alterações cognitivas nos animais testados (PREDIGER et al., 2006). Ainda, ocorreu a redução da expressão da enzima TH no bulbo olfatório e na substância negra, reduzindo significativamente os níveis de DA no bulbo olfatório, córtex pré-frontal e estriado. Os resultados encontrados reforçam a hipótese de que o sistema olfatório é uma via importante para a transferência de certos agentes tóxicos ao SNC (PREDIGER et al., 2006).

No outro apontou que a administração i.n. única do MPTP (1mg/narina) induziu alterações comportamentais (danos olfatórios, cognitivos e motores) e neuroquímicas (lesão de neurônios dopaminérgicos e redução de DA em diferentes áreas cerebrais) nos animais testados muito semelhantes às observadas na DP. Também foram identificados alguns mecanismos patogênicos possivelmente envolvidos na neurodegeneração, entre eles a disfunção mitocondrial, o

estresse oxidativo, a apoptose e a excitotoxicidade glutamatérgica (PREDIGER et al., 2011).

Figura 8. Demonstração da administração intranasal nos modelos animais



Fonte: PREDIGER et al., 2010.

Já Souza (2015) realizou a administração i.n. do piretróide deltametrina (0,5mg/narina) e observou alterações motoras e alterações cognitivas através dos testes realizados, com os animais. Essas alterações foram acompanhadas por mudanças neuroquímicas, com diminuição das células TH (diminuindo a quantidade de neurônios que expressam TH) na SNpc mostrando o envolvimento da via dopaminérgica. No referido estudo o déficit cognitivo foi observado antes dos prejuízos motores, o mesmo observado em pacientes com a DP.

E um outro estudo que realizou a administração i.n. da rotenona (0,35 mg/narina) observou déficit olfativo, redução dos níveis da enzima TH no bulbo olfatório, e redução significativa de neurônios dopaminérgicos no bulbo olfatório, embora tal mudança não foi observada na SNpc. Esses resultados sugerem que o comprometimento das funções olfativas é o primeiro sintoma da neurodegeneração (SASAJIMA et al., 2015).

Os artigos revisados no presente estudo reforçam a hipótese da vetorização olfatória, que sugere que certos xenobióticos, entre estes os

agrotóxicos, utilizam o sistema olfatório como porta de entrada para penetrar no SNC e assim induzirem as alterações fisiopatológicas e neuropatológicas, bem como as alterações comportamentais observadas nos pacientes com a DP.

5.2 Mecanismos toxicológicos dos agrotóxicos supostamente associados a Doença de Parkinson

Supõe-se que essa associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento da DP está relacionada aos mecanismos toxicológicos destes compostos. Estes mecanismos são descritos no quadro 3. Tanner e colaboradores (2011) demonstraram que a DP foi associada com o uso de grupos de agrotóxicos capazes de induzir o estresse oxidativo e os que inibem o complexo mitocondrial, acarretando aumento da formação de EROs.

Quadro 3. Mecanismos toxicológicos dos principais agrotóxicos potencialmente associados à doença de Parkinson.

Classe química	Mecanismo toxicológico	Referências
Bipiridílios	Indução do estresse oxidativo, toxicidade mitocondrial indireta, aumento da expressão α -sinucleína.	HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008; MORETTO; COLOSIO, 2011
Organoclorados	Disfunção do sistema ubiquitina-proteassoma, aumento da expressão α -sinucleína, alterações na homeostase da dopamina.	HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008
Organofosforados	Inibição da acetilcolinesterase (AChE), inibição do complexo mitocondrial, apoptose neuronal, indução do estresse oxidativo.	NEGGA et al., 2012 DELGADO, 2006

Ditiocarbamatos	Inibição do complexo III mitocondrial.	HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008
Rotenoides	Inibição sistêmica do complexo I mitocondrial.	DELGADO, 2006; HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008; MORETTO; COLOSIO, 2011
Piretroides	Estimulação do receptor glutamatérgico NMDA ou bloqueio do receptor GABA-A.	SOUZA, 2015.

Conforme ZHANG e colaboradores (2003), o que ocorre é que a inibição mitocondrial induz o estresse oxidativo e danos oxidativos, e sensibiliza as células para danos subsequentes. Adicionalmente, a disfunção mitocondrial também libera citocromo *c* da mitocôndria para o citoplasma levando à ativação de vias de apoptose.

Através dos dados disponíveis na literatura, percebeu-se que os agrotóxicos mais citados como associados à DP são o **paraquat, a rotenona e o manebe**. Os três ativos de agrotóxicos são amplamente usados na agricultura, o paraquat é relacionado ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas pelo fato de ocasionar a morte de neurônios dopaminérgicos devido a indução do estresse oxidativo (MARTINS, 2013).

O mecanismo de toxicidade do paraquat é geralmente atribuído a um comprometimento do processo de ciclo redox devido a formação de EROs, como o superóxido (O_2). O paraquat entra nos neurônios, com a ajuda de aminoácidos neutros (aa) que são transportadores e catalisam a formação de EROs (DELGADO, 2006; HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008; MORETTO; COLOSIO, 2011).

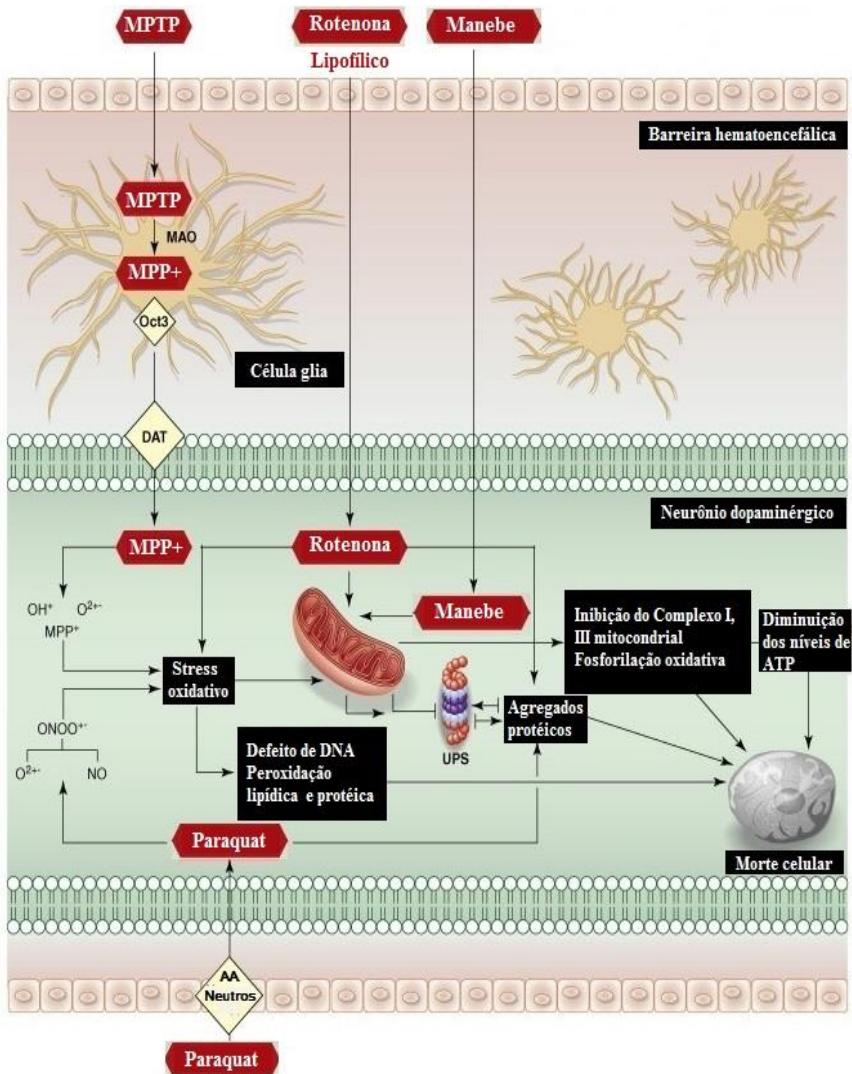
Já a rotenona é altamente lipofílica, atravessa facilmente a barreira hematoencefálica (CICCHETTI; DROUIN-OUELLET; GROSS, 2009) e provoca a disfunção das mitocôndrias, ao prejudicar a fosforilação oxidativa, através da inibição da atividade no complexo I mitocondrial. Esta inibição afeta todo o SNC e produz a degeneração dos neurônios dopaminérgicos (BETARBET et al., 2000). A inibição do complexo I mitocondrial leva a uma diminuição na síntese de ATP, um

