



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Mariane Magalhães Zanchi

**EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL DE TRABALHADORES RURAIS A
AGROTÓXICOS COMO FATOR DE RISCO PARA DEPRESSÃO:
AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, BIOQUÍMICOS E
OXIDATIVOS**

Florianópolis

2023

Mariane Magalhães Zanchi

**EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL DE TRABALHADORES RURAIS A
AGROTÓXICOS COMO FATOR DE RISCO PARA DEPRESSÃO:
AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, BIOQUÍMICOS E
OXIDATIVOS**

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutora.
Orientadora: Prof^a. Ariane Zamoner Pacheco De Souza, Dra.

Florianópolis

2023

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

Zanchi, Mariane Magalhães
EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL DE TRABALHADORES RURAIS A
AGROTÓXICOS COMO FATOR DE RISCO PARA DEPRESSÃO: AVALIAÇÃO
DE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, BIOQUÍMICOS E OXIDATIVOS /
Mariane Magalhães Zanchi ; orientadora, Ariane Zamoner
Pacheco Souza, 2023.
140 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. agrotóxicos. 3. estresse oxidativo. 4.
inflamação. I. Souza, Ariane Zamoner Pacheco. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Farmácia. III. Título.

Mariane Magalhães Zanchi

Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos como fator de risco para depressão: avaliação de parâmetros inflamatórios, bioquímicos e oxidativos

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Eduardo Monguilhott Dalmarco, Dr(a).
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Marco Aurélio Gouveia Alves, Dr(a).
Universidade de Aveiro

Prof.(a) Ana Paula da Silva Perez, Dr(a).
Universidade Federal de Jataí

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Farmácia.

Prof. Dr.(a) Thaís Cristine Marques Sincero
Coordenador(a) do Programa

Prof. Dr.(a) Ariane Zamoner Pacheco de Souza
Orientador(a)

Florianópolis, 30 de outubro de 2023.

AGRADECIMENTOS

Concluir um doutorado não é nada fácil, mas conciliar um doutorado com um emprego em um posto de saúde, há 500km de distância, e ainda em meio a uma pandemia, foi talvez o maior desafio de todos até aqui! Por isso não posso deixar de agradecer as pessoas que me ajudaram a tornar esse sonho realidade.

Em primeiro lugar agradeço a Deus pela saúde e pela vida. Depois agradeço a minha família, especialmente aos meus pais, Mauro e Marli, pela educação que recebi e por acreditarem em mim e no meu potencial. Obrigada por abrirem mão de tanta coisa, para dar estudo a mim e às minhas irmãs. Vocês são o alicerce de tudo!

Em terceiro, e não menos importante, agradeço à minha orientadora, professora Ariane Zamoner, pela dedicação ao meu trabalho, e por acreditar em mim, até mesmo quando eu duvidei. Serei eternamente grata pela oportunidade que me deste! Junto a ela, agradeço aos meus colegas de laboratório, em especial a Filomena, Katiuska, Claudia e Josi, vocês fazem parte de cada pedacinho desse trabalho! Obrigada por tornarem as coisas “mais fáceis e possíveis”. Enfim, obrigada pela família que nos tornamos!

Agradeço também as agências de fomento, como CAPES, CNPq, FAPESC e PPSUS, por acreditarem e manterem possível a pesquisa nesse país. Agradeço ao programa de Pós Graduação em Farmácia (PGFAR) e a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) por todo suporte técnico disponível, além da oportunidade de ensino por mestres incríveis que fazem parte da minha formação!

Não posso deixar de agradecer também a professora Margarete Bagatini e toda a sua equipe, que confiou e abriu as portas do seu laboratório para que essa pesquisa fosse possível, assim como todo suporte técnico oferecido pela Universidade Federal Fronteira Sul (UFFS), campus Chapecó/SC.

Obrigada! Obrigada! Obrigada!

**“Ninguém é tão sábio que não tenha algo para aprender e
nem tão tolo que não tenha algo para ensinar.”**

(Blaise Pascal)

RESUMO

O Brasil é um dos maiores produtores de alimentos do mundo e um dos maiores consumidores de agrotóxicos. Este estudo buscou elucidar os mecanismos pelos quais a exposição ocupacional a agrotóxicos pode levar ao desenvolvimento de transtornos mentais comuns, como ansiedade e depressão. Inicialmente realizou-se uma revisão sistemática, investigando se a exposição ocupacional a agrotóxicos é fator de risco para depressão, ansiedade e suicídio. Os resultados mostraram que a exposição a agrotóxicos é fator de risco para depressão e que intoxicações prévias ou múltiplas intoxicações por agrotóxicos aumentam as estimativas de risco para depressão ou outros transtornos mentais. Demonstrou-se também que as taxas de suicídio aumentam em áreas dedicadas à agricultura com consumo intensivo de agrotóxicos. Os dados sugerem que deve ser dedicada maior atenção à saúde mental do agricultor. Posteriormente, avaliou-se a saúde mental de trabalhadores rurais do Oeste Catarinense, assim como o perfil oxidativo e inflamatório. Foram selecionados trabalhadores rurais expostos ocupacionalmente a agrotóxicos para o grupo teste, e indivíduos residentes na área urbana do município de Maravilha/SC não expostos ocupacionalmente a agrotóxicos para o grupo controle. Foram coletados os dados sócio demográficos, história ocupacional e história clínica dos participantes. Como instrumento de avaliação do estado emocional foi aplicado o Inventário de Ansiedade (IDATE) e o Inventário de Beck para depressão (IDB). Parâmetros bioquímicos, inflamatórios e de dano oxidativo foram avaliados em amostras de sangue de ambos os grupos. A classe de agrotóxicos mais utilizada pelos participantes do estudo foi a dos herbicidas, com destaque para o glifosato. O grupo exposto apresentou escore maior para sintomas depressivos quando comparado ao grupo controle, além de apresentar sintomas mais graves de depressão. A exposição crônica a agrotóxicos induziu estresse oxidativo e inflamação periférica, mesmo na ausência de intoxicação aguda, e esse pode ser um dos mecanismos da neurotoxicidade induzida pelos agrotóxicos. Além da neurotoxicidade, a baixa escolaridade também parece estar associada aos sintomas depressivos em agricultores. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo de indução da neurotoxicidade dos agrotóxicos, e sua relação com transtornos mentais comuns.

Palavras-chave: agrotóxicos; depressão, ansiedade, inflamação, estado redox

ABSTRACT

Brazil is one of the largest food producers in the world and one of the largest consumers of pesticides. This study sought to elucidate the mechanisms by which occupational exposure to pesticides can lead to the development of common mental disorders, such as anxiety and depression. Initially, a systematic review was carried out, investigating whether occupational exposure to pesticides is a risk factor for depression, anxiety and suicide. The results showed that occupational exposure to pesticides is a risk factor for depression and that previous pesticide poisoning increases risk estimates for depression or other mental disorders. It has also been shown that suicide rates increase in areas dedicated to agriculture with intensive consumption of pesticides. The data suggest that more attention should be dedicated to the mental health of the farmer. Subsequently, the mental health of rural workers in western Santa Catarina was evaluated, as well as the oxidative and inflammatory profile. Rural workers occupationally exposed to pesticides were selected for the test group, and individuals residing in the urban area of the municipality of Maravilha/SC not occupationally exposed to pesticides for the control group. Sociodemographic data, occupational history and clinical history of the participants were collected. Anxiety Inventory (STAI) and Beck Depression Inventory (BDI) were used as an instrument to assess emotional state. Biochemical, inflammatory and oxidative damage parameters were evaluated in blood samples from both groups. The class of pesticides most used by study participants was herbicides, with emphasis on glyphosate. The exposed group had a higher score for depressive symptoms when compared to the control group, in addition to having more severe symptoms of depression. Chronic exposure to pesticides induced oxidative stress and peripheral inflammation, even in the absence of acute intoxication, and this may be one of the mechanisms of neurotoxicity induced by pesticides. In addition to neurotoxicity, low education also seems to be associated with depressive symptoms in farmers. However, further studies are needed to elucidate the mechanism of induction of neurotoxicity from pesticides, and its relationship with common mental disorders.

Keywords: pesticides; depression, anxiety, inflammation, redox state.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - LMR em alimentos e na água potável, no Brasil e União Europeia.....	27.
Figura 02 - Intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola (2007-2014).....	29.
Figura 03 - Estresse oxidativo e o sistema de defesa antioxidante.....	35.
Figura 04 - Seleção de artigos para revisão sistemática.....	53.
Figura 05 - Meta-análise dos estudos que avaliam exposição a agrotóxicos e depressão.....	81.
Figura 06 - Meta-análise dos estudos que avaliam exposição a agrotóxicos e suicídio.....	84.
Figura 07 - Sintomas de depressão e ansiedade.....	94.
Figura 08 – Atividade da Butilcolinesterase (BChE).....	99.
Figura 09 - Parâmetros de estresse oxidativo	100.
Figura 10 – Atividade da Glutathione-S-transferase (GST)	101.
Figura 11 - Citocinas pró-inflamatórias	102.
Figura 12 - Indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO)	103.
Figura 13 - Viabilidade celular através da redução do MTT	104.
Figura 14 - Citocinas pró-inflamatórias em células HT22	105.
Figura 15 - Indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) em células HT22	106.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 - Áreas de cultivo no Brasil.....	21.
Gráfico 02 - Venda de agrotóxicos por cultura no Brasil.....	22.
Gráfico 03 - Consumo de agrotóxicos e afins (2000-2019).....	23.
Gráfico 04 - Total de agrotóxicos registrados por ano no Brasil.....	24.
Gráfico 05 - Distribuição das amostras analisadas segundo a presença ou ausência de resíduos de agrotóxicos.....	25.
Gráfico 06 - Distribuição das amostras insatisfatórias e tipos de irregularidades encontradas.....	26.
Gráfico 07 - Prevalência global de transtornos depressivos, por idade e sexo (%).....	31.
Gráfico 08 - Prevalência de transtornos mentais comuns por região.....	32.
Gráfico 09 - Sintomas depressivos de acordo com a gravidade	95.
Gráfico 10 - Risco de suicídio	96.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Resumo dos artigos sobre exposição ocupacional a agrotóxicos e depressão/ansiedade ou outros transtornos mentais	54.
Tabela 02 - Resumo dos artigos sobre exposição ocupacional à agrotóxicos e suicídio.....	67.
Tabela 03 - Resumo dos artigos sobre intoxicação por agrotóxico ou auto envenenamento e morte.....	73.
Tabela 04 - Perfil dos indivíduos participantes do estudo.....	92.
Tabela 05 - Contagem de células com intervalo de referência.....	97.
Tabela 06 - Parâmetros bioquímicos com intervalo de referência.....	98.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15.
1.1 OBJETIVOS	18.
1.1.1 Objetivo geral	18.
1.1.2 Objetivos específicos	18.
2. REFERENCIAL TEÓRICO	19.
2.1 Marco regulatório dos agrotóxicos	19.
2.2 A comercialização de agrotóxicos no Brasil	21.
2.3 Exposição da população brasileira à resíduos de agrotóxicos	25.
2.4 Risco ocupacional de trabalhadores rurais à agrotóxicos	28.
2.5 Transtornos mentais comuns e sua prevalência mundial.....	31.
2.6 O papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da depressão	34.
2.7 O papel da inflamação na fisiopatologia da depressão	36.
2.8 Indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) e depressão	37.
3. Hipótese e divisão do estudo	39.
3.1 Estudo I.....	39.
3.2 Estudo II	39.
4. METODOLOGIA	40.
4.1 ESTUDO I	40.
4.1.1 Revisão sistemática	40.
4.1.2 Análise estatística	43.
4.2 ESTUDO II	43.
4.2.1 Casuística	43.
4.2.2 Coleta de dados	44.
4.2.3 Coleta sanguínea	44.
4.2.4 Determinação de proteínas	44.
4.2.5 Análises Bioquímicas	45.
4.2.5.1 Hemograma	45.
4.2.5.2 Creatinina	45.
4.2.5.3 Alanina aminotransferase (ALT)	45.
4.2.5.4 Aspartato aminotransferase (AST)	45.
4.2.5.5 Lactato desidrogenase (LDH)	46.
4.2.5.6 Ácido úrico	46.

4.2.6	Butilcolinesterase (BChE).....	46.
4.2.7	Avaliação do perfil oxidativo	46.
4.2.7.1	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).....	47.
4.2.7.2	Superóxido dismutase (SOD)	47.
4.2.7.3	Catalase (CAT)	47.
4.2.7.4	Glutathiona-S-transferase (GST)	47.
4.2.7.5	Ácido ascórbico (vitamina C)	48.
4.2.8	Parâmetros inflamatórios	48.
4.2.9	Indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO)	48.
4.3	Cultivo celular	48.
4.3.1	Tratamento de células HT22	49.
4.3.2	Redução do MTT	49.
4.3.3	Avaliação de citocinas pró-inflamatórias e IDO	50.
4.4	Análises estatísticas	50.
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO/ESTUDO I	51.
5.1	Seleção de artigos	52.
5.2	Associação entre exposição a agrotóxicos e depressão/ansiedade e outros transtornos mentais	81.
5.2.1	Estudos transversais	82.
5.2.2	Estudos de coorte	83.
5.2.3	Estudos de caso controle	83.
5.3	Exposição a agrotóxicos e suicídio	84.
5.3.1	Estudos transversais	84.
5.3.2	Estudos de coorte	85.
5.3.3	Estudos de caso controle	85.
5.3.4	Estudo Retrospectivo e Ecológico	85.
5.4	Intoxicação por agrotóxico ou auto envenenamento e morte	86.
5.5	Avaliação da qualidade	87.
5.6	Discussão	87.
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO/ESTUDO II	91.
6.1	Perfil dos trabalhadores rurais de Maravilha/SC	92.
6.2	Prevalência dos sintomas de ansiedade e depressão nos trabalhadores rurais de Maravilha/SC	93.

6.3 Análises bioquímicas	97.
6.4 Butilcolinesterase (BChE)	99.
6.5 Parâmetros de estresse oxidativo	100.
6.6 Parâmetros inflamatórios	102.
6.7 Indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO)	103.
6.8 Avaliação da neurotoxicidade do glifosato e do Roundup® em células HT22	104.
6.9 Discussão	107.
7 CONCLUSÃO	112.
REFERÊNCIAS	113.
ANEXO I. Artigo Estudo I	125.
ANEXO II. Artigo Estudo II	126.
ANEXO III. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	127.
ANEXO IV. Questionário.....	131.
ANEXO V. Inventário de depressão de Beck (IDB).....	135.
ANEXO VI. Inventário de ansiedade (traço-estado).....	139.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil é um dos maiores produtores de alimentos do mundo. Essa liderança está associada a um aumento exponencial no consumo de agrotóxicos. Desde 2008, o Brasil se destaca mundialmente no comércio de agrotóxicos. Segundo relatório do IBAMA, a venda total de produtos formulados “Químicos e Bioquímicos” em 2021, totalizaram 719,5 mil toneladas de princípios ativos; sendo os ingredientes ativos mais comercializados no país: Glifosato, 2,4-D, Mancozebe, Atrazina, Acefato, Malationa, Cletodim, Enxofre e S-metolaclopro (IBAMA, 2021).

O uso intensivo de agrotóxicos no país não se restringe apenas às grandes monoculturas, mas também na agricultura familiar, que é responsável por grande parte do abastecimento do mercado interno nacional. A classe dos herbicidas representa 59,56% das vendas, seguida pelos fungicidas (15,22%). Os produtos à base de glifosato mantiveram-se no primeiro lugar do ranking, representando mais da metade do volume total de agrotóxicos vendidos no país (IBAMA, 2019).

Nesse cenário, o estado de Santa Catarina, apesar de pequena área territorial, contribui significativamente para a produção nacional de alimentos, sendo a região Oeste considerada o “celeiro” do estado. O setor de agropecuária no Estado corresponde a 13,6% da população economicamente ativa. O município de Maravilha, localizado no extremo Oeste, com população estimada em 26.116 habitantes (IBGE, 2020), representa a 36ª economia do Estado. Maravilha se destaca na agropecuária, indústria e comércio sendo tudo relacionado a agricultura. Conforme dados do IBGE 2007 as principais atividades na agricultura são feijão, milho, soja, trigo e arroz. Na pecuária se destacam a produção de leite, bovinos, suínos, aves. A região ainda conta com indústrias importantes no setor agropecuário, como o frigorífico Aurora e laticínios Piracanjuba.

Agrotóxicos são produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados à alteração da composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos (BRASIL, 1989). Seu uso favoreceu a intensificação da produção de alimentos e ajudou a reduzir a incidência de doenças transmitidas por vetores. No entanto, devido a sua toxicidade, os agrotóxicos impactaram na saúde humana, produzindo efeitos que variam conforme o princípio ativo, a dose absorvida e a forma de exposição.

Os problemas de saúde mais graves relacionados a exposição de agrotóxicos acometem principalmente trabalhadores rurais, que utilizam a aplicação intensiva desses produtos como principal medida de controle de pragas, com pouco ou nenhum tipo de treinamento para o seu uso, desconhecem muitas situações de risco e a maioria não utiliza equipamentos para proteção durante a sua manipulação (SCHMIDT; GODINHO, 2006; CASTRO; CONFALONIERI, 2005). Mesmo para aquelas substâncias classificados como pouco ou moderadamente tóxicas (baseados em seus efeitos agudos), não se pode negligenciar seus efeitos crônicos, que se manifestam na forma de doenças como câncer, malformações congênitas, transtornos endócrinos, neurológicos e mentais.