aumento na produção de EROs e a ativação de uma via de morte celular dependente de mitocôndrias (RODRIGUES, 2014).

E quanto ao manebe, seu mecanismo de neurotoxicidade ainda não foi totalmente esclarecido, entretanto, sabe-se que este composto inibe o complexo III mitocondrial (CICCHETTI; DROUIN-OUELLET; GROSS, 2009).

Estudos prévios descreveram que o manebe tem efeitos prejudiciais sobre o sistema nervoso periférico e central, e a exposição crônica pode promover efeitos neurotóxicos, devido a sua composição química, pois contém em sua estrutura química o metal manganês, um composto de elevada toxicidade para o SNC (LIMA et al., 2007; MORATO; LEMOS; TAKAHASHI, 1989). Foram observados os efeitos do manebe em modelos experimentais (ratos machos adultos) e os resultados mostraram que o manebe diminuiu a atividade locomotora nos animais estudados (MORATO; LEMOS; TAKAHASHI, 1989). A figura 9 a seguir ilustra os mecanismos de ação do MPTP, do paraquat, da rotenona e do manebe, compostos frequentemente utilizados para induzir alterações comportamentais e neuroquímicas da DP em animais de laboratório.

Figura 9. Mecanismos de ação toxicológicos dos xenobióticos mais utilizados para modelar a doença de Parkinson em roedores.



Adaptado de Cicchetti; Drouin-Ouellet; Gross, 2009.

5.3 Classes de agrotóxicos que estão associados com o desenvolvimento da doença de Parkinson

Determinados agrotóxicos são altamente neurotóxicos ao sistema dopaminérgico nigroestriatal após exposição a longo prazo (BALTAZAR et al., 2014). Estes fatores são semelhantes aos resultados obtidos no estudo de Elbaz e Moisan (2015) que constataram associação positiva entre a intensidade e a duração da exposição. Sugerindo que os efeitos tóxicos são mais intensos quando ocorre exposição frequente por um longo período de tempo. Além disso, este estudo não observou associação positiva quando a exposição aos agrotóxicos ocorreu de maneira esporádica, mesmo sendo por um longo período de tempo.

Elbaz (2009) avaliou a exposição ocupacional a agrotóxicos em uma comunidade francesa em que os indivíduos eram frequentemente expostos a estes produtos. Os resultados encontrados sugeriram um efeito dose-dependente da associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento da DP, principalmente com os organoclorados.

Ascherio e colaboradores (2006) desenvolveram um estudo nos Estados Unidos da América (EUA) em que a exposição a agrotóxicos foi relatada por 7.864 participantes, dentre estes 1.956 agricultores, fazendeiros e pescadores, ou seja, 24,87% do total da amostra. Neste estudo a incidência da DP foi 70% maior em indivíduos expostos aos agrotóxicos em comparação aos indivíduos não expostos, o que reforça a hipótese de que a doença ocorre com maior frequência nos indivíduos devido a exposição crônica.

Diversos estudos utilizam modelos experimentais para mimetizar a fisiopatologia e sintomatologia da DP, através da administração de determinados tipos de compostos em animais de laboratório, especialmente paraquat, rotenona e manebe, que são os mais relatados na literatura como prováveis causas para o desenvolvimento da DP (BLESA; PRZEDBORSKI, 2014; CICCHETTI; DROUIN-OUELLET; GROSS, 2009; DAUER; PRZEDBORSKI, 2003). O quadro 4 a seguir demonstra alguns resultados observados (alterações neuropatológicas e sinais motores), nos animais testados após a administração a longo prazo.

Quadro 4. Resultados observados através da administração de alguns xenobióticos em modelos experimentais da doença de Parkinson.

Xenobióticos	Perda de neurônios na SNpc	Perda de DA estriatal	Perda de neurônios dopaminérgicos	Presença de corpos de Lewy	Sinais motores
MPTP	Perda severa	Perda severa	Estriado e SNpc	Não	Redução da locomoção e bradicinesia
Paraquat	Perda moderada	Perda severa	SNpc	Sim	Redução da locomoção
Rotenona	Perda moderada	Perda severa	Estriado e SNpc	Sim	Redução da locomoção
Manebe	Perda moderada	Perda severa	SNpc	Sim	Redução da locomoção

Fonte: BLESA; PRZEDBORSKI, 2014; CICCETTI; DROUIN-OUELLET; GROSS, 2009; DAUER; PRZEDBORSKI, 2003

Entre os agrotóxicos relatados, a rotenona tem sido relacionada com a DP, devido ao seu mecanismo toxicológico descrito anteriormente (inibição sistêmica do complexo I mitocondrial), pois propicia a formação de superóxido que desencadeia a apoptose celular (DELGADO, 2006). Já o manebe e o paraquat produzem degeneração nigroestriatal quando utilizados em associação, o que potencializa o efeito neurotóxico (ZHANG et al., 2003; MANNING-BOG et al., 2002; MARTINS, 2013).

Kamel e colaboradores (2007) encontraram evidências importantes em seu estudo, também realizado nos EUA, sobre a associação positiva da exposição aos agrotóxicos e o risco para o desenvolvimento da DP, bem como identificaram quais destes produtos estão efetivamente associados. No quadro 5 constam algumas características selecionadas dos estudos pesquisados que indicam uma relação positiva entre a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento da DP.

Quadro 5. Sumário dos estudos que investigaram a relação entre a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento da doença de Parkinson.

Tipo de estudo	Local do estudo	Resultados	Referências
Experimental	EUA	A neurotransmissão dopaminérgica foi afetada pelos piretróides e o organofosforados, porém o parkinsonismo não foi observado. As alterações comportamentais nos animais foram observadas com as doses máximas destes compostos, o que pode contribuir para a neurotoxicidade apresentada.	KAREN et al., 2001
Experimental	EUA	O paraquat aumentou a concentração de α -sinucleína no corpo estriado e substância negra (in vitro e in vivo).	MANNING-BOG et al., 2002
Cóorte	EUA	Entre os casos prevalentes da DP houve associação com o dieldrin, o manebe, o paraquat e a rotenona, e nos casos incidentes com o manebe, o mancozebe e o paraquat.	KAMEL et al., 2007
Caso-controlle	EUA	Foi detectado no cérebro post-mortem de pacientes com a DP níveis mais elevados do dieldrin em relação ao cérebro dos indivíduos controle.	HANCOCK et al., 2008
Caso-controlle	França	A maior incidência de casos da DP ocorreu em homens mais velhos, após exposição a longo prazo aos organoclorados.	ELBAZ et al., 2009
Caso-controlle	EUA	Fortes evidências foram observadas, o estudo relatou associação entre a DP e a exposição à rotenona. A DP desenvolveu-se 2,5 vezes mais em pessoas que relataram a utilização em comparação aos que não utilizaram.	TANNER et al., 2011

Além dos agrotóxicos já citados, alguns estudos relataram a relação com outros ativos. Wang e colaboradores (2011) relataram que o ditiocarbamato ziram também foi relacionado ao aumento no risco do desenvolvimento da DP, em seu estudo com a população do vale central da Califórnia, em que foram avaliados 362 pacientes parkinsonianos e 341 indivíduos controles. Esses indivíduos foram estudados quanto à exposição ao ziram, ao paraquat e ao manebe, sendo ainda diferenciada a exposição entre ambiental ou ocupacional. Os resultados deste estudo indicaram que a exposição tanto ambiental quanto ocupacional levou a um aumento na razão de chances para DP, e esse parâmetro foi potencializado quando os indivíduos foram expostos a 2 ou 3 desses ativos em associação.

Na amostra do estudo de Hancock e colaboradores (2008), dentre os agrotóxicos utilizados dez eram organoclorados, entre estes o clordano foi um dos mais empregados, outros oito agrotóxicos pertenciam à classe dos organofosforados e entre estes o clorpirifós, o diazinon e o malation foram os mais comuns. Os autores observaram uma associação positiva entre o uso de herbicidas e inseticidas e o desenvolvimento da DP. Porém, a associação mais forte ocorreu com o uso de inseticidas, e, entre estes, os organoclorados e os organofosforados mostraram um aumento significativo para o risco de desenvolvimento da doença. E como já citado foi detectado no cérebro post-mortem de pacientes com a DP concentrações mais elevadas do dieldrin (organoclorado) em relação aos indivíduos controle.

Os organoclorados danificam vários componentes do sistema dopaminérgico, são altamente tóxicos em concentrações elevadas, por serem muito lipofílicos permanecem por longos períodos no meio ambiente ocasionando bioacumulação (HATCHER; PENNEL; MILLER, 2008). Além disso, devido a sua elevada lipossolubilidade, são absorvidos rapidamente e armazenados no tecido adiposo. Podem atravessar a barreira hematoencefálica e permanecer nos tecidos cerebrais, pois como apresentam tempos de meia-vida elevados são de difícil eliminação (KANTHASAMY et al., 2005).

Em sua revisão, Hatcher e colaboradores (2008) também descrevem que dos compostos discutidos, rotenona, paraquat e manebe são os que mais reproduzem as características da DP em modelos animais. Por outro lado, os organofosforados e os piretróides, apesar de serem extremamente neurotóxicos, não apresentaram uma relação clara com a incidência da DP, provavelmente devido apresentarem uma meia-vida curta e não serem capazes de danificar os neurônios dopaminérgicos.

Entretanto, outros estudos relacionam o surgimento de alterações neurocomportamentais em trabalhadores expostos ao organofosforado malation, uma vez que um dos seus mecanismos toxicológicos ocasiona a formação de radicais livres que causam dano oxidativo (DELGADO, 2006; ABDOLLAHI et al., 2004 apud JOHN et al., 2001) e aumento de dano oxidativo foi detectado em tecidos pós-morte de pacientes com a DP (HALLIWELL, 2001).

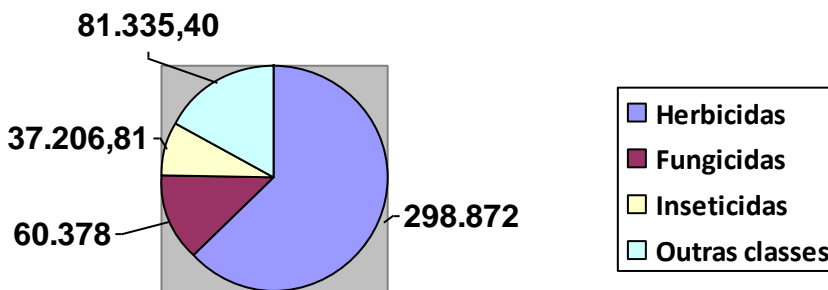
Portanto, como descrito anteriormente, a maioria dos estudos encontrados na literatura relatam associação positiva entre a DP e a exposição ao paraquat, a rotenona e o manebe. Estudos que avaliam a neurotoxicidade e/ou associação da DP e os piretróides, organofosforados e organoclorados são escassos e controversos, e deveriam ser estudados com mais frequência para obtenção de resultados significativos.

5.4 Dados brasileiros: classes/grupos de agrotóxicos mais utilizados nas regiões brasileiras e a relação com a doença de Parkinson

Uma pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais (IBAMA) entre os anos de 2009 a 2012 revelou que os estados brasileiros de São Paulo, Minas Gerais, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Bahia e Maranhão são os que mais comercializaram produtos agrotóxicos e afins. As vendas anuais destes produtos no Brasil entre os anos de 2000 e 2012 tiveram um crescimento de 194,09%, chegando 477.792,44 toneladas de ingredientes ativos comercializados em 2012.

As classes de agrotóxicos mais comercializados são mostradas na figura 10. Dentre os grupos químicos, o glifosato esteve sempre em primeiro lugar nos levantamentos anuais e representou mais de 30% das vendas nacionais (186.483,39 toneladas), seguido por: óleo mineral, 2,4-D, atrazina, óleo vegetal, acefato enxofre, diurom, carbendazim e mancozebe, respectivamente (IBAMA, 2013).

Figura 10. Quantidade em toneladas, das classes de agrotóxicos comercializadas no Brasil em 2012.



Fonte: IBAMA, 2013.

Em diversos países como Estados Unidos, Índia, China, Canadá e alguns países europeus alguns agrotóxicos que tiveram sua toxicidade comprovada já foram proibidos de serem comercializados. Porém continuam a ser utilizados no Brasil, como é o caso do paraquat, da abamectina, do acefato, do carbofurano, do fosmete, do lactofem, e do tiram (HORII, 2015; CARNEIRO et al., 2015). Entre os mais utilizados no Brasil, 22 são proibidos na Europa mesmo existindo diversas evidências da sua elevada toxicidade aos seres humanos (CARNEIRO et al., 2015; ESPINDOLA, 2011). Como por exemplo, os organoclorados que foram bastante utilizados na antiguidade, mas foram proibidos em diversos países, entretanto o uso ainda é liberado no Brasil e limitado pela Portaria n.º 329, de 02 de setembro de 1985.

Segundo esta portaria está liberado o uso de organoclorados em algumas situações como segue: iscas formicidas à base de aldrim e dodecacloro; uso de cupinicidas à base de aldrin para o emprego em florestamento e reflorestamento; uso dos referidos produtos quando aplicados pelos órgãos públicos competentes (em campanhas de saúde pública de combate a vetores de agentes etiológicos de moléstias e o uso emergencial na agricultura, a critério da Secretaria Nacional de Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura) (BRASIL, 1985).