Estudos anteriores demonstram altas taxas de ansiedade e depressão em agricultores em comparação a outros grupos ocupacionais (SANNE et al, 2003; MEYER et al, 2010, BEARD et al., 2014). Ringgenberg et al. (2018) observaram que a taxa de suicídio em agricultores era 3,5 vezes maior que a da população em geral. Além disso, intoxicação e/ou múltiplas intoxicações por agrotóxico parece aumentar o risco de depressão e outros transtornos mentais de forma mais significativa que a exposição crônica a baixas concentrações. As razões para essas associações não são claras, mas alguns estudos relacionam além de fatores genéticos, alterações nas funções dos neurotransmissores causadas por esses compostos (MARCHAND et al, 2005; MARTINEZ et al., 2018). Além da exposição ocupacional a agrotóxicos, o isolamento social, a baixa escolaridade e o estresse financeiro são apontados como principais causas de depressão na área rural (BESELER e STALLONES, 2006; HONG et al., 2009).

Os impactos da exposição ocupacional a agrotóxicos sobre a saúde mental dos agricultores não são totalmente compreendidos. Nosso grupo de pesquisa está empenhado em compreender os efeitos tóxicos desses compostos sobre a saúde humana e ao meio ambiente. Usando um modelo animal pré-clínico, demonstramos que a exposição perinatal ao glifosato, herbicida mais utilizado no Brasil e no mundo, sobre o sistema nervoso central, é responsável pelo comportamento tipo depressivo na prole adulta (CATTANI et al., 2014; CATTANI et al., 2017). Sugerindo que a exposição ao herbicida altera o neurodesenvolvimento e causa danos cerebrais a longo prazo.

Depressão e suicídio podem estar relacionados a baixos níveis de serotonina e alterações colinérgicas causadas por agrotóxicos (ALDRIDGE et al., 2003). Além da alteração nos neurotransmissores, o estresse oxidativo parece estar envolvido. Altas taxas de depressão e transtorno afetivo em agricultores foram descritas em outros estudos e os

mecanismos subjacentes a tais transtornos mentais envolvem dano oxidativo e morte celular neuronal (REZVANFAR et al., 2010; KARAMI-MOHAJERI e ABDOLLAHI, 2011; FGHIHI-ZARANDI et al., 2022; EL-DEMERDASH, 2011). Entretanto, mais estudos são necessários para entender o mecanismo da neurotoxicidade induzida pela exposição crônica ao herbicida glifosato e à mistura de agrotóxicos.

Visando promover a qualidade de vida e reduzir, controlar ou eliminar a vulnerabilidade e os riscos à saúde de populações expostas ou potencialmente expostas a agrotóxicos, o Ministério da Saúde (MS) desenvolveu a Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos (VSPEA). Esse trabalho vem de encontro com as políticas de saúde pública implementadas, buscando monitorar o risco ocupacional à que esses trabalhadores estão expostos, auxiliando na criação de ações integradas de prevenção e promoção de saúde. Além disso, visa a ampla divulgação dos resultados aqui encontrados, não só na forma de artigo científico para a comunidade acadêmica, mas através de palestras e educação continuada para a comunidade, especialmente para moradores da área rural e agricultores.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Considerando a intensa comercialização de agrotóxicos no Brasil, aliada a alta taxas de depressão e suicídio em agricultores, o objetivo deste estudo é investigar os impactos da exposição ocupacional a agrotóxicos sobre a saúde mental de trabalhadores rurais do Oeste catarinense, assim como o perfil oxidativo e inflamatório no sangue desses indivíduos.

1.1.2 Objetivos específicos

1. Investigar a possível associação entre exposição ocupacional a agrotóxicos e o desenvolvimento de transtornos mentais comuns, por meio de uma revisão sistemática da literatura;
2. Identificar o perfil dos trabalhadores rurais no município de Maravilha, no Oeste Catarinense;
3. Investigar a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão nos trabalhadores rurais do município de Maravilha/SC;
4. Avaliar a atividade da enzima colinesterase frente à exposição aos agrotóxicos (BChE);
5. Avaliar o perfil hematológico e bioquímico dos indivíduos (hemograma, creatinina, GGT, ALT, AST, LDH e ácido úrico);
6. Avaliar o perfil oxidativo dos indivíduos expostos ou não a agrotóxicos: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), atividade enzimática (SOD, CAT e GST) e concentração de vitamina C;
7. Avaliar o perfil inflamatório no soro dos indivíduos expostos ou não a agrotóxicos: IL-1 β , IL-6 e TNF- α ;
8. Determinar a concentração da enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) no sangue dos indivíduos;
9. Avaliar os danos induzidos pelo glifosato e pelo Roundup® em cultivo celular de neurônios hipocampais (HT22);
10. Correlacionar os resultados entre as variáveis.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Marco regulatório dos agrotóxicos

A evolução da indústria de agrotóxicos está diretamente ligada ao processo de modernização da agricultura pós II Guerra mundial, com uso intensivo de insumos químicos, mecanização e redução do uso de mão-de-obra. Esse ciclo de inovações foi chamado de “Revolução Verde”, onde foi possível aumentar exponencialmente a produtividade agrícola, embora a um custo alto para o meio ambiente e aos pequenos agricultores.

Em 1989, entrou em vigor a Lei 7802, que regulamenta a fabricação e o uso de agrotóxicos no país. A legislação define agrotóxicos como:

[...] produtos e 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 plantadas, 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 [...] (BRASIL,1989)

Com a legislação, fica instituída a obrigatoriedade do receituário agrônomo para a venda de agrotóxicos e estabelecida normas e padrões para as embalagens. Embora a lei apresentasse alguns avanços, como maior rigor para a concessão de registros, e preocupação com os efeitos nocivos dos agrotóxicos, apresentava falhas nos parâmetros de avaliação e fiscalização do poder público.

O Decreto 4074/2002, regulamenta a Lei 7802/89, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Fica estabelecido aos Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Saúde e do Meio Ambiente, estabelecer diretrizes e exigências objetivando minimizar os riscos apresentados por agrotóxicos, estabelecer o limite máximo de resíduos e o intervalo de segurança, promover a reavaliação do registro desses produtos, controlar, fiscalizar e inspecionar a produção, a importação e a exportação dos agrotóxicos, entre outros.

A Anvisa coordena as ações na área de toxicologia no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, com o objetivo de regulamentar, analisar, controlar e fiscalizar produtos e serviços que envolvam riscos à saúde. Nesse sentido, a Agência realiza a avaliação toxicológica para fins de registro dos agrotóxicos, a reavaliação de moléculas já registradas e a elaboração de regulamentos técnicos e monografias dos ingredientes ativos dos agrotóxicos. A RDC 294/2019 estabelece critérios para a avaliação e classificação toxicológica dos agrotóxicos, em relação a sua toxicidade aguda, são divididos em seis categorias: categoria I: extremamente tóxico (faixa vermelha), categoria II: altamente tóxico (Faixa vermelha), categoria III: moderadamente tóxico (faixa amarela), categoria IV: pouco tóxico (faixa azul), categoria V: produto improvável de causar dano agudo (faixa azul) e categoria VI: produto não classificado (faixa verde).

Os agrotóxicos também recebem uma classificação quanto ao potencial de periculosidade ambiental, onde o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), avalia o risco destes produtos químicos ao meio ambiente e seu ecossistema. Essa classificação baseia-se em parâmetros de bioacumulação, persistência, transporte, toxicidade a diversos organismos, potencial mutagênico, teratogênico e carcinogênico. Assim, são divididos em quatro classes: classe I: produto altamente perigoso, classe II: produto muito perigoso, classe III: produto perigo e classe IV: produto pouco perigoso.

A RDC 295/2019 estabelece critérios para avaliação do risco dietético decorrente da exposição humana a resíduos de agrotóxicos. Para a estimativa de exposição dietética devem ser considerados os resíduos do ingrediente ativo do agrotóxico, de seus metabólitos e de seus produtos de degradação que possuam relevância toxicológica e contribuam de maneira importante para a exposição humana. Em 2001, foi criado o Programa de Análises de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), coordenado pela ANVISA, com o objetivo de avaliar, continuamente, os níveis de resíduos de agrotóxicos nos alimentos de origem vegetal que chegam à mesa do consumidor.

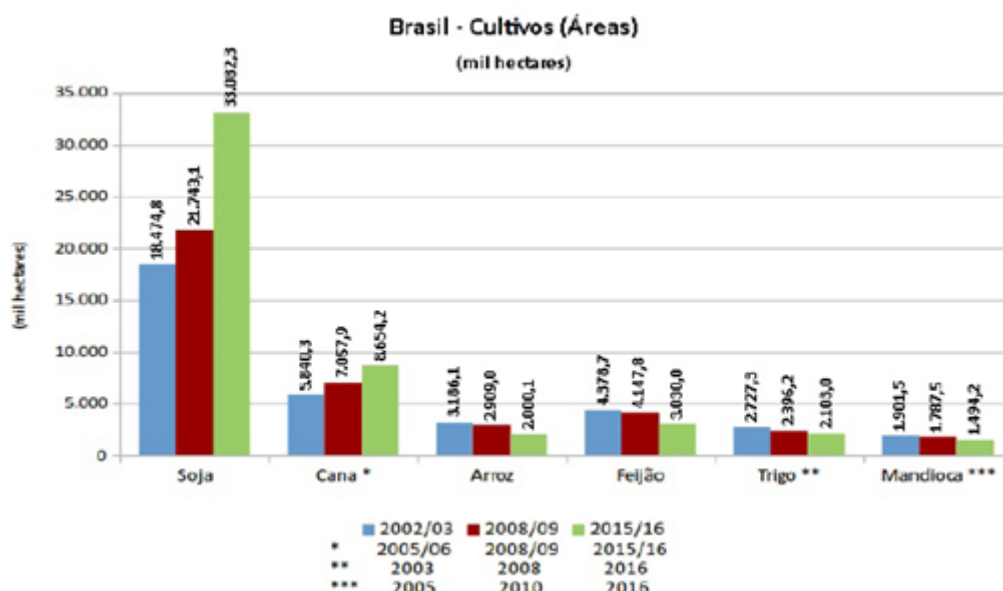
Além da RDC 294 e 295 de 2019, a ANVISA publicou, no mesmo ano, a RDC 296/19, que dispõe sobre as informações toxicológicas para rótulos e bulas de agrotóxicos, e a Instrução normativa (IN) 34/19, que publicou a lista de componentes de uso não autorizado para uso em agrotóxicos. Essas quatro normas modernizaram o marco regulatório de agrotóxicos no Brasil, levando em consideração aspectos relacionados à saúde da população.

2.2 A comercialização de agrotóxicos no Brasil

O consumo de agrotóxicos no Brasil vem crescendo exponencialmente, em proporção relativamente próxima aos demais países do Mercosul, mas superior à de outros grandes produtores agrícolas. As três maiores regiões consumidoras do país são o Centro-Oeste, seguido da região Sul e do Sudeste. A extensão de áreas cultivadas no país também aumentou, o que explica em parte a expansão do consumo de agrotóxicos.

De acordo com a CONAB, a área cultivada em soja em 2002 era de 18 milhões de hectares e em 2015/16 saltou para 33 milhões de hectares, um acréscimo de 79% em treze anos. Já a cana-de-açúcar teve um aumento de 48% em dez anos, representando 8,6 milhões de hectares em 2015/16. Com toda essa expansão na produção agrícola, imaginasse uma redução na fome e desnutrição mundial, no entanto não foi exatamente o que aconteceu. Há uma evidente relação entre a expansão de *commodities* no país (produtos que funcionam como matéria-prima produzidos em escala) e diminuição na produção de alimentos, como arroz, feijão, trigo e mandioca (gráfico 01).

Gráfico 01- Áreas de cultivo no Brasil.



Fonte: CONAB (2016), IBGE, SIDRA (2016).

Legenda: Gráfico representativo das áreas de cultivo em hectares no Brasil para soja, cana, arroz, feijão, trigo e mandioca entre os anos de 2002/03 até o ano de 2016.

O Brasil é o principal exportador de açúcar, maior exportador de soja e segundo maior exportador de milho. O avanço das culturas e produção agrícola tem sido feito por meio do uso massivo de agrotóxicos. Desde 2008, o Brasil lidera o ranking de maior consumidor de agrotóxicos do mundo. Segundo dados da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), o relatório que compara o valor investido em agrotóxicos nos 20 maiores mercados globais em 2013, o Brasil foi o país que mais gastou com agrotóxicos, cerca de US\$ 10 bilhões. De acordo com o SINDIVEG (Sindicato nacional da indústria de produtos para a defesa vegetal) a soja ocupa o primeiro lugar como destino do total de vendas de agrotóxicos no país (52%), o milho e a cana representam 10% do total de vendas (gráfico 02).

Gráfico 02 – Venda de agrotóxicos por cultura no Brasil.



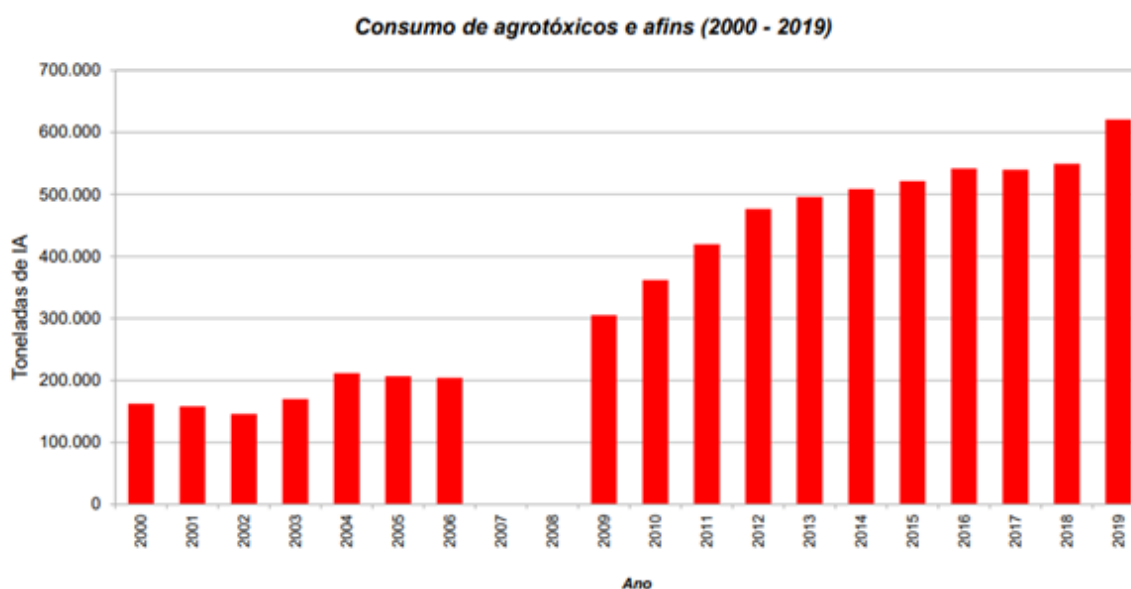
Fonte: SINDIVEG (2017).

Legenda: Gráfico representativo da venda de agrotóxico por cultura no ano de 2015 no Brasil.

Empresas titulares de registro de produtos agrotóxicos enviam ao IBAMA, um dos órgãos federais competentes pelo controle e fiscalização dessas substâncias, relatórios de Produção, Importação, Comercialização e Exportação de agrotóxicos. No ano de 2019, o IBAMA divulgou um gráfico representativo do aumento exponencial no consumo de agrotóxicos no país. A venda total de produtos formulados “Químicos e Bioquímicos”

totalizou 620.537,98 toneladas de ingredientes ativos, o que representa um aumento de 12,97% nas vendas internas em relação ao ano de 2018 (IBAMA, 2019) (gráfico 03). O aumento na venda interna desses produtos pode estar relacionado com o aumento da expansão agrícola nacional, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o ano de 2019 teve recorde na safra agrícola de grãos. A classe de herbicidas representou 59,56% das vendas, seguido por fungicidas (15,22%). Os produtos à base de glifosato se mantiveram no ranking de primeiro lugar, representando mais da metade do volume total de agrotóxicos comercializados no país.

Gráfico 03 – Consumo de agrotóxicos e afins (2000-2019).



Fonte: IBAMA, 2019.

Legenda: Gráfico representativo do consumo crescente de agrotóxicos e afins por toneladas de ingredientes ativos (IA), entre o ano de 2000 até o ano de 2019.

O consumo de agrotóxicos no país se manteve aquecido. Só no ano de 2020 o Brasil aprovou o registro de 493 agrotóxicos, a maioria produtos genéricos, ou seja, princípios ativos que já estavam disponíveis no mercado, mas que agora podem ser comercializados por outras empresas. Cinco princípios ativos são inéditos: dinotefuram, piroxasulfone, tolfenpirade, tiencarbazona e a fenpirazamina. Eles serão usados na formulação de 13 novos agrotóxicos. É o maior número documentado pelo Ministério da Agricultura, até então, representando um aumento de 4% comparado ao ano de 2019 (gráfico 04).

Gráfico 04 – Total de agrotóxicos registrados por ano no Brasil.



Fonte: Ministério da Agricultura, Pecuária e abastecimento (MAPA); 2020.

Legenda: Gráfico representativo do total de registro de agrotóxicos por ano no Brasil.