Desde 2006 há procedimentos para a reavaliação toxicológica de ativos de agrotóxicos registrados com suspeitas de alteração dos riscos à saúde humana. Durante a reavaliação a ANVISA verifica se o mesmo se enquadra nas características proibitivas de registro relacionadas à saúde humana, que são definidas pela Lei 7.802/89 e o Decreto 4.074/02. Estas legislações definem as características proibitivas de registro de agrotóxicos no Brasil e determinam que os ativos de agrotóxicos poderão ter seus registros cancelados quando se enquadrarem em determinadas condições relacionadas à saúde humana, quais sejam: quando não possuírem antídoto ou tratamento eficaz no Brasil; se forem considerados teratogênicos, carcinogênicos ou mutagênicos; se provocarem distúrbios hormonais e danos ao aparelho reprodutor ou se forem mais perigosos para o homem do que demonstrado em testes com animais de laboratório (ANVISA, 2016).

Dos mais de 400 princípios ativos comercializados no Brasil até o momento apenas 14 foram reavaliados. Destes, 4 foram mantidos com restrições no registro (paraquat, acefato, fosmete e lactofem) e poderão ser aplicados em determinadas situações (emergência, casos de saúde pública, entre outras) e alguns tipos de culturas. E 10 foram proibidos (cixexatina, endossulfam, forato, lindano, metamidofós, monocrotofós, parationa metílica, pentaclorofenol, procloraz, triclorfom). Atualmente, há cinco reavaliações toxicológicas em andamento, dos seguintes ativos: 2,4-D, abamectina, carbofurano, glifosato e tiram (ANVISA, 2017).

Recentemente a ANVISA publicou que a reavaliação do paraquat foi finalizada e foi deliberado pelo banimento do mesmo após três anos de prazo para transcrição. Portanto, o paraquat ainda poderá ser utilizado, entretanto com algumas restrições (ANVISA, 2017). Além disso, consta ainda no relatório que tratou da reavaliação toxicológica do ingrediente ativo paraquat que há um peso de evidência forte em estudos em animais e epidemiológicos indicando que o paraquat está associado ao desencadeamento da DP em humanos. E a reavaliação concluiu que o paraquat pode se revelar mais perigoso para os seres humanos do que os testes com animais de laboratório podem demonstrar (ANVISA, 2017).

No Brasil há poucos estudos relacionados à saúde do trabalhador rural e o uso de agrotóxicos, embora seja frequente a morbidade entre os agricultores (TAVELLA et al., 2011). A maioria dos casos de intoxicações por agrotóxicos ocorre em trabalhadores rurais. As informações sobre a mortalidade ou morbidade relacionadas às intoxicações ocupacionais por agrotóxicos são escassas, como também são muito raros os estudos que relatam os fatores associados às intoxicações ocupacionais (SANTANA et al., 2013).

O uso de agrotóxicos é extensivo no Brasil, como também são elevados os casos de intoxicações e óbitos ocorridos anualmente. Segundo dados do SINITOX entre os anos de 1999 e 2013 (Tabela 4), 78.571 casos no Brasil de intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola foram notificados, aproximadamente 5.238 casos por ano, e do total 20.776 causadas devido à exposição ocupacional. Com relação ao número de óbitos, a intoxicação por agrotóxicos causou o maior número de óbitos entre todos os agentes tóxicos utilizados entre 1999 e 2013 com um total de 2406 mortes e uma média de 160 mortes por ano.

Tabela 4. Casos de intoxicação humana por agrotóxicos de uso agrícola e óbitos registrados no Brasil.

Ano	Intoxicação total	Intoxicação ocupacional	Óbitos totais	Óbitos ocupacionais
1999	4674	1499	154	02
2000	5127	1328	141	01
2001	5384	1370	157	10
2002	5717	1792	150	08
2003	6072	1750	182	02
2004	6103	1763	164	08
2005	6249	1790	202	05
2006	6346	1927	190	04
2007	6260	1564	209	02
2008	4334	994	159	04
2009	5204	1158	171	03
2010	5463	1308	195	03
2011	5075	1147	129	02
2012	4656	1172	128	02
2013	1907	214	75	03
Total	78.571	20.776	2.406	59

Fonte: SINITOX

Considerando os diferentes cultivos entre as regiões brasileiras, existem algumas diferenças entre as classes e grupos químicos de agrotóxicos utilizados (DA SILVA et al., 2013). No quadro 6 estão descritas as classes e/ou grupos químicos dos agrotóxicos mais utilizados em diferentes regiões do Brasil.

Quadro 6. Classes e/ou grupos químicos de agrotóxicos utilizados relatados por estudos entre as diferentes regiões brasileiras.

Região/município	Metodologia do estudo	Classe/grupo químico
Sul/Curitiba, SC	Levantamento dos principais agrotóxicos utilizados na cultura de alho. Pergunta direta (local de venda, agropecuárias e cooperativas).	Mais relatados: organofosforados (23%), carbamatos (23%), piretróides (16%), e hidróxido de cobre (10%), os demais grupos (28%) corresponderam ao restante dos utilizados. Do total, 42% são extremamente e altamente tóxicos (ALMEIDA; BAGGIO, 2008).
Sudeste/Nova Friburgo, RJ	Estudo transversal com uma amostra representativa de 102 agricultores.	Citadas 58 diferentes ativas de todas as classes de agrotóxicos. Os mais utilizados foram: metamidofós; mancozebe e paraquat (ARAÚJO et al., 2007).
Centro-Oeste/Culturama, MS	Questionário com grupos focais de agricultores.	O metamidofós foi o mais utilizado (90% dos agricultores) (RECENA; CALDAS, 2008).
Nordeste, Russas, CE	Estudo transversal (entrevistas), para caracterizar o uso de agrotóxicos na cultura de feijão e milho.	Os 30 entrevistados relataram o emprego de 6 grupos químicos. A parationa metílica foi o mais relatado, seguido por: monocrotofós; cipermetrina; sulfona fluoralifática; malation e endossulfan (CASTRO; FERREIRA; MATTOS, 2011).

Nordeste, Ipanguaçu, RN	Estudo de caso na região que cultiva banana por meio de entrevista com produtores, observação e aplicação de formulário.	Dos tipos de agrotóxicos liberados para cultivo da banana, 60,47% foram herbicidas (paraquat e glifosato), 34,88% fungicidas (propriconazol, tebuconazol, difenoconazol, tiofanato-metílico, azoxistrobina, epoxiconozol, piraclostrobina e 4,65% inseticidas (carbofurano), destes 54,54% são altamente e extremamente tóxicos (ROCHA; OLIVEIRA, 2014).
-------------------------	--	--

Um estudo brasileiro do tipo transversal conduzido por Da Silva e colaboradores (2008) determinou que do total da amostra avaliada (226 idosos acima de 60 anos de idade residentes das zonas urbana e rural do município de Cachoeira do Sul/RS), 35,8% relataram utilizar agrotóxicos. Entre estes, o grupo químico mais utilizado foi dos organofosforados (38,3%), e do total da amostra 5,3% relatou ter a DP, sendo associada positivamente devido à exposição a agrotóxicos, estando este valor muito acima da prevalência mundial de 1% de casos da DP em indivíduos desta faixa etária. Estes resultados corroboram com os dados da literatura, pois observou-se incidência significativa de casos da DP em indivíduos expostos a agrotóxicos (DA SILVA et al., 2008).

Um outro estudo brasileiro do tipo transversal no mesmo município de Cachoeira do Sul/RS também conduzido por Da Silva e colaboradores (2013) foi realizado com 229 idosos acima de 60 anos de idade residentes das zonas urbana e rural. A utilização de agrotóxicos foi relatada por 35,8% do total da amostra e o grupo químico mais utilizado foi também os organofosforados (37,8%). Do total da amostra 9,9% (residentes na zona urbana) relataram ter a DP, não houve relato de casos da doença entre os residentes da zona rural. Este estudo, porém, não relatou associação positiva entre a DP e a exposição aos agrotóxicos.

Através da busca na literatura brasileira o estudo de DA SILVA et al. (2008), foi o único estudo de campo realizado com a população brasileira encontrado, que demonstrou o grupo químico de agrotóxico que é efetivamente utilizado no Brasil, e ainda evidenciou associação positiva entre a DP e a exposição aos agrotóxicos. Desta forma, sugere-se que outros estudos sejam realizados para verificar tais evidências na população brasileira. Pois, a maioria dos estudos brasileiros de exposição aos agrotóxicos tem sido incapaz de implicar agrotóxicos específicos e risco para DP.

Observa-se que os agrotóxicos são utilizados a fim de controlar as ervas daninhas e o ataque de pragas (insetos, larvas, fungos, bactérias, roedores, entre outros) nos produtos da agricultura que servem de base para nossa alimentação, entretanto muitas vezes não se leva em conta os graves danos a saúde que estes podem propiciar. Os resultados aqui apresentados demonstraram que o uso de agrotóxicos é diverso e extensivo e podem promover risco para toda a população exposta, como por exemplo, a que reside próximo aos locais de cultivo, os que ingerem água contaminada, mas principalmente os trabalhadores que manipulam estes produtos, pois o contato é alto e frequente.

6 CONCLUSÃO

A DP é uma doença neurodegenerativa associada a diversos fatores de risco, dos quais se destacam os fatores genéticos, o envelhecimento e a exposição a xenobióticos, entre estes determinados agrotóxicos, principalmente o paraquat, a rotenona e o manebe. Observou-se com os resultados encontrados por meio desta revisão que os agrotóxicos são largamente utilizados no Brasil e que muitos dos compostos utilizados em nosso país já foram proibidos em outros países devido a elevada toxicidade a saúde humana, e por serem relacionados à ocorrência de altas taxas de morbi/mortalidade ocasionadas pela exposição aguda e/ou crônica. Como também a propensão por causar doenças neurodegenerativas, entre estas a DP.

Há uma complexidade muito elevada ao se investigar o desenvolvimento da DP relacionado com a exposição crônica aos agrotóxicos, pois, são escassos os dados encontrados na literatura, relacionados a estes fatores, principalmente com relação à DP. Os dados de intoxicação divulgados por agrotóxicos nos sistemas SINAN e SINITOX, são relacionados somente aos casos de intoxicação aguda, assim propõe-se que deveria ser feita a inclusão de dados com relação às doenças desenvolvidas pela exposição crônica aos agrotóxicos.

Os estudos revisados indicam que os agrotóxicos podem afetar a saúde humana, por meio de uma variedade de mecanismos toxicológicos (inibição do complexo mitocondrial, indução do estresse oxidativo, disfunção do sistema ubiquitina-proteassoma, aumento da expressão α -sinucleína, apoptose neuronal) que induzem a morte de neurônios dopaminérgicos na substância negra, sendo estes mecanismos toxicológicos sobre os neurônios dopaminérgicos ligados na patogênese da DP.

Existem resultados experimentais que fortalecem a hipótese da vetorização olfatória no desenvolvimento da DP. Isso evidencia a necessidade de realização de novos estudos dessa natureza. Tendo em vista que a utilização indiscriminada de agrotóxicos é caracterizada como um problema de saúde pública e, além disso, há evidências que comprovam que o uso crônico e frequente está relacionado ao desenvolvimento da DP.

7 LIMITAÇÕES DA PESQUISA

Para a realização da pesquisa foram encontradas algumas limitações, como segue abaixo:

- Não existem dados em sistemas oficiais referentes à exposição e intoxicação crônica por agrotóxicos, para a definição dos números precisos de casos da DP associada à exposição aos agrotóxicos, como também para relacionar quais os ativos são associados.
- Os dados referentes a utilização e intoxicação por agrotóxicos nos sistemas brasileiros estão desatualizados.
- No SINITOX os últimos dados divulgados são de 2013. Além disso, os casos de intoxicação não são diferenciados conforme o tipo de ativo, grupo químico ou classe. Somente é feita a diferenciação entre agrotóxicos de uso geral, de uso agrícola, de uso doméstico e raticidas.
- Os dados do SINAN não são acessíveis ao público.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. G. M.; BAGGIO, L. H. Enzimas hepáticas e acetilcolinesterase como biomarcadores de efeito dos agrotóxicos utilizados na cultura do *Allium sativum*. **Revista Biociências**, 14(2): 117-126, 2008.

ANVISA. Regularização de Produtos –Agrotóxicos. Reavaliação de Agrotóxicos, 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/reavaliacao-de-agrotoxicos>>. Acesso em: 23 de fevereiro de 2017.

ANVISA. **Regularização de Produtos –Agrotóxicos. Finalização da reavaliação toxicológica do paraquat, 2017. Disponível em:** <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-finaliza-reavaliacao-toxicologica-do-paraquate/219201?p_p_auth=RcDSUAoD&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3DRcDSUAoD%26p_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-4%26p_p_col_count%3D4>. Acesso em: 20 de setembro de 2017.

ARAÚJO, A. J. DE; LIMA, J. S. DE; MOREIRA, J.C.; JACOB, S. C.; SOARES, M. O.; MONTEIRO, M. C. M.; DO AMARAL, A. M.; KUBOTA, A.; MEYER, A.; COSENZA, C. A. N.; NEVES, C. DAS.; MARKOWITZ, S. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. **Ciência & Saúde Coletiva**, 12(1): 115-130, 2007.

ASCHERIO, A.; CHEN, H.; WEISSKOPF, M. G.; O'REILLY, E.; MCCULLOUGH, M.L.; CALLE, E. E.; SCHWARZSCHILD, M. A.; THUN, M. J. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. **Ann Neurol**, 60(2):197-203, 2006.

AZEVEDO, D. C. F.; ANTUNES, L. V. L.; ANDRADE, L. O.; SOUZA, R. M. Agrotóxicos e impactos ambientais na agricultura familiar: A viabilidade de medidas mitigadoras. **III Simpósio de Mudanças**

Climáticas e Desertificação: Experiências para Mitigação e Adaptação, Juazeiro, BA, 2011.

BALTAZAR, M. T.; DINIS-OLIVEIRA, R. J.; BASTOS, M. L.; TSATSAKIS, A. M.; DUARTE, J. A.; CARVALHO, F. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases - A mechanistic approach. **Toxicology Letters**, 230(2): 85–103, 2014.

BEAL, M. F. Experimental models of Parkinson's disease. **Nat Rev Neurosci**, (2)5: 325-34, 2001.