No ano de 2021, a venda total de produtos formulados foi de 720,87 mil toneladas de ingredientes ativos, o que representa um aumento de 5,03% em relação ao ano anterior (2020: 686,35 mil toneladas). Para os produtos “Químicos e Bioquímicos”, as vendas foram de 719,5 mil toneladas de ingredientes ativos. Segundo o relatório, a classe dos herbicidas representa mais de 407 mil toneladas, cerca de 57% das vendas. Seguido das classes dos fungicidas (17,9%) e inseticidas (12,8%). Os ingredientes ativos mais comercializados no país foram: Glifosato e seus sais; 2,4-D; Mancozebe; Atrazina; Acefato; Malationa; Cletodim; Enxofre e S-metolacoloro.

A região sul do país, que compreende os estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, se destaca no consumo de agrotóxicos. A venda de agrotóxicos na região entre o período de 2000 a 2019, representou 24,24% das vendas no país, ficando atrás apenas da região centro-oeste, que totalizou 33,84% das vendas (IBAMA, 2019). Em 2021, o ranking se manteve com a região Centro-oeste, com mais de 258 mil toneladas de agrotóxicos comercializados, seguido da região Sul, com mais de 205 mil toneladas.

As duas regiões juntas, representa mais da metade do consumo de agrotóxicos em todo o país (IBAMA, 2021).

2.3 Exposição da população brasileira à resíduos de agrotóxicos

O Brasil tem mais de 504 ingredientes ativos com registro autorizado, destes, 149 já são proibidos na União Europeia devido a sua comprovada toxicidade, o que representa 30% dos agrotóxicos comercializados no país. Devido ao consumo elevado destes agrotóxicos, a quantidade de resíduos presentes nos alimentos e na água potável, refletem na saúde da população como um todo.

O último Relatório publicado pela Anvisa, corresponde ao primeiro Ciclo do Plano Plurianual 2017-2020 do PARA, onde foram analisadas 4616 amostras de 14 alimentos de origem vegetal divididos em cinco categorias: cereais, frutas, hortaliças folhosas, hortaliças não folhosas e raízes, tubérculos e bulbos. As amostras foram coletadas em estabelecimentos varejistas localizados em 77 municípios brasileiros. Foram pesquisados até 270 tipos de agrotóxicos nas amostras colhidas.

Gráfico 05 – Distribuição das amostras analisadas segundo a presença ou ausência de resíduos de agrotóxicos.



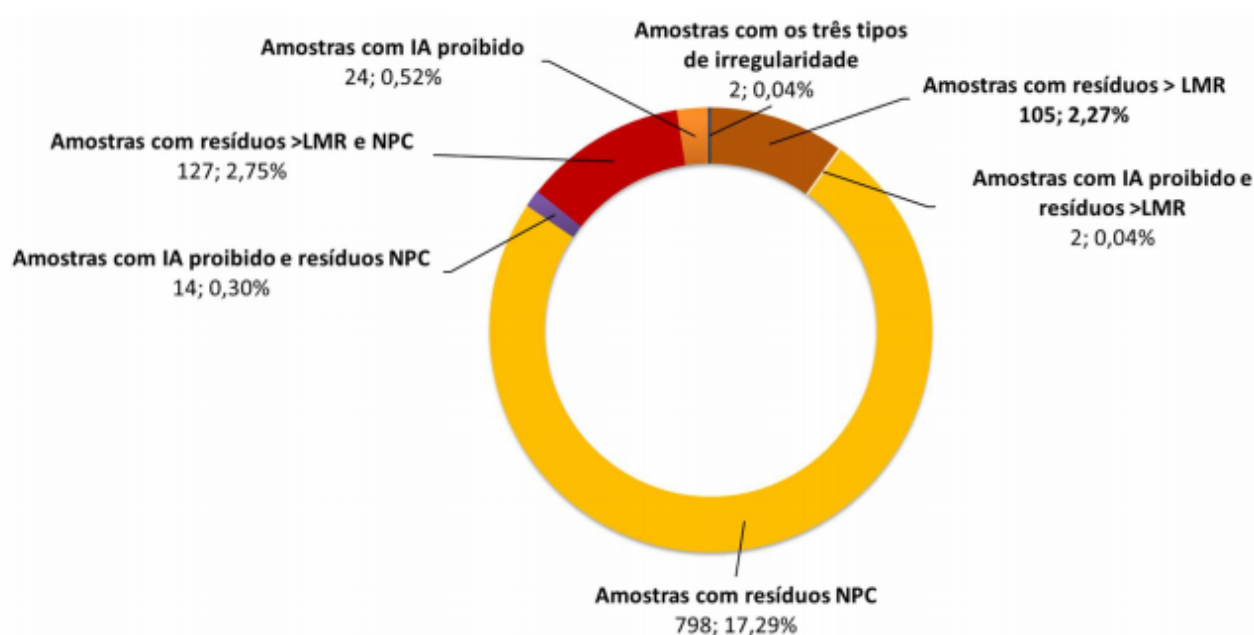
Fonte: Programa de Análises de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos; ANVISA, 2019.

Legenda: Gráfico representativo da distribuição das amostras analisadas no ciclo 2017/18 quanto a presença ou ausência de resíduos de agrotóxicos; LMR= limite máximo de resíduos.

De acordo com o relatório, 23% das amostras colhidas no ciclo de 2017/2018 foram consideradas insatisfatórias (gráfico 05), de acordo com três tipos de irregularidades: a) amostra contendo ingrediente ativo acima do limite máximo permitido

(LMR) estabelecido pela ANVISA; b) amostra contendo princípio ativo não permitido para a cultura; c) amostra contendo ingrediente ativo proibido no Brasil. Considerando-se os números totais de amostra por tipo de irregularidade, um total de 250 amostras (5,4% das 4.616 amostras analisadas) apresentou resíduos em concentrações acima do LMR. 20,4% das amostras analisadas apresentou resíduos de agrotóxicos não permitidos para a cultura (NPC) (gráfico 06).

Gráfico 06 – Distribuição das amostras insatisfatórias e tipos de irregularidades encontradas.



Fonte: Programa de Análises de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos; ANVISA, 2019.

Legenda: Gráfico representativo da distribuição das amostras analisadas no ciclo 2017/18 quanto ao tipo de irregularidade encontrada. IA= ingrediente ativo; LMR= limite máximo de resíduos; NPC= princípio ativo não permitido para a cultura.

Há uma grande diferença entre o limite máximo de resíduos permitidos nos alimentos e na água potável no Brasil e na União Europeia. Em relação ao herbicida mais vendido no país, o glifosato, o LMR para a soja é duzentas vezes maior que o da União Europeia (0,05 mg/kg e 10 mg/kg, respectivamente). Para o feijão, o LMR para o inseticida malationa no Brasil é quatrocentas vezes superior, 0,02 mg/kg na União Europeia e 8 mg/kg no Brasil. Em relação ao limite permitido na água potável, o LMR para o glifosato no Brasil é de 500 µg/L, uma relação cinco mil vezes maior. A figura 01

representa essa disparidade. Esses parâmetros mostram o quão o brasileiro está exposto, mesmo que indiretamente, aos efeitos nocivos dos agrotóxicos.

Figura 01 – LMR em alimentos e na água potável, no Brasil e União Europeia.



Fonte: Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia, 2017. Dados do Brasil (2017), União Europeia (2015).

Legenda: Figura representativa do limite máximo de resíduos permitidos no Brasil e na União Europeia, para os alimentos e a água potável.

Apesar da exposição indireta aos resíduos de agrotóxicos em alimentos e na água potável, os problemas de saúde mais graves acometem principalmente trabalhadores rurais, que utilizam a aplicação intensiva desses produtos como principal medida de controle de pragas, expostos por múltiplas vias (oral, inalatória e dérmica) e utilizam misturas de agrotóxicos com potencial efeito sinérgico.

2.4 Risco ocupacional de trabalhadores rurais à agrotóxicos

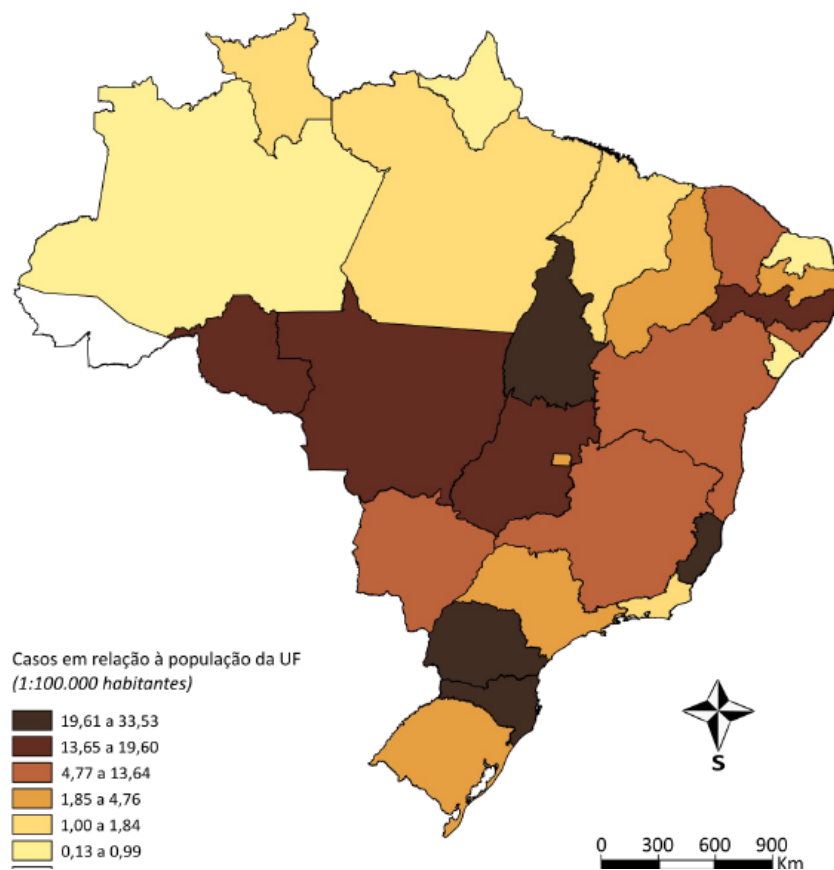
Segundo o Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos (2018) houve aumento no número de notificações por intoxicações por agrotóxicos no período de 2007 a 2015, em consequência do aumento da comercialização desses produtos e da melhoria da atuação da vigilância e assistência à saúde. Só no ano de 2014, foram notificados 6,26 casos de intoxicação a cada 100 mil habitantes no Brasil, enquanto o estado de Santa Catarina notificou 8,73 casos a cada 100 mil habitantes, acima da média nacional. O que chama ainda mais atenção, é o grande número de tentativas de suicídio dentre os casos de intoxicação notificados. Apenas no ano de 2013, o Ministério da Saúde contabilizou 1796 tentativas de suicídio com agrotóxicos no Brasil. A figura 02 representa os casos de intoxicação por agrotóxicos no Brasil, no período de 2007 a 2014.

A Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) publicou em 2015 um dossiê com o objetivo de alertar autoridades e a sociedade em geral, da necessidade de promover políticas que possam proteger a saúde humana e o ecossistema. Visa registrar e difundir a preocupação de pesquisadores quanto ao uso de agrotóxicos e da sua contaminação ao ambiente e às pessoas. Carneiro et al (2015) afirma:

[...] há muitas lacunas de conhecimento quando se trata de avaliar a multiexposição ou a exposição combinada a agrotóxicos. A grande maioria dos modelos de avaliação de risco serve para analisar apenas a exposição a um princípio ativo ou produto formulado ao passo que no mundo real as populações estão expostas a misturas de produtos tóxicos cujos efeitos sinérgicos (ou de potencialização) são desconhecidos ou não são levados em consideração. Além da exposição mista, as vias de penetração no organismo também são variadas, podendo ser oral, inalatória e/ ou dérmica simultaneamente. Essas concomitâncias não são consideradas nos estudos experimentais

mesmo diante da possibilidade de que exposições por diferentes vias modifiquem a toxicocinética do agrotóxico, podendo torná-lo ainda mais nocivo [...] (CARNEIRO et al; 2015).

Figura 02 – Intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola no Brasil (2007-2014).



Fonte: Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia, 2017.

Legenda: Mapa ilustrativo quanto aos casos de intoxicação por agrotóxicos por estado brasileiro, entre o ano de 2007 a 2014.

Diante dessas questões, a interação entre saúde e meio ambiente vem assumindo grande importância como problema de saúde pública. Por esse motivo, o Ministério da Saúde desenvolveu a Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos (VSPEA), visando promover a qualidade de vida e reduzir, controlar ou eliminar a vulnerabilidade e os riscos à saúde de populações expostas ou potencialmente expostas a agrotóxicos, por meio de medidas de prevenção, promoção, vigilância e atenção integral à saúde. O Programa VSPEA, de âmbito estadual está vinculado ao Programa Nacional VIGIPEQ (Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Contaminantes Químicos), e leva em consideração os grupos mais vulneráveis aos efeitos deletérios provocados pela

exposição aos agrotóxicos, sendo eles principalmente os trabalhadores diretamente envolvidos com o uso e aplicação das substâncias classificadas como agrotóxicos, bem como crianças, mulheres grávidas, lactentes, idosos e os indivíduos com saúde debilitada.

Segundo o Boletim informativo VSPEA (setembro/2020), a incidência de intoxicações por agrotóxicos no Estado de Santa Catarina vem aumentando nos últimos anos. No primeiro semestre de 2020, foram notificados em Santa Catarina 253 casos de intoxicação exógenas por agrotóxicos. Das intoxicações, 24% foram relatadas como decorrentes da atividade de trabalho. O agrotóxico do tipo agrícola foi responsável por 40% das intoxicações notificadas. Os motivos da intoxicação ocorreram sobretudo por tentativa de suicídio e situação acidental, em menor porcentagem, por uso habitual do produto e contaminação ambiental.

Na Supervisão São Miguel D'oeste, a qual pertence o município de Maravilha, 41% dos casos foram acidentes de trabalho, ocorridos na residência, durante a diluição ou pulverização, principalmente do agrotóxico de uso agrícola do tipo herbicida. Do restante dos casos, 35% foram tentativas de suicídio, utilizando raticida ou agrotóxico agrícola e 24% foram exposições acidentais. O herbicida glifosato, carbamatos e flumetralin, foram os princípios ativos mais citados nas notificações do Estado (VSPEA, 2020).

Assim como os carbamatos, os organofosforados são inibidores da colinesterase, agem impedindo a degradação da acetilcolina, resultando em superestimulação colinérgica, e conseqüentemente um risco elevado para o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos (WESSELING et al, 2010). Estudos anteriores já demonstraram que a atividade das enzimas colinesterases está diminuída em agricultores, quando comparada ao grupo controle (SINGH et al., 2011). A AChE eritrocitária é mais precisa como marcador em exposições crônicas (ATSDR, 2014), enquanto a BChE plasmática é marcadora de exposição aguda. De forma geral, as colinesterases são indicadores da relação entre exposição aos agrotóxicos e problemas de saúde.

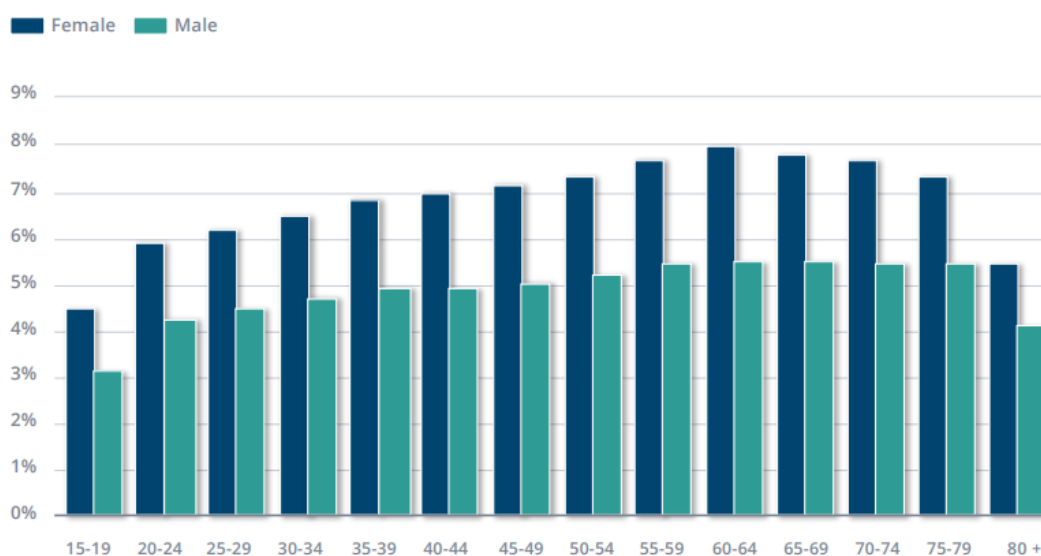
Um estudo realizado com agricultores de um município de Santa Catarina demonstrou diferença significativa entre o grupo exposto à agrotóxicos e o grupo controle, quanto aos marcadores de dano de DNA e de oxidação lipídica (PEREIRA, 2017). Outro estudo realizado no Estado do Piauí identificou parâmetros de genotoxicidade e mutagenicidade alterados em agricultores expostos a misturas de agrotóxicos, indicativos de instabilidade genética, o que aumenta o risco de neoplasias (CHAVES,

2011). Exposição ocupacional à agrotóxicos têm sido associada também ao desenvolvimento de transtornos mentais comuns. Os impactos da exposição a agrotóxicos na saúde mental dos agricultores não estão bem esclarecidos, mas estudos epidemiológicos revelam maior incidência de depressão e ansiedade em trabalhadores rurais comparado a outras classes de trabalhadores.