BETARBET, R.; SHERER, T. B.; MACKENZIE, G.; GARCIA-OSUNA, M.; PANOV, A. V.; GREENAMYRE, J. T. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. **Nature Neuroscience**, 3(12): 1301-1306, 2000.

BHIDE, N.; LINDENBACH, D.; SURRENA, M. A.; GOLDENBERG, A. A.; BISHOP, C.; BERGER, S. P.; PAQUETTE, M. A. The effects of BMY-14802 against L-DOPA- and dopamine agonist-induced dyskinesia in the hemiparkinsonian rat. **Psychopharmacology**, 227(3): 533-44, 2013.

BLESA, J.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. **Front Neuroanat**, 8 (155): 1-12, 2014.

BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; BRATZKE, H.; HAMM-CLEMENT, J.; SANDMANNKEIL, D.; RUB, U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). **Journal of Neurology**, 249(3):1-5, 2002.

BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RUB, U.; DE VOS, R. A.; JANSEN STEUR, E. N.; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, (24)2:197–211, 2003.

BRAIBANTE, M. E. F.; ZAPPE, J. A. **A Química dos Agrotóxicos**, 34(1):10-15, 2012.

BRASIL. Ministério da Agricultura. **Portaria Nº 329, de 2 de setembro de 1985**. Proíbe, em todo o território nacional, a comercialização, o uso e a distribuição dos produtos agrotóxicos organoclorados, destinados à agropecuária dentre outros. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 1985.

BRASIL. **Decreto Nº 4.074, de 4 de Janeiro de 2002**. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. **Protocolo de Atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos a agrotóxicos**. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. **Portaria nº 228, de 10 de maio de 2010**. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 2010.

BROWN, C. R.; LOCKWOOD, A. H.; SONAWANE, B.R. Neurodegenerative Diseases: An Overview of Environmental Risk Factors. **Environ Health Perspect**, 113(9): 1250–1256, 2005.

BROWN, T. P.; RUMSBY, P. C.; CAPLETON, A. C.; RUSHTON, L.; LEVY, L. S. Pesticides and Parkinson's Disease—Is There a Link? **Environ Health Perspect**, 114(2): 156–164, 2006.

CARNEIRO, F. F.; RIGOTTO, R. M.; AUGUSTO, L. G. S.; FRIEDRICH, K.; BURIGO, A. C. **Dossiê ABRASCO: Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CASSAL, V. B.; AZEVEDO, L. F.; FERREIRA, R. P.; DA SILVA, D. G.; SIMÃO, R. S. Agrotóxicos: uma revisão de suas consequências para a saúde pública. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental. REGET**, 18(1):437-445, 2014.

CASTRO, M. G. G. M.; FERREIRA, A. P.; MATTOS, I. E. Uso de agrotóxicos em assentamentos de reforma agrária no Município de Russas (Ceará, Brasil): um estudo de caso, **Epidemiol. Serv. Saúde**, 20(2):245-254, 2011.

CASTRO, A. A. Estratégias de neuroproteção em modelos animais da Doença de Parkinson: avaliação bioquímica e comportamental. **In: Tese de Doutorado do Programa de Pós- Graduação em Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas.** Florianópolis, SC, 2013.

CHAVES, T. V. S. Estudo das alterações hematológicas, bioquímicas e genotóxicas, induzidas por agrotóxicos em agricultores do estado do Piauí. **In: Tese de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Farmacologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceara,** Fortaleza, CE, 2011.

CHIN-CHAN, M.; NAVARRO-YEPES, J.; QUINTANILLA-VEGA, B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. **Front Cell Neurosci,** 9(124):1-22, 2015.

CICCHETTI, F.; DROUIN-OUELLET, J.; GROSS, R. E. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? **Trends in Pharmacological Sciences,** 30(9): 475-483, 2009.

DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's Disease: Review Mechanisms and Models. **Neuron,** 39(6): 889-90, 2003.

DA SILVA, E. F. Impacto da utilização de agrotóxicos sobre a saúde dos idosos em Cachoeira do Sul/RS: um estudo transversal. **In: Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Ambiente e Desenvolvimento do Centro Universitário UNIVATES,** Lajeado, RS, 2008.

DA SILVA, E. F.; PANIZ, V. M. V.; LASTE, G.; TORRES, I. L. S. Prevalência de morbidades e sintomas em idosos: um estudo comparativo entre zonas rural e urbana. **Ciência & Saúde Coletiva,** 18(4):1029-1040, 2013.

DELGADO, E. H. B. Disfunção respiratória mitocondrial e estresse oxidativo após exposição crônica ao malation. **In: Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais da Universidade do Extremo Sul Catarinense,** Criciúma, SC, 2006.

DI MONTE, D. A. The role of environmental agents in Parkinson's disease. **Clinical Neuroscience Research**, 1(6): 419–426, 2001.

DI MONTE, D. A.; LAVASANI, M.; MANNING-BOG, A. B. Environmental Factors in Parkinson's Disease, **NeuroToxicology**, 23(4): 487–502, 2002.

DORSEY, E.R; CONSTANTINESCU, R; THOMPSON, J.P; BIGLAN, K.M; HOLLOWAY, R.G; KIEBURTZ, K; MARSHALL, F.J; RAVINA, B.M; SCHIFITTO, G; SIDEROWF, A; TANNER, C.M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**, 68(5):384-6, 2007.

DOTY, R.L.; DEEMS, D.A.; STELLAR, S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. **Neurology**, 38:1237–1244, 1988.

DOTY, R. L. The Olfactory Vector Hypothesis of Neurodegenerative Disease: Is It Viable? **Ann Neurol**,63(1):7–15, 2008.

DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. **Nat Rev Neurol**, 8(6):329-339, 2012.

ELBAZ, A.; TRANCHANT, C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, 262(1): 37–44, 2007.

ELBAZ, A.; CLAVEL, J.; RATHOUZ, P. J.; MOISAN, F.; GALANAUD, J. P.; DELEMOTTE, B.; ALPÉROVITCH, A.; TZOURIO, C. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. **Annals of Neurology**, 66(4):494–504, 2009.

ELBAZ A, MOISAN F. The scientific bases to consider Parkinson's disease an occupational disease in agriculture professionals exposed to pesticides in France. **J Epidemiol and Community Health**, 0(0):1 -3, 2015.

EMERIT,J; EDEAS, M; BRICAIRE, F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. **Biomed Pharmacother**, 58(1):39-46, 2004.

ESPINDOLA, E. A. Análise da percepção de risco do uso de agrotóxicos em áreas rurais: Um estudo junto aos agricultores no município de Bom Repouso (MG). **In: Tese de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Engenharia Ambiental da Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo (USP)**, São Carlos, SP, 2011.

FERNANDEZ, H. H. Updates in the medical management of Parkinson disease. **Cleve Clin J Med**, 79(1): 28-35, 2012.

FERRAZ, H. B. Tratamento da Doença de Parkinson. **Rev. Neurociências**, 7(1): 06-12, 1999.

GIRALDEZ-PEREZ, R. M.; ANTOLÍN-VALLESPÍN, M.; MUÑOZ, M. D.; SÁNCHEZ-CAPELO, A. Models of α -synuclein aggregation in Parkinson's disease. **Acta Neuropathologica Communications**, 2(176): 1-17, 2014.

GIROUX, M. L. Parkinson disease: managing a complex, progressive disease at all stages. **Cleve Clin J Med**, 74 (5), p. 313-4, 317-8, 320-2 passim, May 2007.

GONÇALVES, L. H. T.; ALVAREZ, A. M.; ARRUDA, M. C. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivencias. **Acta Paul Enferm**, 20(1): 62-68, 2007.

GONÇALVES, G. M. Agrotóxicos, saúde e ambiente na etnia Xukuru do Ororubá – Pernambuco. **In: Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Ageu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz**, Recife, PE, 2008.

GROVER, S.; SOMAIYA, M.; KUMAR, S.; AVASTHI, A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. **J Neurosci Rural Pract**, 6(1): 65–76, 2015.

HALLIWELL, B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. **Drugs Aging**, 18(9):685-716, 2001.

HANCOCK, D. B.; MARTIN, E. R.; MAYHEW, G. M.; STAJICH, J. M.; JEWETT, R.; STACY, M. A.; SCOTT, B. L.; VANCE, J. M.;

SCOTT, W. K. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: A family-based case-control study. **BMC Neurol**, 8(6):1-12, 2008.

HATCHER, J. M.; PENNEL, K. D.; MILLER, G. W. Parkinson's disease and pesticides: A toxicological perspective. **Trends in Pharmacological Sciences**, 29 (6): 322-329, 2008.

HORII, A. K. D. Contradições do capitalismo no campo: O uso de agrotóxicos e os desafios à saúde humana. **Ciência Geográfica**, 11(1): 190-201, 2015.

IBAMA. Ministério do Meio Ambiente. **Boletim de Comercialização de Agrotóxicos e Afins. Histórico das Vendas – 2000 a 2012**, 2013.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Vigilância do câncer relacionado ao trabalho e ao ambiente**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2ª ed., Rio de Janeiro: 2010.

IVO, J. C. Alterações comportamentais e de músculo esquelético em modelo experimental da doença de Parkinson: efeito do treinamento em esteira. **In: Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte, MG, 2014.

JIN, H; KANTHASAMY, A; GHOSH, A; ANANTHARAM, V; KALYANARAMAN, B; KANTHASAMY, A.G. Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of Parkinson's disease: preclinical and clinical outcomes. **Biochim Biophys Acta**, 1842(8):1282-94, 2014.

JOHN, S., KALE, M., RITHORE, N., BHATNAGAR, D. Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. **J Nutr Biochem**, 12(9): 500-504, 2001.

KIM, G. H.; KIM, J. E.; RHIE, S. J.; YOON, S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. **Experimental neurobiology**, 24(4):325-40, 2015.

KAMEL, F.; TANNER, C.; UMBACH, D.; HOPPIN, J.; ALAVANJA, M.; BLAIR, A.; COMYNS, K.; GOLDMAN, S.; KORELL, M.; LANGSTON, J.; ROSS, G.; SANDLER, D. Pesticide Exposure and

Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study. **Am. J. Epidemiol**, 165(4):364-374, 2007.

KANTHASAMY, A. G.; KITAZAWA, M.; KANTHASAMY, A.; ANANTHARAM, V. Dieldrin-Induced Neurotoxicity: Relevance to Parkinson's Disease Pathogenesis. **Neurotoxicol**, 26(4):701-19, 2005.

KAREN, D. J.; LI, W.; HARP, P. R.; GILLETTE, J. S., BLOOMQUIS, J. R. Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos. **Neurotoxicology**, 22(6):811-817, 2001.

LAI, B. C. L.; MARION, S. A.; TESCHKE, K.; TSUI, J. K. C. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, 8: 297-309, 2002.

LANGSTON, J. W.; BALLARD, P.; TETRUD, J. W.; IRWIN, I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**, 219(4587):979-80, 1983.

LIEW, Z.; WANG, A.; BRONSTEIN, J.; RITZ, B. Job Exposure Matrix (JEM) derived estimates of life-time occupational pesticide exposure and the risk of Parkinson's Disease. **Arch Environ Occup Health**, 69(4): 241-251, 2014.

LIMA, R. S.; NUNES, G. S.; NOGUER, T.; MARTY, J. L. Biossensor enzimático para detecção de fungicidas ditiocarbamatos. Estudo cinético da enzima aldeído desidrogenase e otimização do biossensor. **Química Nova**, 30(1): 9-17, 2007.

LONDRES, F. **Agrotóxicos no Brasil: Um guia para ação em defesa da vida**. Rio de Janeiro: AS-PTA – Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa, 1ªed. 190 p., 2011.

MAELE-FABRY, G.V.; HOET, P; VILAIN, F.; LISON, D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Environment International**, 46:30-43, 2012.

MAGALHÃES, A. F. A. Avaliação Clínico-Ocupacional de Trabalhadores assistidos no Ambulatório de Toxicologia Ocupacional - Brasília. In: **Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-**

graduação de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, DF. 2005.

MANNING-BOG, A. B.; MC CORMACH, A. L.; LI, J.; UVERSKY, V. N.; FINK, A. L.; DI MONTE, D. A. The herbicide Paraquat causes up-regulation and aggregation of B1-synuclein in Mice. **Journal of Biological**, 277(3):1641-1644, 2002.

MARTINS, T. Herbicida Paraquat: conceitos, modo de ação e doenças relacionadas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, 34(2):175-186, 2013.

MASCARENHA, T. K. S. F.; PESSOA, Y. S. R. Q. Aspectos que potencializam a contaminação do trabalhador rural com agrotóxicos: uma revisão integrativa. **Trabalho & Educação**, 22 (2):87-103, 2013.

MAYEUX, R. Epidemiology of neurodegeneration. **Annu Rev Neurosci**, 26:81-104, 2003.

MOISAN, F.; GOURLET, V.; MAZURIE, J. L.; DUPUPET, J. L.; HOUSSINOT, J.; GOLDBERG, M.; IMBERNON, E.; TZOURIO, C.; ELBAZ, A. Prediction Model of Parkinson's Disease Based on Antiparkinsonian Drug Claims **Am. J. Epidemiol**, 174 (3):354-363, 2011.

MOISAN, F.; SPINOSI, J.; DELABRE, L.; GOURLET, V.; MAZURIE, J. L.; BÉNATRU, I.; GOLDBERG, M.; WEISSKOPF, M. G.; IMBERNON, E.; TZOURIO, C.; ELBAZ, A. Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France. **Environ Health Perspect**, 123(11):1123-9, 2015.

MORATO, G. S.; LEMOS, T.; TAKAHASHI, R. N. Acute exposure to maneb alters some behavioral functions in the mouse. **Neurotoxicol Teratol**, 11(5):421-425, 1989.

MORETTO, A.; COLOSIO, C. Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: The example of Parkinson's disease. **NeuroToxicology**, 32(4): 383-391, 2011.

NEGGA, R.; STUART, J. A.; MACHEN, M. L.; SALVA, J.; LIZEK, A. J.; RICHARDSON, S. J.; OSBORNE, A. S.; MIRALLAS, O.; MCVEY, K. A.; FITSANAKIS, V. A. Exposure to Glyphosate-and/or Mn/Zn-Ethylene-bis-Dithiocarbamate-Containing Pesticides Leads to Degeneration of γ -Aminobutyric Acid and Dopamine Neurons in *Caenorhabditis elegans*. **Neurotox Res**, 21(3): 281–290, 2012.