2.5 Transtornos mentais comuns e sua prevalência mundial

O número de pessoas com transtornos mentais comuns, caracterizado pelo diagnóstico de depressão e transtornos de ansiedade, está aumentando, particularmente em países de baixa e moderada renda. Segundo a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo sofrem com depressão. Depressão é um transtorno mental comum caracterizado por humor deprimido e perda de interesse nas atividades diárias, podendo afetar a relação com a família, amigos e comunidade. Outros sintomas incluem dificuldade de concentração, alterações no sono, mudanças no apetite ou peso, baixa energia e pensamentos suicidas. Há uma estimativa que 5% da população adulta tem depressão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). A taxa de prevalência de transtornos depressivos varia de acordo com a idade, atingindo o pico em idosos (acima de 55 anos), sendo mais comum em mulheres (7,5%) do que em homens (5,5%) (gráfico 07).

Gráfico 07 – Prevalência global de transtornos depressivos, por idade e sexo (%)



Fonte: Global Burden of Disease Study 2015.

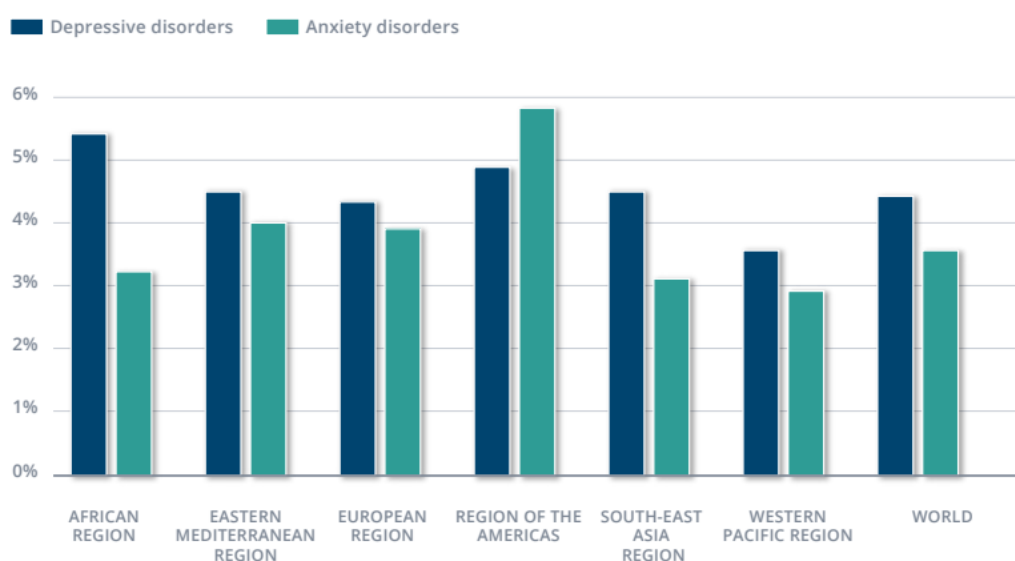
Legenda: Os dados regionais mostrados são estimativas padronizadas por idade.

A depressão pode ser duradoura ou recorrente, prejudicando a capacidade do indivíduo de trabalhar ou de lidar com situações diárias. Depressão, é classificada pela OMS, como a principal doença incapacitante no mundo, e também é a principal contribuinte para o suicídio, que chega a 800 mil casos por ano, sendo a segunda causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos (WHO, 2017).

Os transtornos depressivos incluem duas principais categorias, o transtorno depressivo maior, caracterizado por humor deprimido, perda de interesse por atividades antes consideradas prazerosas, e falta de energia; e distímia, uma forma persistente ou crônica de depressão, os sintomas são semelhantes, mas tendem a ser menos intensos e mais duradouros. Já os transtornos de ansiedade referem-se a um grupo de transtornos mentais caracterizados por sentimentos de ansiedade e medo, incluindo transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, fobias, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático. Assim como a depressão, os sintomas podem variar de leves a graves (WHO, 2017).

Existe uma pequena variação entre a taxa de prevalência global de transtornos mentais comuns e a taxa regional. Para depressão, as taxas variam de 3,6% na região do Pacífico Ocidental para 5,4% na Região Africana; para transtornos de ansiedade, as taxas variam de 2,9% na região do Pacífico Ocidental para 5,8% na Região das Américas (gráfico 08).

Gráfico 08 – Prevalência de transtornos mentais comuns por região



Fonte: Global Burden of Disease Study 2015.

Legenda: Os dados regionais mostrados são estimativas padronizadas por idade.

Na América Latina, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão. De acordo com a OMS, cerca de 5,8% da população brasileira sofre de depressão – um total de 11,5 milhões de casos. Sabemos que a depressão é uma doença de característica multifatorial, influenciada por fatores genéticos, sociais e ambientais. A susceptibilidade individual e mecanismos epigenéticos podem estar envolvidos na manifestação clínica da doença, além da alteração na função de neurotransmissores, como a noradrenalina, serotonina e dopamina, que estão envolvidos na regulação da atividade motora, do apetite, do sono e do humor. Eventos estressantes também podem desencadear episódios depressivos naqueles que tem uma predisposição genética a desenvolver a doença (AI et al., 2012; MARCHAND et al, 2005).

Uma revisão feita previamente por nosso grupo de pesquisa encontrou taxas mais altas de depressão e outros transtornos psiquiátricos em agricultores e aplicadores de agrotóxicos, comparado a outros grupos ocupacionais (SANNE et al, 2003; BESELER e STALLONES, 2008; BESELER et al., 2006, 2008; FARIA et al., 2014). Um estudo realizado no município de Dom Feliciano, no Rio Grande do Sul, encontrou prevalência de 23% e 21% para transtornos mentais comuns e depressão auto referida em agricultores (CAMPOS et al., 2016). Outro estudo de coorte realizado em Iowa e Carolina do Norte correlacionou sintomas neurológicos à exposição a agrotóxicos. Aqueles que eram expostos com maior frequência a organofosforados relataram sintomas como fadiga, tensão, insônia, depressão, dificuldade concentração, perda de apetite e dificuldade para falar, em comparação aos indivíduos com baixa exposição (KAMEL et al, 2005). Campos et al. (2016) também demonstraram associação positiva entre intoxicação por agrotóxico e transtornos mentais comuns (OR = 2,63; IC 95%, 1,62-4,25), bem como depressão auto referida (OR = 2,62; IC 95%, 1,63–4,21).

Entre as principais causas pela alta taxa de depressão e suicídio entre agricultores está a multiexposição a agrotóxicos, associado ao baixo nível de conscientização para o uso de equipamentos de proteção individual, e a facilidade de acesso a esses compostos (BUTINOF et al., 2015; SILVA DE OLIVEIRA e ALVES COSTA, 2018). Koh et al (2017) correlacionou positivamente os sintomas depressivos com exposição à altas concentrações de agrotóxicos e exposição ocupacional maior que 20 anos. Além disso, dificuldades financeiras e estado de saúde “ruim” também estão correlacionados

positivamente com depressão (BESELER e STALLONES, 2006, 2013; CONTI et al., 2018; JOO e ROH, 2016). Entretanto, o estudo de Beseler e Stallones (2006) demonstrou que casos de intoxicação prévia por agrotóxicos está mais fortemente associado a depressão do que problemas de saúde ou baixa renda.

Embora tenhamos encontrado diversos estudos epidemiológicos que investigam os efeitos nocivos dos agrotóxicos em agricultores, os mecanismos neurotóxicos desses compostos não são totalmente compreendidos. Diante dessa problemática, se faz necessário mais estudos sobre a fisiopatologia da depressão, os gatilhos envolvidos no desenvolvimento da doença, e sua correlação com a exposição ocupacional a agrotóxicos.

2.6 O papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da depressão

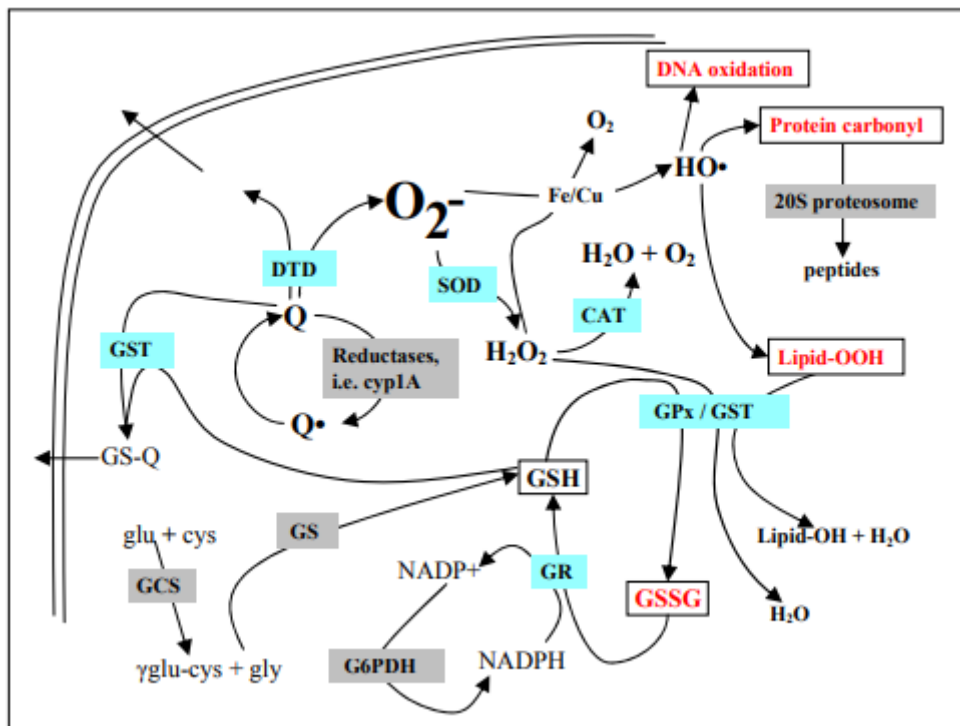
Radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ROS) são formados durante processos fisiológicos do organismo, através da geração de energia ou processos de defesa contra agentes infecciosos e xenobióticos. Cerca de 5% do oxigênio inalado é convertido em ROS (HARMAN, 2003). A maior parte do oxigênio molecular consumido por células aeróbicas durante o metabolismo é reduzido à água na mitocôndria. No processo sequencial pelo qual o oxigênio sofre redução, são formados vários intermediários reativos, como superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila (PANDYA et al, 2012).

Uma série de reações biológicas requerem ROS para sua função, quando por exemplo os neutrófilos protegem as células da intrusão de bactérias via NADPH (BABIOR, 1978), ou quando agem como mediadores do processo de apoptose (JOHNSON et al., 1997). No entanto, quando há uma produção exacerbada de radicais livres e uma redução nas defesas antioxidantes, ocorre um desequilíbrio que leva ao estresse oxidativo. Em condições patológicas de desequilíbrio do sistema redox, ocorre a modificação da estrutura e consequente função das macromoléculas biológicas, que associado a alterações inflamatórias é determinante para o início e progressão de doenças crônicas, como diabetes, transtornos neurodegenerativos e câncer (FORMAN et al, 2014).

O sistema de defesa do organismo é composto por antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. As principais enzimas antioxidantes são a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) e glutathione-S-transferase (GST). Os antioxidantes não enzimáticos incluem a glutathione reduzida (GSH), vitamina C, vitamina E, carotenoides, flavonoides, entre outros. A SOD é a

primeira enzima de defesa do organismo contra radicais livres, ela age promovendo a dismutação do ânion superóxido (O_2^-) à peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Em seguida, as enzimas GPx e CAT se integram para impedir o acúmulo de H_2O_2 . Já a atividade da enzima glutationa-s-transferase (GST) é importante para a detoxificação de xenobióticos (ROVER et al., 2001) (figura 03).

Figura 03 – Estresse oxidativo e o sistema de defesa antioxidante.



Fonte: Bethanie Carney Almroth (2008). Oxidative damage in fish used as biomarkers in field and laboratory studies.

Legenda: Esquema representativo do sistema de defesa antioxidante.

O sistema nervoso central (SNC) é especialmente susceptível ao estresse oxidativo, devido à alta taxa de metabolismo oxidativo cerebral e ao grande conteúdo lipídico altamente peroxidável. Há evidências que sugerem que o estresse oxidativo pode estar envolvido na fisiopatologia de transtornos neuropsiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão. Transtorno depressivo maior é caracterizado por baixa concentração plasmática de antioxidantes como a vitamina E, zinco e redução da atividade da GPx. Além disso, há uma associação entre depressão e polimorfismos em genes envolvidos na atividade da SOD e CAT (MAES et al., 2011). Outros estudos demonstraram redução da atividade da GPx em pacientes com transtornos mentais e

depressão (OZCAN et al,2004; MAES et al., 2010). Palta et al (2014) conduziu uma revisão sistemática com meta-análise, e concluiu que diferentes marcadores de estresse oxidativo, especialmente malondialdeído (MDA), estão aumentados na depressão, assim como ocorre a diminuição das defesas antioxidantes.

Nosso grupo de pesquisa, empenhado em compreender os efeitos tóxicos dos agrotóxicos sobre a saúde humana, usou um modelo experimental para avaliar a neurotoxicidade do glifosato. Demonstramos o efeito tóxico da exposição perinatal ao glifosato sobre o sistema nervoso central, que resultou em excitotoxicidade glutamatérgica e estresse oxidativo. A toxicidade do glutamato, com subsequente influxo intracelular de cálcio, é um dos principais fatores para a geração de espécies reativas de oxigênio no cérebro (CATTANI et al., 2017). A neurotoxicidade induzida pelo glifosato alterou o desenvolvimento da gliogênese e da neurogênese hipocampal, o que levou a um comportamento tipo depressivo na prole adulta (CATTANI et al., 2014; CATTANI et al., 2017). Esses resultados reforçam a ideia que o glifosato, principal organofosforado utilizado no Brasil e no mundo, através da indução de dano oxidativo e excitotoxicidade, pode desencadear problemas a longo prazo relacionados ao neurodesenvolvimento, inclusive depressão.

2.7 O papel da inflamação na fisiopatologia da depressão

Na presença de agentes infecciosos, ou em condições de estresse, ocorre a ativação do sistema imune periférico, o qual libera citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-1 β e fator de necrose tumoral (TNF- α). Após uma lesão tecidual ou infecção, as primeiras citocinas formadas são IL-1 β e TNF- α , que atuam sobre receptores específicos em neurônios e ativam outras citocinas, quimiocinas, óxido nítrico e ATP, que por sua vez, levam a proliferação e hipertrofia de células da glia do SNC, com a liberação de mais citocinas pró-inflamatórias e ativação de um complexo independente (OBATA et al, 2006; MILLER et al, 2009). As citocinas são mediadores necessários para conduzir a resposta inflamatória, no entanto, a produção exacerbada pode manifestar-se sistematicamente e levar a lesões em órgãos alvo.

A IL-1 β é produzida por macrófagos, monócitos e por algumas células não imunológicas, sendo sintetizada como uma proteína precursora (Pro-IL-1 β), até ser metabolizada pela enzima caspase-1 e se tornar ativa. A IL-6 é uma glicoproteína secretada por muitos tipos de células, promove ativação e maturação de neutrófilos,

macrófagos e diferenciação de linfócitos T citotóxicos. Além disso, ativa mastócitos e micróglia. O TNF- α é uma citocina produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos T, mas também está presente em neurônios e células da glia.

Miller e Raison (2016) relatam que existem interações entre vias inflamatórias e neurocircuitos no cérebro que parecem contribuir para o desenvolvimento da depressão. Os autores demonstraram diversas vias as quais as citocinas inflamatórias, por exemplo IL-1 β e TNF- α , podem levar a redução da disponibilidade sináptica das monoaminas, como a serotonina. Através da geração de ROS e ERN, citocinas inflamatórias também podem diminuir a disponibilidade de tetrahidrobiopterina (BH4), um cofator enzimático chave na síntese de todas as monoaminas o qual é altamente sensível ao estresse oxidativo (NEURAUER et al, 2008).

Estudos relatam que as citocinas pró-inflamatórias teriam a capacidade de ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), e reduzir a disponibilidade de triptofano para a síntese de serotonina, via ativação da enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO). Dessa forma, em indivíduos deprimidos, teríamos um aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, ativação da enzima IDO, com consequente redução de serotonina e aumento de liberação de glutamato, resultando em neurotoxicidade (VISMARI et al, 2008).

Estudos anteriores demonstraram que pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) exibem característica de resposta inflamatória, com aumento de citocinas pró-inflamatórias no sangue periférico (MILLER et al, 2009). Corroborando com esses achados, Raison et al (2013) demonstrou que 45% dos pacientes que não respondem ao tratamento convencional com antidepressivos, apresentam altos índices de inflamação.

2.8 Indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) e depressão

Nos últimos anos, a via das quinureninas vem ganhando destaque como importante regulador da produção de agentes neuroprotetores (como o ácido quinurênico, o ácido picolínico e o cofator NAD⁺) e neurotóxicos (3-hidroxiquinurenina e ácido quinolínico). O equilíbrio entre a produção desses metabólitos é controlado pela atividade da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO). Cerca de 95% do triptofano obtido da dieta é convertido em quinurenina pela IDO, enquanto apenas 1% é convertido em serotonina pelo sistema nervoso central (SNC) (BOTTING, 1995).

Mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, podem estimular a atividade da enzima IDO e o metabolismo do triptofano. Em sequência, o metabólito

ácido quinolínico ativa a micróglia e ocorre a infiltração de monócitos e macrófagos no cérebro. Esse composto pode ainda ativar o receptor de glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), estimulando a liberação e inibindo a receptação de glutamato, causando excitotoxicidade glutamatérgica (TAVARES, 2002).

A neurotoxicidade do ácido quinolínico e do ácido 3-hidroxiquinurenina foi correlacionado com disfunções cognitivas e motoras, nas doenças de Huntington e Parkinson, e em doenças psiquiátricas como ansiedade, depressão e esquizofrenia. Acredita-se que a toxicidade do ácido 3-hidroxiquinurenina ocorre pela indução de estresse oxidativo. Esse metabólito reage com a xantina oxidase, e produz espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio e radical superóxido (OKUDA, 1998; WICHERS, 2004). Já o ácido quinolínico é um agonista do receptor NMDA e o estímulo desses receptores aumenta o influxo de cálcio nos neurônios, contribuindo para a geração de ROS e radicais livres; estimulando ainda a peroxidação lipídica da membrana, e comprometendo, assim, a sua fluidez e permeabilidade (STONE, 2013; CARVAJAL, 2016).

Resumidamente, citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e INF- γ , estimulam a atividade da enzima IDO, aumentando o catabolismo do triptofano e comprometendo assim, a síntese de serotonina, para favorecer a formação de metabólitos neurotóxicos, que podem estar envolvidos no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão (BITZER-QUINTERO, 2010).

3. HIPÓTESE E DIVISÃO DO ESTUDO

A hipótese deste estudo é de que a exposição ocupacional a agrotóxicos compromete os mecanismos de defesas antioxidantes e induz processos inflamatórios que podem comprometer circuitos neurais e podem estar associados a fisiopatologia de transtornos de ansiedade e depressão em agricultores. Para comprovar esta hipótese, foi realizada uma revisão sistemática da literatura buscando entender se a exposição ocupacional a agrotóxicos é fator de risco para depressão, ansiedade e suicídio entre agricultores. Posteriormente, foi realizado um estudo epidemiológico com agricultores ocupacionalmente expostos a agrotóxicos e indivíduos da área urbana do município de Maravilha, no Oeste de Santa Catarina. O estudo buscou compreender pelo menos alguns dos mecanismos potencialmente envolvidos com a exposição ocupacional a agrotóxicos e o desenvolvimento de transtornos mentais comuns.

Considerando o exposto, os resultados desta tese estão divididos em 2 (duas) partes, a saber:

3.1 ESTUDO I: Revisão sistemática da literatura investigando o potencial risco de depressão e suicídio em agricultores expostos a agrotóxicos

A revisão sistemática produzida foi publicada no periódico internacional *Environmental Pollution* (Qualis A1) e foi intitulada:

“Could pesticide exposure be implicated in the high incidence rates of depression, anxiety and suicide in farmers? A systematic review.” (Anexo I)

3.2 ESTUDO II: Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos como fator de risco para depressão: avaliação de parâmetros inflamatórios, bioquímicos e oxidativos

O artigo desse estudo foi submetido para o periódico internacional “*Toxicology*”, intitulado:

“Redox Imbalance and Inflammation: A Link to Depression Risk in Brazilian pesticide-exposed Farmers” (Anexo II).

4. METODOLOGIA

4.1 ESTUDO I

4.1.1 Revisão sistemática

A revisão seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (PAGE et al. 2021) e as diretrizes Joanna Briggs Institute Critical Appraisals (JBI) (MUNN et al. 2015; AROMATARIS e MUNN 2020). O protocolo de revisão sistemática foi registrado no PROSPERO com o número de registro CRD42022316285 (ZANCHI, MARINS e ZAMONER 2022). O estudo teve como objetivo investigar os impactos da exposição à agrotóxico em indivíduos que trabalham e vivem em áreas agrícolas, com foco em transtornos depressivos, ansiedade e desfechos relacionados ao suicídio.

Os pesquisadores realizaram uma pesquisa abrangente envolvendo estudos de coorte, caso-controle, ecológicos, transversais e longitudinais, relacionados a exposição à agrotóxicos e saúde mental, com coleta de dados encerrada em novembro de 2020. A pesquisa foi realizada em vários bancos de dados eletrônicos, incluindo PubMed, ISI Web of Science e LILACS, usando palavras-chave específicas relacionadas a depressão, ansiedade, suicídio e agrotóxicos. As combinações de palavras-chaves estão descritas no quadro abaixo:

Quadro 01 - Palavras-chave utilizadas na busca para revisão sistemática

Base de dados	Palavras-chave
PubMeb	[MESH TERMS] DEPRESSION OR DEPRESSIVE DISORDER OR DEPRESSIVE SYMPTOM OR DEPRESSIVE SYNDROME OR DEPRESSIVE DISORDER, MAJOR OR ANXIETY OR ANXIETY DISORDER OR SUICIDE OR SUICIDAL IDEATION AND [todos os campos] PESTICIDE OR AGROCHEMICAL OR FUNGICIDE OR HERBICIDE OR INSECTICIDE AND [todos os campos] FARMER OR FARM WORKER OR AGRICULTURAL WORKER OR FARMWORKER
Lilacs	(DEPRESSION OR DEPRESSÃO OR DEPRESIÓN OR DEPRESSIVE DISORDER OR TRANSTORNO

	DEPRESSIVO OR TRASTORNO DEPRESIVO OR DEPRESSIVE DISORDER, MAJOR OR TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR OR TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR OR ANXIETY OR ANSIEDADE OR ANSIEDAD OR SUICIDE OR SUICÍDIO OR SUICIDIO) AND (PESTICIDE OR AGROCHEMICAL OR AGROTÓXICO OR DEFENSIVO AGRÍCOLA OR AGROQUÍMICO OR FUNGICIDE OR FUNGICIDA OR HERBICIDE OR HERBICIDA OR INSECTICIDE OR INSETICID) AND (FARMER OR AGRICULTORES OR FARM WORKER OR TRABALHADOR RURAL OR AGRICULTURAL WORKER OR FARMWORKER)
Web of Science	TS= (DEPRESSION OR DEPRESSIVE DISORDER OR DEPRESSIVE SYMPTOM OR DEPRESSIVE SYNDROME OR DEPRESSIVE DISORDER, MAJOR OR ANXIETY OR ANXIETY DISORDER OR SUICIDE OR SUICIDAL IDEATION) AND TS= (PESTICIDE OR AGROCHEMICAL OR FUNGICIDE OR HERBICIDE OR INSECTICIDE) AND TS= (FARMER OR FARM WORKER OR AGRICULTURAL WORKER OR FARMWORKER)

O processo de seleção foi realizado em um aplicativo web específico para revisões sistemáticas (Rayyan®, Qatar Computing Research Institute). Todos os registros do estudo identificados na pesquisa foram baixados e as duplicatas identificadas e excluídas. Posteriormente, pelo menos dois autores da revisão, trabalhando em pares, selecionaram independentemente os títulos e resumos de todos os artigos identificados por meio de pesquisa eletrônica para registros potencialmente relevantes. Comentários não foram incluídos. Um terceiro autor da revisão resolveu quaisquer divergências entre os dois primeiros autores da revisão.

Após a triagem inicial do título e do resumo, em uma segunda fase de avaliação, os textos completos de todos os estudos potencialmente relevantes foram examinados usando critérios de inclusão definidos a priori. A busca sistemática foi realizada sem qualquer restrição de idioma. Registros publicados em qualquer ano e qualquer idioma

foram incluídos. Os autores também identificam estudos adicionais potencialmente elegíveis. Os estudos potencialmente adicionais elegíveis foram pesquisados em listas de referência de todos os registros de estudos incluídos e nas coleções dos autores da revisão. A seleção dos estudos foi documentada em fluxograma.

Os critérios de elegibilidade são baseados nos elementos PICO/PECO (população, intervenções/exposição, comparadores e resultados), como segue:

a) População: Incluímos apenas estudos envolvendo a população que trabalha na agricultura e vive em área dedicada à agricultura. Os estudos que não envolviam agricultores foram excluídos. Apenas estudos em humanos foram incluídos.

b) Intervenção / Exposição: Incluímos estudos que envolvem a exposição ocupacional a agrotóxicos relacionados às atividades agrícolas.

c) Tipos de comparadores: o comparador foi os participantes expostos a agrotóxicos como atividade ocupacional.

d) Desfechos: esta revisão sistemática incluiu desfechos relacionados à depressão, ansiedade e suicídio (ideação, tentativas ou mortalidade). Todos os métodos para diagnosticar os critérios de depressão e ansiedade como resultado, tais como obtidos por médicos e/ou autorrelato, foram incluídos. Estudos que fornecem evidências sobre mais de uma das incidências de desfecho (depressão, ansiedade e / ou suicídio) foram incluídos nas análises de todos os desfechos descritos no estudo.

Para avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés, os estudos foram avaliados de acordo com as diretrizes de avaliação do JBI. Os dados e as principais descobertas foram extraídos dos estudos incluídos usando formulários de dados estruturados, abrangendo as características do estudo, desfechos e resultados. Meta-análises foram realizadas para avaliar a associação entre exposição a agrotóxicos e depressão, risco de suicídio e suicídio entre agricultores. Foi considerada a exposição coletiva a agrotóxicos, incluindo envenenamento por agrotóxicos e exposição ocupacional. Ambos os modelos de efeito fixo e de efeito aleatório foram empregados para as meta-análises usando o MedCalc® Statistical Software versão 20.

Os critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos em não humanos, estudos não focados em agricultores, relatos de casos e revisões.

4.1.2. Análise estatística

As meta-análises foram realizadas usando MedCalc® Statistical Software versão 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Bélgica). Decidimos, a priori, testar as seguintes variáveis como moderadores potenciais para cada questão de pesquisa: exposição a agrotóxicos em agricultores versus depressão, exposição a agrotóxicos versus risco de suicídio, exposição a agrotóxicos em agricultores versus suicídio. Se os participantes do estudo foram expostos a agrotóxicos (envenenamento, exposição cumulativa ou exposição ocupacional), considerou-se uma exposição coletiva a agrotóxicos. O programa MedCalc lista as proporções (expressas como uma porcentagem) com seus ICs de 95%, encontradas nos estudos individuais incluídos na meta-análise. MedCalc usou uma transformação de Freeman-Tukey para calcular a proporção do resumo ponderado sob o modelo de efeitos fixos e aleatórios. Cada estudo foi ponderado de acordo com o número de casos e controles incluídos. Tanto o modelo de efeitos fixos quanto o modelo de efeitos aleatórios foram usados neste estudo.

4.2 ESTUDO II

4.2.1 Casuística

A pesquisa compreende um estudo transversal e quantitativo com um grupo exposto formado por trabalhadores rurais do município de Maravilha, no oeste Catarinense, expostos à agrotóxicos (após realização do inquérito para certificar-se do uso deste), e indivíduos sem histórico de exposição ocupacional a agrotóxicos para formar o grupo controle. A seleção dos participantes do estudo contou com o apoio da Secretaria Municipal de Saúde do município de Maravilha/SC.

Os critérios de inclusão para participação do estudo foram: idade superior a 18 anos, indivíduos expostos à agrotóxicos na atividade laboral para o grupo exposto, e indivíduos não expostos ocupacionalmente a agrotóxicos para o grupo controle. Os critérios de exclusão foram: 1) presença de afecções patológicas sistêmicas recentes associadas, tais como infecções; 2) indivíduos incapacitados de responder aos questionários, por problemas físicos ou cognitivos; 3) utilização de agrotóxicos no ambiente doméstico, exclusivamente para o grupo controle.

O recrutamento dos participantes ocorreu no período de fevereiro a março do ano de 2020, e foi interrompido devido ao início da pandemia do coronavírus no Brasil.

Totalizando um n=25 indivíduos para o grupo controle e n=28 indivíduos para o grupo exposto. Os sujeitos foram informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, as dúvidas esclarecidas e procedido o convite à participação voluntária do estudo, sendo que todos os participantes da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo III). O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição de Ensino número 16109719.3.0000.0121, seguindo os preceitos legais da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

4.2.2 Coleta de dados

Os indivíduos participantes do estudo responderam um questionário para coleta de dados sócio demográficos, história clínica e histórico ocupacional, resumidamente: 1) perfil de idade e gênero; 2) escolaridade; 3) renda; 4) uso de medicação e doenças pré-existentes; 5) utilização de agrotóxicos; 6) forma de aquisição dos agrotóxicos; 7) manuseio e aplicação de agrotóxicos; 8) descarte das embalagens; 9) tempo de exposição aos agrotóxicos (Anexo IV). Para avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão, foram utilizados questionários validados para pesquisa, Inventário de ansiedade (IDATE traço-estado) e Inventário de depressão de Beck (IDB), respectivamente, realizado por pessoa treinada, e com suporte da psicóloga da Secretaria de Saúde do município de Maravilha/SC (Anexos V e VI).

4.2.3 Coleta sanguínea

Amostras de sangue foram coletadas voluntariamente dos participantes do estudo, no laboratório de análises clínicas - Bioanálises, em parceria com a Secretaria de Saúde do município de Maravilha/SC. As amostras foram coletadas em tubos com anticoagulante (EDTA para separação do plasma e heparina para sangue total) e tubo sem anticoagulante para o soro. As amostras foram devidamente processadas e imediatamente separadas em alíquotas, devidamente identificadas em microtubos, e acondicionadas em ultrafreezer -80°C.

4.2.4 Determinação de proteínas

Determinou-se o quantitativo de proteínas utilizando-se o método de Bradford (1976). O protocolo analítico foi realizado utilizando o reagente de Coomassie, a partir

do qual realizou-se curva padrão em triplicata com albumina bovina, procedendo as leituras em espectrofotômetro UV/VIS 5300PC, da Metash, a 595 nm, e obteve-se o fator de correção (FC). Para dosagem de proteína das amostras adicionou-se em um tubo de ensaio 2.500µL do reagente e 50µL de amostra (diluída 1:10, após 1:40), sendo calculadas as concentrações, de acordo com o FC encontrado na curva.

4.2.5 Análises Bioquímicas

4.2.5.1 Hemograma

O laboratório de análises clínicas Bioanálises foi responsável pela contagem de células sanguíneas imediatamente após a coleta. Um hemograma completo e diferencial foi realizado para cada amostra de sangue usando um analisador automatizado (Sysmex Corporation Kobe, Japão). A padronização, calibração do instrumento e processamento das amostras foram feitos de acordo com as instruções do fabricante.

4.2.5.2 Creatinina

A creatinina foi determinada por kit comercial (Gold Analisa®), através do método cinético-colorimétrico, conforme orientação do fabricante. A creatinina e os interferentes presentes na amostra reagem com o ácido pícrico em meio alcalino originando um complexo colorido, que é lido em dois pontos, em 510 nm. Dessa forma, isola-se a formação do complexo creatinina-quelante e a determinação colorimétrica do produto final torna-se livre de interferentes, referindo-se exclusivamente à creatinina presente.

4.2.5.3 Alanina aminotransferase (ALT)

A ALT foi determinada por kit comercial (Gold Analisa®), através do método cinético-UV, conforme orientação do fabricante. A enzima catalisa a transferência do grupo amina da alanina para o alfa-cetoglutarato com formação de glutamato e piruvato. O piruvato é reduzido a lactato por ação da lactato desidrogenase (LDH), enquanto que a coenzima NADH é oxidada a NAD⁺. A atividade enzimática da ALT na amostra é calculada com base na redução da absorbância em 340 nm, quando o NADH se transforma em NAD⁺.

4.2.5.4 Aspartato aminotransferase (AST)

A AST foi determinada por kit comercial (Gold Analisa®), através do método cinético-UV, conforme orientação do fabricante. A enzima catalisa a transferência do grupo amina do aspartato para o alfa-cetoglutarato com formação de glutamato e oxalacetato. O oxalacetato é reduzido a malato por ação da malato desidrogenase (MDH), enquanto que a coenzima NADH é oxidada a NAD⁺. A atividade enzimática da AST na amostra é calculada com base na redução da absorbância em 340 nm, quando o NADH se transforma em NAD⁺.

4.2.5.5 Lactato desidrogenase (LDH)

A LDH foi determinada por kit comercial (Gold Analisa®), através do método cinético-UV, conforme orientação do fabricante. Nas condições do ensaio, a LDH catalisa a conversão do piruvato para lactato, enquanto o NADH é oxidado para NAD⁺. A atividade catalítica é determinada a partir da velocidade de desaparecimento do NADH medida em 340 nm.

4.2.5.6 Ácido úrico

O ácido úrico foi determinado por kit comercial (Gold Analisa®), através do método enzimático-colorimétrico, conforme orientação do fabricante. O ácido úrico é oxidado pela uricase (UOD) em alantoína, CO e H₂O₂. Através de uma reação de copulação oxidativa, catalisada pela peroxidase (POD), o peróxido de hidrogênio formado reage com o diclorofenolsulfonato (DCFS) e 4-aminoantipirina (4-AMP), produzindo uma antipirilquinonimina de cor vermelha. A absorbância do complexo formado, medida em 505 nm, é diretamente proporcional à concentração de ácido úrico da amostra.

4.2.6 Butilcolinesterase (BChE)

A atividade da enzima butilcolinesterase foi realizada através de kit comercial da marca Gold Analisa, por método cinético-colorimétrico. A atividade catalítica da colinesterase na amostra analisada é diretamente proporcional ao decréscimo da absorbância medida em 405 nm quando o ferricianeto (amarelo) é reduzido para ferrocianeto (incolor) pela ação da tiocolina.

4.2.7 Avaliação do Perfil Oxidativo

O perfil oxidativo dos indivíduos foi avaliado pela determinação de indicadores de estresse oxidativo, como as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e pela avaliação das defesas antioxidantes enzimáticas e não-enzimáticas, atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST) e ácido ascórbico (vitamina C). Utilizou-se o plasma para determinação da peroxidação lipídica, e sangue total para atividade das enzimas antioxidantes. O soro foi utilizado para determinação da concentração de vitamina C.

4.2.7.1 Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A avaliação de TBARS foi realizada em quadruplicata pelo protocolo de Ohkawa *et al.* (1979), com leitura a 532 nm, os resultados obtidos foram expressos em nmol MDA/mL. Essa técnica tem como objetivo medir a formação de malonaldeído (MDA), que compreende uma substância formada pela reação das ERO com os lipídios de membrana, que é denominado lipoperoxidação (LPO). A LPO ocasiona alterações na membrana que compreendem transtornos de permeabilidade, perda de seletividade e comprometimento dos componentes da matriz extracelular. O MDA, quando aquecido em presença do ácido tiobarbitúrico, forma um composto de coloração rosa, o qual será medido espectrofotometricamente (OHKAWA *et al.*, 1979).

4.2.7.2 Superóxido Dismutase (SOD)

A análise de SOD foi realizada conforme a metodologia padronizada em laboratório com leitura cinética em espectrofotômetro a 480 nm (MCCORD; FRIDOVICH, 1988). A SOD oxida a adrenalina, formando o adrenocromo, sendo que quanto maior a atividade da SOD menor será a quantidade de O₂. e menos adrenocromo será formado.

4.2.7.3 Catalase (CAT)

A avaliação da catalase será procedida conforme o protocolo de Nelson e Kiesow (1972), com leitura do decréscimo da absorbância em 240 nm, e o resultado será expresso em nmol/mg de proteína. A CAT é uma enzima intracelular do sistema de defesa enzimático que atua decompondo o peróxido de hidrogênio.

4.2.7.4 Glutathione S-Transferase (GST)

A metodologia para dosagem da GST consiste em avaliar a conjugação de 1 mM de glutathiona reduzida (GSH) com 1mM do reagente 1-cloro-2,4 dinitrobenzeno (CDNB), processo catalisado pela enzima, conforme descrito por Habig et al (1974). O complexo conjugado formado possui absorvância máxima em 340 nm. O resultado foi expresso em nmol de CNDB/conjugado/min/mg proteína.

4.2.7.5 Ácido Ascórbico

A análise do conteúdo de ácido ascórbico foi realizada com base no método de Jacques-Silva *et al.* (2001) com leitura de absorvância em 520 nm. O ácido ascórbico, também denominado de vitamina C, possui função de antioxidante exógeno, transformando as ERO em formas inertes. As amostras de soro foram analisadas em triplicata nas placas, pipetou-se 100 µL de amostra, 25 µL de água destilada, 25 µL de TCA 13,3% e 20 µL de 2,4 dinitrofenilhidrazina (DNPH), incubou-se as placas a 37°C por 120 minutos. Ao final da incubação, para parar a reação pipetou-se 130 µL de ácido sulfúrico 65%, e procedeu-se a leitura. Realizou-se o cálculo, multiplicando a média das absorvâncias pelo FC, e os resultados foram expressos em gramas/litro (g/L).

4.2.8 Parâmetros Inflamatórios

A concentração de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) no soro dos indivíduos foram determinadas por meio de kits comerciais da marca Thermo Fisher (Invitrogen®), pelo método ELISA. O método baseia-se em reações antígeno-anticorpo detectáveis por meio de reações enzimáticas (teste imunoenzimático). Os resultados são expressos em pg/ml.

4.2.9 Indolamina-2,3-dioxigenase (IDO)

A concentração da enzima IDO foi determinada em soro, por meio do kit comercial (Thermo Fisher®) pelo método de ELISA. O método baseia-se em reações antígeno-anticorpo detectáveis por meio de reações enzimáticas (teste imunoenzimático). A leitura da absorvância é feita em 450 nm. Os resultados são expressos em ng/ml.

4.3 Cultivo celular (HT22)

A fim de avaliar a neurotoxicidade induzida pelo glifosato e Roundup® utilizamos uma linhagem celular de neurônios hipocampais de camundongos (HT22). As células

HT22 são uma sublinhagem derivada das células HT4, que foram originalmente imortalizadas a partir de uma cultura primária de neurônios hipocâmpais de camundongos (FREDERIKSEN et al., 1988). As células foram cultivadas em DMEM, pH entre 7,2-7,3, suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibiótico (estreptomicina e penicilina) e mantidas em atmosfera contendo 5% de CO₂, a 37°C. O meio de cultivo foi trocado a cada 2 dias e, ao atingirem uma confluência de 80-90%, as células eram repicadas utilizando tripsina (0,05%).

Os experimentos foram realizados utilizando células entre a 5^a e a 15^a passagem, apresentando uma confluência de 80 a 85%. O número de células foi padronizado por meio de contagem em câmara de Neubauer e as mesmas eram cultivadas em placas de 6, 12 ou 96 poços, de acordo com a necessidade experimental.

4.3.1 Tratamento do cultivo celular (HT22)

Primeiramente, foram realizados estudos de toxicidade, nos quais as células hipocâmpais (HT22) foram expostas a diferentes concentrações do glifosato isolado e da formulação comercial a base de glifosato, Roundup® original DI. O ensaio de MTT foi utilizado como indicador de viabilidade celular, em concentrações crescentes de glifosato e Roundup® que variam entre 0,05 mg/L a 50 mg/L. As células controle foram tratadas apenas com o meio DMEM, veículo utilizado para diluição dos compostos. O ensaio de MTT foi realizado após 6 horas de exposição. Baseado nesse experimento, foi escolhida a concentração de glifosato e Roundup® para os ensaios de inflamação, através da concentração de citocinas pró-inflamatórias liberadas, e da concentração daIDO.

4.3.2 Redução do MTT

A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio de redução do MTT (brometo de 3-(4, 5-dimetiltiazol-2-il)-2, 5-difeniltetrazólio) conforme descrito por Mosmann, 1983. As desidrogenases clivam os anéis de tetrazólio do MTT de coloração amarela gerando cristais de formazan (4, 5-dimetiltiazol-2-il)-3, 5-difenilformazan) de cor azul escura, que podem ser solubilizados e quantificados por meios espectrofotométricos. Desta forma, a quantidade de cristais de formazan formados é diretamente proporcional à quantidade de células viáveis. Essa técnica foi realizada em células cultivadas em placas de 96 poços na densidade de 1×10^4 células por poço (10000 células/mL). O formazan insolúvel foi dissolvido com 100 µL DMSO. Após a completa solubilização dos cristais foi realizada

a leitura pontual da absorbância em espectrofotômetro no comprimento de onda de 550 nm. Células controle tratadas com DMEM foram tidas como 100% de viabilidade celular.

4.3.3 Avaliação de citocinas pró-inflamatórias e IDO

Para este ensaio as células foram cultivadas em placas de 96 poços na densidade de $3,5 \times 10^3$ células por poço (35000 células/mL). A concentração das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e de IDO foram medidas após 6 horas de exposição do glifosato ou Roundup® na concentração de 0,5 mg/L. Para o grupo controle, foi adicionado apenas o meio DMEM. A concentração das citocinas e da IDO foram determinadas por meio de kits comerciais da marca Thermo Fisher (Invitrogen®), pelo método ELISA, conforme descrito previamente.

4.4 Análise Estatística

Os questionários foram codificados e digitados para posterior análise estatística. Para avaliar diferenças estatísticas entre os grupos (exposto e controle), foi utilizado o teste “t” Student (com intervalo de confiança de 95%) para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos. Para determinar as correlações entre as variáveis, foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou teste de Fisher, quando apropriado. Para os resultados da cultura celular, os grupos (controle, glifosato e Roundup®) foram avaliados através de anova de uma via, seguido do teste de Dunnett. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESTUDO I: Revisão sistemática da literatura investigando o potencial risco de depressão e suicídio em agricultores expostos a agrotóxicos

As condições de saúde mental são fatores de risco significativos para várias doenças e contribuem para perdas econômicas em nível nacional, conforme destacado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio de sua Iniciativa Especial para Saúde Mental 2019-2023. Esta iniciativa visa garantir o acesso universal e de qualidade a intervenções e cuidados para indivíduos com transtornos mentais (WHO, 2019).

Globalmente, os transtornos depressivos afetam aproximadamente 322 milhões de pessoas. No Brasil, os transtornos mentais são ainda mais prevalentes, com uma estimativa de 5,8% da população diagnosticada com depressão e 9,3% com transtornos de ansiedade, ocupando o primeiro lugar na região das Américas (WHO, 2017). Compreender os fatores que contribuem para a depressão e a ansiedade é crucial para políticas, planejamento e avaliação de saúde eficazes, bem como para ampliar intervenções e serviços de qualidade para as pessoas afetadas.

Pesquisas que investigam a conexão entre exposição a agrotóxicos e condições de saúde mental, incluindo ansiedade e depressão, foram realizadas e sugerem que os agricultores expostos a agrotóxicos podem ser mais suscetíveis a esses distúrbios (SANNE et al. 2003; MEYER et al. 2010; BEARD et al. 2014). Além disso, um estudo de Ringgenberg et al. (2018) encontrou um aumento na taxa de suicídio entre os agricultores em comparação com a população em geral. Embora os mecanismos subjacentes a essas associações não sejam totalmente compreendidos, alguns estudos exploraram o envolvimento de fatores genéticos, danos oxidativos e alterações nos sistemas de neurotransmissores causados por agrotóxicos (SAVY et al. 2018; MARTÍNEZ et al. 2018; CATTANI et al. 2017; CATTANI et al. 2021).

Apesar do progresso feito na compreensão dos impactos da exposição a agrotóxicos na saúde mental, ainda há uma compreensão limitada sobre seus efeitos, particularmente em relação aos transtornos afetivos. Estudos usando modelos animais de exposição a agrotóxicos mostraram que a exposição perinatal subcrônica ao herbicida glifosato pode levar à excitotoxicidade do glutamato, causando superestimulação do influxo de cálcio, déficit energético e estresse oxidativo nas células do hipocampo

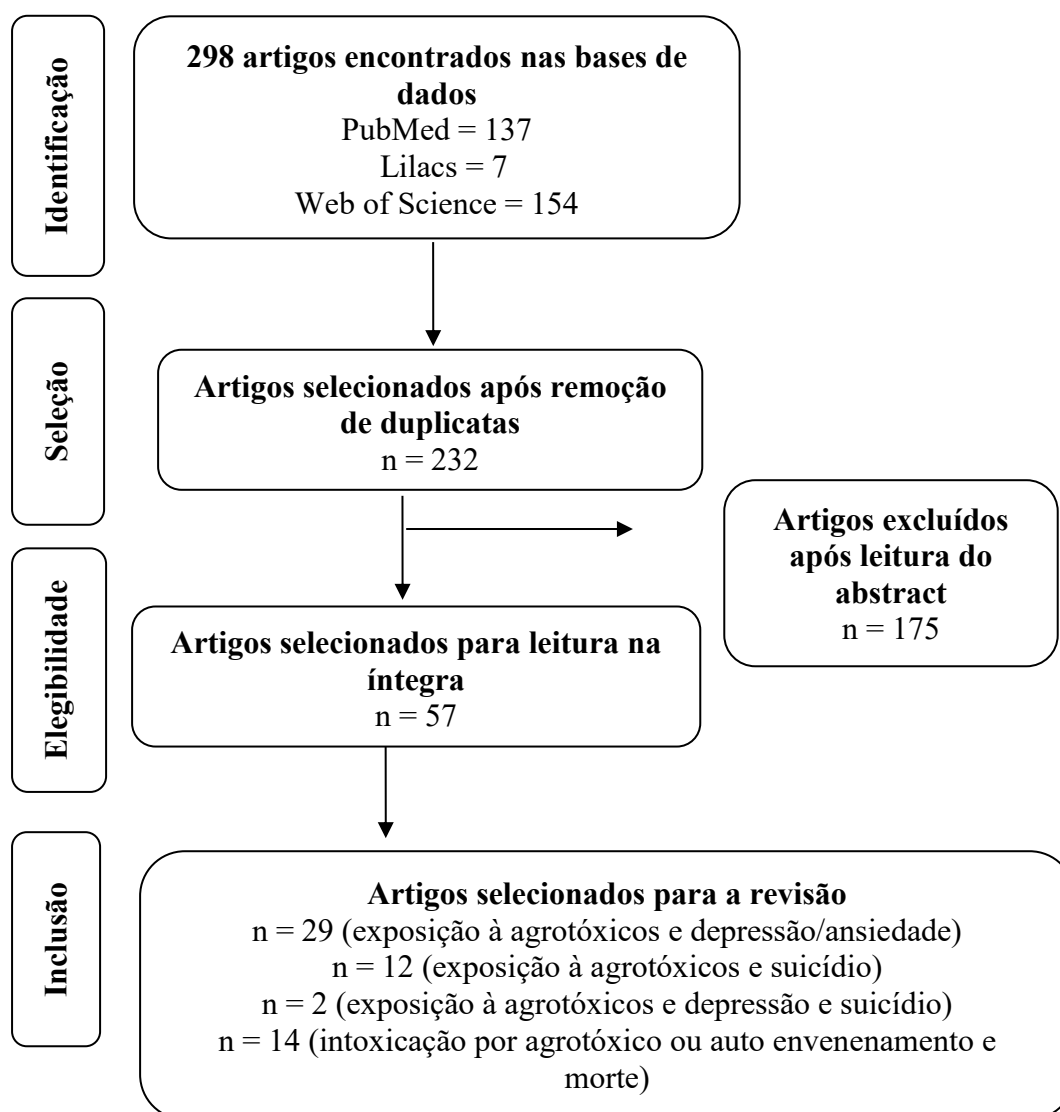
(CATTANI et al. 2014; CATTANI et al. 2017). Além disso, a exposição ao glifosato durante o neurodesenvolvimento foi associada a comportamento do tipo depressivo na prole de ratos adultos do sexo masculino (CATTANI et al. 2017). O nosso grupo de pesquisa também demonstrou que a exposição materna ao glifosato pode afetar a expressão do neuropeptídeo dinorfina no cérebro, levando potencialmente a danos cerebrais de longo prazo (CATTANI et al. 2021). A excitotoxicidade do glutamato, o dano oxidativo e a neuroinflamação desempenham um papel nos efeitos neurotóxicos induzidos pelo agrotóxico paraquat (NASPOLINI et al. 2021).

Embora as consequências da exposição aguda a agrotóxicos sejam mais bem compreendidas, os efeitos a longo prazo da exposição crônica de baixo nível no sistema nervoso central ainda requerem mais investigação. Notavelmente, uma revisão sistemática realizada em 2013 por Freire e Koifman forneceu evidências de uma provável conexão entre exposição a agrotóxicos e transtornos depressivos ou desfechos relacionados ao suicídio, mas faltam revisões mais recentes sobre a associação entre exposição ocupacional a agrotóxicos e depressão ou suicídio em trabalhadores agrícolas.

Considerando os impactos duradouros e potencialmente debilitantes da depressão na vida dos indivíduos, é vital revisar exaustivamente os estudos anteriores e examinar se a exposição ocupacional dos agricultores a agrotóxicos constitui um fator de risco para transtornos depressivos, ansiedade e desfechos relacionados ao suicídio, incluindo ideação suicida, tentativas de suicídio ou mortalidade por suicídio.

5.1 Seleção de artigos

Um total de 298 registros de estudos publicados até novembro de 2020 foram identificados por meio de nossas pesquisas eletrônicas no banco de dados. A Figura 04 apresenta um fluxograma delineando o processo de identificação, triagem e seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 241 estudos foram excluídos (66 duplicados, 175 excluídos com base na leitura do resumo, não envolvendo exposição ocupacional ou não direcionados aos agricultores). Por fim, cinquenta e sete artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade e às recomendações do JBI foram incluídos na revisão (Material Suplementar S2 - Avaliação de qualidade pela lista de verificação de avaliação crítica do JBI).

Figura 04 – Seleção de artigos para revisão sistemática.

Fonte: O autor.

Os dados extraídos dos artigos incluídos foram apresentados em três tabelas com base nos desfechos estudados. A Tabela 1 resume os resultados de 31 artigos que investigam a conexão entre exposição a agrotóxicos e depressão, ansiedade ou outros problemas mentais. A Tabela 2 fornece uma visão geral de 14 estudos selecionados que exploram a relação entre a exposição a agrotóxicos e os resultados relacionados ao suicídio. A Tabela 3 traz os dados extraídos de 14 estudos que relacionaram casos de intoxicação ou auto envenenamento por agrotóxicos e morte. Dois estudos avaliaram desfechos de depressão e suicídio, e seus resultados foram incluídos em ambas as tabelas. As medições de exposição nos estudos selecionados incluíram questionários sobre atividades agrícolas, estado de saúde, frequência e método de aplicação de agrotóxicos nas plantações e histórico de intoxicação.

Tabela 01. Resumo dos artigos sobre exposição ocupacional a agrotóxicos e depressão/ansiedade ou outros transtornos mentais.