NETO, F. X. P; TARGINO, M. N; PEIXOTO, V. S; ALCÂNTARA, F. B; DE JESUS, C. C. , DE ARAÚJO, D. C; FILHO, E. F. L.M. Anormalidades sensoriais: Olfato e paladar. **Arq. Int. Otorrinolaringol**, 15(3): 350-358, 2011.

NETTER, F. H. **Atlas de Anatomia Humana**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

OPAS. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância Sanitária. Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos, 1997.

PEREIRA, D. R. S. Factores de risco da doença de Parkinson. **In: Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**. Porto, 2007.

PEREIRA, D.; GARRETT, C. Factores de risco da doença de Parkinson: Um estudo epidemiológico. **Acta Med Port**, 23(1):15-24, 2010.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente. **Rio de Janeiro: Fiocruz**, 2003.

PERES, F.; MOREIRA, J.C. Saúde e ambiente em sua relação com o consumo de agrotóxicos em um polo agrícola do estado do Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, 23(4):612-621, 2007.

PIVETTA, M. A fraqueza das células-tronco. **Pesquisa Fapesp**, 183: 18-21, 2011.

PREDIGER, R. D. S. PREJUÍZOS OLFATIVOS E COGNITIVOS EM MODELOS DA DOENÇA DE PARKINSON EM RATOS. PARTICIPAÇÃO DE MECANISMOS ADENOSINÉRGICO E DOPAMINÉRGICO. **In: Tese de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC**, 2005.

PREDIGER, R. D. S.; BATISTA, L. C.; MEDEIROS, R.; PANDOLFO, P.; FLORIO, J. C.; TAKAHASHI, R. N. The risk is in the air: Intranasal administration of MPTP to rats reproducing clinical features of Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, 202(2):391–403, 2006.

PREDIGER, R. D. S.; RIAL, D.; MEDEIROS, R.; FIGUEIREDO, C. P.; DOTY, R. L.; TAKAHASHI, R. N. Risk is in the Air. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1170:629-636, 2009.

PREDIGER, R.D.; AGUIAR, A.S. JR.; ROJAS-MAYORQUIN, A.E.; FIGUEIREDO, C.P.; MATHEUS, F.C.; GINESTET, L.; CHEVARIN, C.; BEL, E.D.; MONGEAU, R.; HAMON, M.; LANFUMEY, L.; RAISMAN-VOZARI, R. Single intranasal administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in C57BL/6 mice models early preclinical phase of Parkinson's disease. **Neurotox Res**, 17:114–129, 2010.

PREDIGER, R. D. S.; AGUIAR, A.S. J.; MOREIRA, E. L.; MATHEUS, F. C.; CASTRO, A. A.; WALZ, R.; DE BEM, A. F.; LATINI, A.; TASCA, C. I.; FARINA, M.; RAISMAN-VOZARI, R.. The intranasal administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a new rodent model to test palliative and neuroprotective agents for Parkinson's disease. **Current pharmaceutical design**, 17(5):489–507, 2011.

QUAGLIATO, L. B.; VIANA, M. A.; QUAGLIATO, E. M. A.; B.; SIMIS, S. Alterações do olfato na doença de Parkinson. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, 65(3):647-652, 2007.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. HENDERSON, G. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 7ªed., 2012.

RECENA, M. C. P.; CALDAS, E. D. Percepção de risco, atitudes e práticas no uso de agrotóxicos entre agricultores de Culturama, MS. **Rev Saúde Pública**, 42(2):294-301, 2008.

ROCHA, T. A. L. C. G.; OLIVEIRA, F. N. Segurança e Saúde do Trabalho: Vulnerabilidade e percepção de riscos relacionados ao uso de agroquímicos em um polo de fruticultura irrigada do Rio Grande do Norte. **Gest. Prod.**, 1-12, 2014.

RODRIGUES, L. S. Prejuízo olfatório associado à modulação farmacológica de receptores D2 do bulbo olfatório em modelo animal de parkinsonismo modulado pela privação de sono REM. **In: Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Paraná**, Curitiba, PR, 2014.

SASAJIMA H.; MIYAZONO, S.; NOGUCHI, T.; KASHIWAYANAGI, M. Intranasal administration of rotenone in mice attenuated olfactory functions through the lesion of dopaminergic neurons in the olfactory bulb. **NeuroToxicology**, 51: 106–115, 2015.

SANTANA, V. S.; MOURA, M. C. P.; FERREIRA, E.; NOGUEIRA, F. Mortalidade por intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos. **Rev Saúde Pública**, 47(3):598-606, 2013.

SILVA, J. M.; NOVATO-SILVA, E.; FARIA, H. P.; PINHEIRO, T. M. M. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. **Ciência & Saúde Coletiva**, 10(4): 891-903, 2005.

SINITOX. FIOCRUZ (2013). Dados de intoxicação. Disponível em: <<https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>>. Acesso em: 10 de março de 2017.

SOUZA, C. F. M; ALMEIDA, H. C. P; SOUSA, J. B; COSTA, P. H; SILVEIRA, Y. S.S; BEZERRA, J. C. L. Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. **Rev Neurocienc**, 19(4):718-723, 2011.

SOUZA, M. F. Alterações motoras, cognitivas e neuroquímicas causadas pela administração repetida da deltametrina em ratos. **In: Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe**, São Cristóvão, SE, 2015.

TANNER C, HUBBLE J, CHAN P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In Movement Disorders: Neurologic principles and Practice. Watts RL, Koller WC, editors. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 137-52.

TANNER, C. M.; KAMEL F.; ROSS, G. W.; HOPPIN, J. A.; GOLDMAN, S. M.; KORELL, M.; MARRAS, C.; BHUDHIKANOK, G. S.; KASTEN, M.; CHADE, A. R.; COMYNS, K.; RICHARDS, M.

B.; MENG, C.; PRIESTLEY, B.; FERNANDEZ, H. H.; CAMBI, F.; UMBACH, D. M.; BLAIR, A.; SANDLER, D. P.; LANGSTON, J. W. Rotenone, Paraquat, and Parkinson's disease. **Environ Health Perspect**, 119 (6):866-872, 2011.

TAVARES, L. F. F. Neuroproteção: Abordagem na Doença de Parkinson. In: **Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina**. Universidade da Beira Interior, Ciências da Saúde, Covilha, 2015.

TAVELLA, L. B.; SILVA, I. N.; FONTES, L. O.; DIAS, J. R. M.; SILVA, M. I. L. O uso de agrotóxicos na agricultura e suas consequências toxicológicas e ambientais. **Agropecuária Científica no Semi-Árido**, 07(02):06-12, 2011.

TEIVE, H. A. G. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, 13(4):201-214, 2005.

VEDOLIN, L; MARCHIORI, E.; RIEDER, C. Avaliação da Doença de Parkinson pela ressonancia magnetica. **Radiol Bras**, 37(2):83-90, 2004.

WANG, A.; COSTELLO, S.; COCKBURN, M.; ZHANG, X.; BRONSTEIN, J.; RITZ, BEATE. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides Anthony. **European Journal of Epidemiology**, 26 (7):547-555, 2011.

ZHANG, J.; FITSANAKIS, V. A.; GU, G.; JING, D.; AO, M.; AMARNATH, V.; MONTINE, T.J. Manganese ethylene-bisdithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: A link through mitochondrial dysfunction. **J Neurochem**, 84 (2): 336-46, 2003.