Autor (ano)	País (Localidade)	População	Exposição	Outcome	Métodos	Resultados	Principais achados
Estudos Transversais							
Beseler C, Stallones L (2006)	Estados Unidos (Colorado)	761 agricultores	Questionário sobre atividade agrícola, percepção de saúde, uso de agrotóxicos e histórico de intoxicação	Sintomas depressivos	CES-D e SEM	25% dos indivíduos relataram dificuldades financeiras; 10% têm histórico de intoxicação e 6% foram considerados depressivos (escore > 16 na escala CES-D)	Saúde “ruim”, dificuldade financeira e histórico de intoxicação por agrotóxico justificou os sintomas depressivos. De acordo com SEM a intoxicação precede o humor deprimido.
Beseler C, Stallones L (2013)	Estados Unidos (Colorado)	1637 agricultores	Questionário sobre histórico de intoxicação à agrotóxicos, dificuldades financeiras e percepção de saúde	Comportamento de segurança e sintomas depressivos	CES-D e SEM	7,5% reportaram intoxicação prévia por agrotóxicos, 7,9% apresentaram escore >15 para CES-D, e 9,4% reportaram lesões com redução no tempo de trabalho. Associação positiva entre intoxicação e: sentir-se incomodado (OR = 2.08; CI: 1.30, 3.31); sem apetite (OR = 1.81; CI: 1.05, 3.12); humor deprimido (OR = 2.18; CI: 1.08, 4.41); esforço maior para as tarefas (OR = 1.81; CI: 1.16, 2.82); sensação de fracasso (OR = 2.68; CI: 1.46, 4.92); sensação de medo (OR = 2.00; CI: 1.16, 3.43)	Dificuldade financeira, problemas de saúde e intoxicação por agrotóxico tem um efeito similar sobre os sintomas somáticos de depressão. Este estudo traz evidências sobre os efeitos neurológicos da intoxicação por agrotóxicos e comportamento de risco e lesões.
Butinof, M et al. (2015)	Argentina (Córdoba)	880 agricultores	Questionário sobre uso e	Status de saúde	Questionário auto-aplicável	A classe de agrotóxico mais utilizada foi a dos herbicidas,	Estado civil, tempo de serviço, baixo nível de

			frequência de agrotóxicos, estilo de vida e condições de saúde			glifosato (98%), 2,4-D (89.3%) e atrazina (87.4%). Sintomas frequentes: 47,4% irritação, 35,5% fadiga, 40,4% dor de cabeça e 27,6% nervosismo ou depressão. A presença de sintomas de irritação tem os fatores de risco: nervosismo ou depressão (OR = 4.39; CI: 2.83-6.80), mais do que 10 anos de trabalho (OR = 1.65; CI: 1.05-2.59) e mistura e aplicação de mais de 10 agrotóxicos (OR = 1.56; CI: 1.04-2.35)	proteção, uso combinado de diversos agrotóxicos e aplicação do inseticida endossulfan estiveram associados a maior frequência dos sintomas relatados
Campos E, et al. (2016)	Brasil (Rio Grande do Sul)	869 agricultores	Questionário sobre exposição a agrotóxicos e intoxicação	Transtornos mentais comuns	Depressão auto relatada e SRQ-20	Associações positivas: Intoxicação a agrotóxicos e transtornos mentais comuns (OR = 2.63; 95% CI, 1.62-4.25); intoxicação a agrotóxicos e depressão (OR = 2.62; 95% CI, 1.63-4.21); depressão e exposição à piretróides (OR = 1.80; 95% CI, 1.01-3.21) e álcool alifático (OR = 1.99; 95% CI, 1.04-3.83)	A prevalência de transtornos mentais e depressão foi de 23% e 21%. Foi encontrado associação entre intoxicação a agrotóxicos e depressão, especialmente para piretróides e álcool alifático
Conti C, et al. (2018)	Brasil	220 agricultores	Questionário sobre exposição a agrotóxicos	Sintomas depressivos	BDI-II	Associação positiva entre alto escore para BDI e: exposição a agrotóxicos (OR = 5.52; 95% CI, 1.18-25.88); uso de tabaco (OR = 2.81; 95% CI,	A análise de logística multivariada demonstrou que exposição à agrotóxicos, uso de tabaco, pobre autopercepção de saúde e

						1.11-7.11); pobre auto percepção de saúde (OR = 2.61; 95% CI, 1.33-5.11); presença de doenças crônicas (OR = 2.38; 95% CI, 1.16-4.87)	presença de doenças crônicas contribuem como fator de risco para sintomas depressivos
Demos K, et al (2013)	Grecia	328 agricultores e 347 controles	Tipo de ocupação	Condições de saúde	Parâmetros hematológicos e bioquímicos, MINI e MADRS	Agricultores sofrem de hipertensão, problemas cardiovasculares e ortopédicos em maior frequência. Hematócrito, hemoglobina e atividade da colinesterase foram menores nos agricultores. Melhores performances para os testes MMSE e MADRS foram encontrados em agricultores jovens, comparado com o grupo controle, entretanto isso foi revertido com a idade.	Prejuízos físicos e mentais foram observados nos agricultores conforme envelheciam.
Faria N., et al. (1999)	Brasil	1282 agricultores	Questionário sobre extensão de área plantada, atividade agrícola, tecnologia e uso de agrotóxicos	Transtornos psiquiátricos menores (MPD)	Questionário auto aplicado e SRQ-20	MPD foram encontrados em 37,5% dos agricultores. O risco foi maior para áreas de cultivo entre 26 a 50 hectares. Intoxicação por agrotóxicos foi fortemente associada com MPD (OR = 2.65; 95% CI, 1,83 – 3,86; p < 0,0001).	A forte associação entre intoxicação aguda por agrotóxicos e morbidades psiquiátricas indicam que é preciso mais estudos para investigar os mecanismos que envolvem essa associação.
Faria N., et al. (2014)	Brasil	2400 agricultores	Questionário sobre exposição a agrotóxicos e intoxicação	Transtornos psiquiátricos menores (MPD)	Questionário auto aplicado e SRQ-20	A prevalência de MPD foi 12%. Volume de produção de tabaco foi inversamente associado com MPD. Em relação a outras	O estudo reforça a evidência da associação entre intoxicação por agrotóxicos e transtornos mentais. Ele também aponta

						comorbidades, o número de intoxicações por agrotóxicos e episódios de enjoo mostraram associação linear com MPD. Em relação ao tipo de agrotóxico utilizado, agricultores que utilizaram organofosforados tiveram um risco maior de 50% para MPD do que agricultores que não utilizaram esse agrotóxico.	para o aumento do risco de MPD com baixo status socioeconômico, exposição cutânea à agrotóxicos, e exposição a organofosforados
Grzywacz et al. (2011)	Carolina do Norte	122 agricultores	Questionário sobre características pessoais e comportamento de risco	Sonolência diurna e sintomas depressivos	ESS e CES-D	45% dos agricultores apresentaram sintomas depressivos e 20% apresentaram sonolência elevada.	Os resultados indicam que uma quantidade significativa de agricultores apresentam sintomas de depressão e sonolência, que coloca-os em risco de acidente de trabalho ou lesão não intencional
Harrison e Mackenzie Ross (2016)	Inglaterra	127 agricultores e 78 controles	Criadores de ovelhas com histórico de baixa exposição a compostos organofosforados	Saúde mental	HADS, BAI, e SCID	Ambas as medidas de auto relato e SCID mostraram altas taxas de ansiedade e depressão entre os agricultores (21,7% e 13,9%, respectivamente), em comparação com o grupo de controle (2,7% e 5,3%, respectivamente). No entanto, para a entrevista de diagnóstico, a exposição não foi associada à depressão.	Agricultores com histórico de exposição à organofosforados são mais vulneráveis a sintomas psiquiátricos e transtorno de humor do que indivíduos não expostos

Hong S, et al. (2009)	Coreia	82 agricultores	O efeito residencial em grupos que vivem dentro do pomar em comparação com aqueles de fora, a duração da agricultura e a frequência anual de pulverização de agrotóxicos.	Sintomas depressivos	BDI e MMPI-D	Não foi encontrado diferença em relação ao efeito residencial, para o BDI (11.9 ± 8.6 vs. 11.4 ± 7.2 , $p = 0.38$) e MMPI-D (52.9 ± 8.9 vs. 53.2 ± 8.1 , $p = 0.44$). O escore para MMPI-D mostrou correlação positiva entre beber álcool, anos de trabalho na agricultura, história de intoxicação, frequência anual de pulverização de agrotóxicos e escore para BDI.	Exposição a agrotóxicos esteve associada com o surgimento de sintomas depressivos, independente da área residencial
Jamal F, et al. (2016)	India (Malihabad)	187 agricultores e 187 controles	Exposição a compostos organofosforados	Prejuízo neurocognitivo, saúde mental e sintomas clínicos	SNI e GHQ	Os produtores expostos apresentaram alterações nos parâmetros enzimáticos e clínicos. Embora as taxas de ansiedade/insônia e depressão grave foram significativamente maiores nos pulverizadores de agrotóxicos, distúrbios que afetam a velocidade psicomotora, atenção seletiva, atenção dividida, memória verbal, memória não verbal, memória prospectiva, funcionamento espacial e iniciativa/energia foram todos menores no grupo exposto.	Agricultores que trabalham expostos a organofosforados são mais propensos a transtornos neuropsicológicos
Joo Y, Roh S (2016)	Coreia	543 agricultores	Questionário sobre área de	Depressão	CES-D, LSNS e SQ16	Auto avaliação de saúde ruim, baixo suporte social e	Os resultados confirmaram os efeitos do apoio social, a auto

			cultivo, horas de trabalho e exposição a agrotóxicos			neurotoxicidade foram positivamente associados ao risco de depressão (OR = 15.96; 95% CI, 3.11-81.97; OR = 3.14; 95% CI, 1.26-7.82; OR = 3.68; 95% CI, 1.08-12.57, respectivamente)	avaliação da satisfação com a saúde e a neurotoxicidade causada pela exposição a agrotóxicos na depressão e ideação suicida.
Khan K, et al. (2018)	Estados Unidos	200 agricultores e 157 controles	Agricultores convencionais e agricultores orgânicos	Saúde mental	Questionário auto aplicado e CES-D	Os agricultores convencionais demonstraram uma frequência significativamente maior de sintomas neurológicos e depressivos. Modelos de regressão revelaram associações positivas e significativas da agricultura convencional com sintomas totais ($\beta = 1,34$; $p = 0,02$), sensoriais ($\beta = 0,83$; $p = 0,001$) e comportamentais ($\beta = 0,09$; $p = 0,03$) após a contabilização de idade, renda, educação e anos na agricultura.	Os resultados obtidos para os desfechos neurológicos e de saúde mental foram consistentes, indicando que fatores de risco ambientais e ocupacionais podem existir em maior extensão nas populações agrícolas convencionais e contribuir para o desenvolvimento de doenças.
Kim J, et al. (2013)	Coreia	1958 agricultores	Intoxicação ocupacional por agrotóxicos (sintomas, tipos de tratamento e número de intoxicações)	Sintomas depressivos	GDS-15	A intoxicação ocupacional por agrotóxicos associou-se positivamente ao risco de sintomas depressivos (OR = 1,61; IC95% 1,10-2,34). Casos de intoxicação por agrotóxicos mais graves, como casos de sintomas moderados ou graves (OR = 2,81; IC 95% 1,71-4,63),	10,4% dos agricultores relataram sintomas depressivos. O paraquat foi considerado um preditor significativo de sintomas depressivos. Nenhuma associação significativa foi encontrada com a aplicação cumulativa de agrotóxicos ao longo da vida e sintomas

						casos ambulatoriais ou de hospitalização (OR = 2,52; IC 95% 1,15-5,53) e múltiplos casos de intoxicação (OR = 1,82; IC95% 1,19-2,76) apresentaram maior risco de sintomas depressivos do que casos mais leves.	depressivos. No entanto, a gravidade da intoxicação por agrotóxicos, o tipo de atendimento recebido e o número de episódios de intoxicação foram associados a maiores riscos de sintomas depressivos.
Kori et al. (2020)	India	51 agricultores e 54 controles	Avaliação de resíduos de agrotóxicos em amostras de sangue e urina	Sintomas depressivos	BDI-II	Um aumento na pontuação do BDI (21%) foi obtido em agricultores expostos a agrotóxicos. Diminuição do nível de dopamina no plasma sanguíneo e dos níveis de dopamina, serotonina e seus metabólitos DOPAC, HVA, NE e HIAA na urina, foi associada ao aumento da atividade da MAO e depressão em agricultores.	Os níveis de neurotransmissores foram negativamente correlacionados com resíduos de agrotóxicos no soro e urina, sugerindo o papel dos agrotóxicos nas alterações dos neurotransmissores. Essas mudanças foram associadas a uma maior incidência de depressão em agricultores
Mackenzie Ross et al. (2010)	Inglaterra	127 agricultores e 78 controles	Exposição a compostos organofosforados	Prejuízo neuropsicológico ou psiquiátrico	Entrevista semiestruturada, teste psicométrico, HADS	46,9% dos agricultores tiveram pontuações acima dos limites clínicos para depressão em comparação com apenas 6,5% dos controles. Os agricultores apresentaram níveis mais elevados de ansiedade (41,5%) em comparação ao controle (22,1%). Os sujeitos expostos tiveram um desempenho significativamente pior do	Os resultados sugerem que pode existir uma relação entre o baixo nível de exposição a organofosforados e o funcionamento neurocomportamental prejudicado

						que os controles em testes de memória, velocidade de resposta, controle motor fino, flexibilidade mental e elaboração de estratégias.	
Malekirad, A et al (2013)	Iran	187 agricultores e 187 controles	Exposição a compostos organofosforados	Prejuízo neurocognitivo, saúde mental e sintomas clínicos	SNI e GHQ-28	Os agricultores expostos apresentaram maior glicemia em jejum, nitrogênio da uréia no sangue, colesterol, teste de tolerância à glicose oral e menor AST, ALP e creatinina do que os controles. As taxas de ansiedade/insônia e depressão severa também foram significativamente maiores nos agricultores do que nos controles.	Agricultores que trabalham expostos à organofosforados são mais propensos a transtornos mentais e diabetes
Mwabulambo, S G et al (2018)	Tanzânia (região de Arusha)	140 agricultores	Questionário sobre ocupação, exposição e tipo de agrotóxico utilizado	Sintomas neurológicos de saúde	Questionário sobre saúde	95% dos agricultores relataram manuseio de agrotóxicos organofosforados. Fraqueza corporal foi o sintoma neurológico mais relatado (57,1%), seguido por suor e cefaleia (40,7%), falta de apetite e depressão (29,3%) e irritação (26,4%). Cerca de 27% dos aplicadores de agrotóxicos tinham um nível de acetilcolinesterase abaixo do valor limite	Uma alta taxa de sintomas neurológicos e redução da acetilcolinesterase foi observada entre os agricultores

Povey et al. (2014)	Grã Bretanha	1350 agricultores	Questionário sobre exposição a agrotóxicos	Transtornos neuropsiquiátricos	A prevalência de depressão, demência, parkinsonismo e neuropatia foi determinada usando algoritmos	Indivíduos que nunca buscaram orientação relacionado a intoxicação e manuseio de agrotóxicos, tiveram OR elevado para neuropatia (OR = 1,57; IC 95% 0,97–2,54) e parkinsonismo (OR = 1,56; IC 95% 0,95–2,56), mas não para depressão ou demência.	Os resultados são consistentes para exposição a baixas doses de agrotóxicos associado com neuropatia e Parkinsonismo. Em participantes que buscaram aconselhamento sobre intoxicação por agrotóxicos, foi associado depressão, demência, parkinsonismo e neuropatia.
Serrano-Medina, et al. (2019)	México	140 agricultores e 100 controles	Exposição a compostos organofosforados	Transtornos neuropsiquiátricos	MINI	31,4% dos participantes expostos tinham diagnóstico de depressão maior com risco de suicídio. Os diagnósticos de depressão maior e ansiedade generalizada foram encontrados em 14,3%. Nenhum transtorno psiquiátrico foi detectado em 25,7% do grupo exposto.	Os resultados do estudo fornecem algumas evidências de associação entre a exposição ocupacional a organofosforados e efeitos neuropsicológicos, como depressão, risco de suicídio e ansiedade.
Stallones et al. (2002)	Estados Unidos (Colorado)	761 agricultores	Exposição a compostos organofosforados	Sintomas depressivos	CES-D	A prevalência de depressão foi de 6,0% nesta população, 9,5% no sexo feminino e 3,8% no masculino. 69 indivíduos (9,2%) relataram doenças por intoxicação por agrotóxicos. Foi encontrado associação positiva entre depressão e doença por agrotóxicos (OR = 5,95; IC 95% 2,56-13,84); depressão e problemas de saúde (OR = 10,82; IC 95% 4,07-28,76)	Exposição a agrotóxicos em concentração alta o suficiente para causar sintomas de intoxicação foi associada a sintomas depressivos elevados, independentemente de outros fatores de risco conhecidos para depressão

Estudo de Coorte

Besler C, Stallones L (2008)	Estados Unidos (Colorado)	653 agricultores	Intoxicação por agrotóxico	Sintomas depressivos	CES-D	Pontuação CES-D > 15 OR = 2,59; CI: 1,20, 5,58 Modelo totalmente ajustado: OR = 2,00 (0,91–4,39); OR = 3,29 (1,95–5,55) para “ser incomodado por coisas”; OR = 1,93 (1,14-3,27) para “sentimento como tudo sendo um esforço”	A intoxicação por agrotóxicos foi significativamente associada à depressão em três anos de acompanhamento após ajuste para idade, sexo e estado civil
Beard, J et al. (2013)	Estados Unidos (Iowa e Carolina do norte)	16893 agricultores	Questionário sobre estilo de vida, frequência de uso para agrotóxicos e intoxicação	Incidência de depressão	Entrevista com a pergunta “Você já foi diagnosticado com depressão? (Não, Sim)”	Maior incidência de depressão: ensino médio completo ou menos; trabalhar em fazenda com menos de 50 hectares; fumante de cigarro; exposição a solventes. Depressão das esposas foi inversamente associado a agrotóxicos individuais, mas foi positivamente associado a metalaxil e permetrina	A depressão foi positivamente associada ao diagnóstico de intoxicação por agrotóxicos. No entanto, níveis moderados de exposição a agrotóxicos não aumentaram o risco para depressão
Beard, J et al. (2014)	Estados Unidos (Iowa e Carolina do norte)	21208 agricultores	Dados para 10 classes de agrotóxicos e 50 agrotóxicos específicos utilizados por três grupos de aplicadores	Incidência de depressão	Entrevista com a pergunta “Você já foi diagnosticado com depressão? (Não, Sim)”	Associação com depressão: uso constante de duas classes de agrotóxicos, fumigantes e inseticidas organoclorados, e sete agrotóxicos individuais (fosforeto de alumínio, dibrometo de etileno, 2,4,5-triclorofenoxi, dieldrina, diazinon, malatião e	A depressão foi associada positivamente com dias cumulativos de uso de agrotóxicos, diagnóstico de intoxicação e eventos de alta exposição. A depressão foi positivamente relacionada ao uso constante de fumigantes e inseticidas organoclorados

						paration) (ORs entre 1,1 e 1,9)	
Koh et al. (2017)	Coreia	2151 agricultores	Questionários sobre exposição a agrotóxicos	Sintomas depressivos	CES-D	Uma associação positiva foi observada entre o período >20 anos de uso de agrotóxicos e depressão (OR = 2,35; IC de 95%, 1,41–3,88). Indivíduos que relataram depressão apresentaram maior chance de serem expostos a concentrações mais altas de agrotóxicos (OR = 2,33; IC de 95%, 1,40–3,88) e de intoxicação (OR = 5,83; IC de 95%, 1,80–18,86) do que aqueles que não o fizeram.	Durante 2,8 anos de acompanhamento, 115 (10,9% da população) pacientes com depressão foram registrados. A exposição a agrotóxicos em alta concentração foi associada a sintomas depressivos.
Onwuameze, et al. (2013)	Estados Unidos (Iowa)	257 agricultores	Questionário sobre exposição a agrotóxicos	Humor deprimido	Entrevista com a pergunta: “Como você avaliaria seu nível de depressão no último trimestre?”	Agricultores com exposição a agrotóxicos tiveram 1,27 vezes mais risco de depressão do que agricultores não expostos (IC 95% = 1,06 a 1,53). Três outras variáveis aumentaram o risco de humor deprimido: lesão anterior aumentou o risco em 1,53 (IC 95% = 1,15-2,04); o estresse aumentou o risco em 3 vezes (IC 95% = 2,55-3,72); e ter um emprego adicional fora da fazenda aumentou o risco em 1,22 (IC 95% = 1,01-1,48).	Os resultados sugerem que a exposição a agrotóxicos, estresse e lesões aumentam o risco de depressão no ambiente agrícola

Estudos de Caso-controle

Beseler et al. (2008)	Estados Unidos	17585 aplicadores de agrotóxicos, 534 casos e 17051 controles	Questionário detalhado sobre o diagnóstico de depressão e uso de agrotóxicos	Depressão	Os casos foram agricultores com depressão diagnosticada por médico	Intoxicação por agrotóxicos foi fortemente associada com depressão (OR = 2,57; IC 95%, 1,74–3,79). A análise de um subgrupo sem histórico de intoxicação aguda, demonstrou que a exposição cumulativa a altas concentrações de agrotóxicos também está associado à depressão (OR = 1,54; IC 95%, 1,16–2,04)	Exposição cumulativa a altas concentrações de agrotóxicos ou intoxicação foi significativamente associado com diagnóstico médico de depressão
Beseler et al. (2008)	Estados Unidos	29074 esposas de agricultores, 2051 casos e 27023 controles	Questionário detalhado sobre o diagnóstico de depressão e uso de agrotóxicos	Depressão	Os casos foram esposas de agricultores com depressão diagnosticada por médico	A depressão foi significativamente associada a uma história prévia de intoxicação por agrotóxicos (OR 3,26; 95% CI 1,72, 6,19), mas não com baixa (OR 1,09; CI 0,91, 1,31) ou alta (OR 1,09; 95% CI 0,91, 1,31) exposição na ausência de intoxicação	Intoxicação por agrotóxicos pode contribuir para o diagnóstico de depressão
Weisskopf, M et al (2013)	França	567 agricultores	Questionário sobre exposição a agrotóxicos	Depressão	Questionário auto relato	A razão de risco para depressão entre aqueles que usaram herbicidas foi de 1,93 (95%; IC 0,95-3,91); não houve associação com inseticidas ou fungicidas. Foi encontrado uma razão de risco crescente para depressão com o aumento de anos cumulativos de uso de	Foi encontrada uma taxa elevada de depressão entre os agricultores que usaram herbicidas e uma relação dose-resposta marcada com o aumento da duração e da intensidade do uso do herbicida.

						herbicida. Aqueles que relataram a mediana de 19 anos ou mais de uso tiveram uma razão de risco de 2,31 (IC 95%: 1,05-5,10)	
Zhang, X et al (2016)	China	121 agricultores e 80 controles	Intoxicação por agrotóxico auto relatada	Função neurocomportamental	NCTB	As pontuações no Perfil dos Estados de Humor (POMS) no grupo recentemente envenenado foram significativamente maiores para raiva-hostilidade, depressão-desânimo, tensão-ansiedade e menores para vigor-atividade em comparação com os controles	Essas descobertas fornecem importantes evidências epidemiológicas preliminares sobre a associação entre a exposição ocupacional a agrotóxicos e o funcionamento neurocomportamental em agricultores

Escala do Centro de Estudos Epidemiológicos de Depressão (CES-D); Modelagem de equações estruturais (SEM); Questionário de auto relato (SRQ-20); Questionário do Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II); Escala de depressão e ansiedade (HADS); Questionário de Saúde Geral-28 (GHQ), Escala de Rede Social de Lubben (LSNS); Sueco Q16 (SQ16); Escala de Depressão Geriátrica (GDS), Escala 2-Depressão do Inventário Multifásico de Personalidade de Minnesota (MMPI-D); Ansiedade de Beck (BAI); Entrevista Clínica Estruturada (SCID); Inventário de Neurocognição Subjetiva (SNI); Escala de Avaliação de Depressão Montgomery-Asberg (MADRS); Mini International Neuropsychiatric Interview Diagnostic Test (MINI); Bateria de teste de núcleo neurocomportamental (NCTB).

Tabela 02. Resumo dos artigos sobre exposição ocupacional à agrotóxicos e suicídio.

Autor (ano)	País (Localidade)	População	Exposição	Outcome	Métodos	Resultados	Principais achados
Estudos Transversais							
Joo Y, Roh S (2016)	Coreia	543 agricultores	Questionário sobre área de cultivo, horas de trabalho e exposição a agrotóxicos	Ideação suicida	LSNS, SQ16 e síndrome do agricultor	O risco de ideação suicida aumentou significativamente com baixo apoio social (OR = 2,14; IC 95%, 1,18-3,87), sintomas de neurotoxicidade (OR = 6,17; IC 95%, 2,85-13,34) e síndrome do agricultor (OR = 3,70; 95 % CI, 1,51-9,07)	Entre os indivíduos com teste positivo para a síndrome do agricultor, 26,0% tiveram ideações suicidas
Kim et al. (2014)	Coreia	1958 agricultores	Questionário sobre sintomas relacionados a intoxicação por agrotóxicos, tipo de cultivo, aplicação de agrotóxicos, sintomas depressivos, ideação suicida e dados demográficos	Ideação suicida	GDS-15	A hospitalização ao longo da vida por intoxicação mostrou um aumento de 2,48 vezes no risco de ideação suicida (OR = 2,48; IC de 95%, 1,26-4,91). Aqueles com intoxicações múltiplas mostraram associações mais significativas com ideação suicida (OR = 2,33 para uma vez, OR = 3,02 para mais de uma vez). A gravidade dos sintomas dos casos de intoxicação (OR = 2,23; IC 95%, 1,21-4,11) também aumentaram o risco de ideação suicida	4,7% (n = 42) dos agricultores relataram ideação suicida. Um episódio agudo de intoxicação por agrotóxico não teve associação com ideação suicida, no entanto, os casos moderados a graves tiveram um risco aumentado.

Serrano-Medina et al. (2019)	México	140 agricultores e 100 controles	Exposição a compostos organofosforados	Risco de suicídio	MINI	31,4% dos participantes expostos tinham diagnóstico de depressão maior com risco de suicídio. Associação positiva: exposição a agrotóxicos e risco de suicídio (OR = 5,35; IC 95%, 2,37-11,93); Atividade de AChE e risco de suicídio (OR = 0,490; IC 95, 0,993-0,999)	Os resultados do estudo fornecem algumas evidências sobre a associação entre exposição à compostos organofosforados e efeitos neuropsicológicos, como depressão e risco de suicídio
------------------------------	--------	----------------------------------	--	-------------------	------	--	---

Estudos de Coorte

Beard et al. (2011)	Estados Unidos (Iowa e Carolina do norte)	110 agricultores	Informações sobre o uso de agrotóxicos: uso de 50 agrotóxicos específicos, dias cumulativos de uso e dias cumulativos ajustados pela intensidade de uso	Suicídio	Os dados do estudo de coorte AHS foram cruzados com os arquivos estaduais de mortalidade e o NDI	37% dos casos de suicídio (n = 41) forneceram informações sobre a experiência de um evento de alta exposição a agrotóxicos. Apenas o uso de inseticidas piretroides teve um HR >1 (HR = 1,09; IC 95%: 0,68, 1,74), mas isso não foi significativo. Cinco herbicidas (atrazina, dicamba, imazethapyr, metolaclo e pendimetalina) não mostraram associação positiva. No entanto, o HR para ácido acético (2,4,5T) foi elevado (HR = 1,55; IC de 95%: 0,95, 2,53)	A relação entre o uso de agrotóxicos e suicídio não foi significativa em agricultores e seus cônjuges.
Lee et al. (2007)	Estados Unidos (Iowa e Carolina do norte)	22,431 agricultores e	Agricultores expostos a clorpirifós	Suicídio	As mortes entre os membros da coorte foram	A taxa de mortalidade dos aplicadores expostos ao clorpirifós foi ligeiramente	Os achados sugerem uma possível associação entre o uso de clorpirifós

		32,640 controles			identificadas por meio do NDI e dos registros de óbitos estaduais	menor do que a dos aplicadores não expostos (RR = 0,90; IC de 95%, 0,81-1,01). Embora não houvesse riscos estatisticamente aumentados, qualquer exposição ao clorpirifós foi associada a um risco aumentado de morte por suicídio (RR = 1,45; IC de 95%, 0,80–2,63)	e causa externa de mortalidade, como suicídio e acidentes não automotivos
Zhao et al. (2021)	Espanha	394,961 agricultores e 9,124,798 controles	Duas variáveis indicadoras foram usadas para definir a ocupação (agricultores e não agricultores) e a área (baixo ou alto uso de agrotóxicos)	Suicídio	Dados do Censo da Espanha	A taxa de mortalidade por suicídio foi menor em agricultores com alto uso de agrotóxicos em comparação com agricultores no resto da Espanha (MRR = 0,74%; IC 95%, 0,65-0,85). Não agricultores com alto uso de agrotóxicos mostraram uma maior taxa de mortalidade por suicídio em comparação com não agricultores no resto da Espanha (MRR = 1,05%; IC de 95%, 1,00-1,10)	Os resultados sugerem que não há interação entre ocupação e área na mortalidade por suicídio e uma baixa interação por suicídio para agricultores espanhóis em áreas com alto uso de agrotóxicos
Estudos de Caso-controle							
Lyu et al. (2018)	China	43 agricultores e 43 controles	Associações entre exposição a compostos organofosforados, agressão, impulsividade e	Tentativa de suicídio	BIS e AI	Um número maior de sintomas de exposição a organofosforados foi associado a um aumento da razão de chances de tentativa de suicídio (OR = 1,45; IC de 95%, 1,14-1,86). As	Indivíduos que tentaram suicídio tiveram um número maior de sintomas de exposição à organofosforados do que os controles e pontuaram mais alto nas escalas de

			tentativa de suicídio			tentativas de suicídio foram associadas ao aumento da impulsividade (OR = 1,07, IC de 95%, 1,01-1,12) e agressão (OR = 1,08; IC de 95%, 1,02-1,14).	impulsividade e agressão
MacFarlane et al. (2011)	Australia	90 agricultores e 270 controles	Exposição a agrotóxicos	Risco de suicídio	Os dados de um estudo de coorte retrospectivo foram cruzados com AIHW e NDI	As chances de suicídio não foram significativamente diferentes para a exposição a organofosforados/carbamatos (OR = 1,15; IC de 95%, 0,66–2,00), organoclorados (OR = 0,84; IC de 95%, 0,51–1,38) ou organometais (OR = 0,75; 95% CI, 0,38-1,49). A exposição a herbicidas/fungicidas foi negativamente associada à mortalidade por suicídio (OR = 0,54; IC de 95%, 0,33-0,87).	Os resultados sugerem que as mortes por suicídio, o uso de agrotóxicos e o grupo ocupacional não foram correlacionados ao aumento do risco de suicídio
Pickett et al. (1998)	Canada	1,457 agricultores e 11,632 controles	Investigar as relações entre exposições a herbicidas, inseticidas e produtos químicos agrícolas e a ocorrência de suicídio	Suicídio	Os dados do estudo de coorte CFOC foram cruzados com o AC, Central de registro agrícola, Censo e CMD	1/3 dos operadores agrícolas relatou a pulverização de áreas cultivadas com herbicidas, 1/10 relatou a pulverização de inseticidas e a metade relatou a compra de produtos químicos agrícolas. A análise de regressão logística multivariada não indicou associações entre suicídio e hectares pulverizados com herbicidas,	Esse estudo não fornece suporte para dizer que exposição a agrotóxicos é um importante fator de risco para suicídio entre os agricultores

						inseticidas e os custos de produtos químicos agrícolas adquiridos	
Stallones (2006)	Estados Unidos (Colorado)	7,939 agricultores e 104,744 controles	Exposição a agrotóxicos	Suicídio	Dados da certidão de óbito do Colorado	Homens (OR = 1,14; IC 95%, 0,97-1,34) e mulheres (OR = 1,98; IC 95%, 1,01-3,88) expostos ocupacionalmente a agrotóxicos tiveram maior risco de suicídio	Os dados mostraram que os indivíduos que trabalham em ocupações potencialmente expostas a agrotóxicos tinham maior chance de suicídio em comparação com outras ocupações

Estudos retrospectivo e ecológicos

Faria, Fassa, and Meucci (2014)	Brasil	Inespecificado	As informações de exposição foram definidas por duas variáveis: a proporção de agricultores que usam agrotóxicos e a proporção de fazendas que relatam casos de intoxicações por agrotóxicos	Risco de suicídio	Dados coletados do IBGE, do Censo Demográfico, do Registro Civil e do DATASUS.	O uso de agrotóxicos esteve associado ao suicídio feminino (OR = 0,03; 95% CI, 0,02-0,04) e masculino (OR = 0,07, 95% CI, 0,03-0,11). A intoxicação por agrotóxicos está associada com mulheres (OR = 1,10; IC 95%, 0,73-1,47) e homens (OR = 2,70; IC 95%, 1,50-3,89)	Todas as análises mostraram associação entre exposição a agrotóxicos e taxas de suicídio. O efeito mais pronunciado desta associação foi encontrado em homens
Krawczyk et al. (2014)	Brasil (Alagoas)	15,671 agricultores e 106,365 controles	Trabalhadores agrícolas de regiões com maior uso de agrotóxicos (estado de Alagoas) e/ou presença de cultivo de fumo	Risco de suicídio	Dados de BNMS e AC	O estado de Alagoas teve um risco 2,96 vezes maior de morte por suicídio para agricultores do que trabalhadores não agrícolas (OR = 2,96; IC 95%, 2,50-3,51). Os trabalhadores agrícolas na cidade de Arapiraca tiveram um risco	Os dados sugerem que a exposição contínua a agrotóxicos e/ou tabaco exerce um efeito neurotóxico nos trabalhadores, agravando o risco de suicídio

			(município de Arapiaca)			3,8 vezes maior de suicídio do que os trabalhadores não agrícolas (OR = 3,80; IC de 95%, 2,44-5,93)	
Meyer et al. (2010)	Brasil (Rio de Janeiro)	Inespecificado	Tentativas de suicídio e morte por suicídio em áreas agrícolas e não agrícolas	Tentativas de suicídio e suicídio	Dados de BNMS, BHIS, e IBGE	Morte por suicídio representou 11% da mortalidade em agricultores (n = 102). Hospitalização por tentativas de suicídio de homens e mulheres de uma importante área agrícola (Região Serrana) vs. Município do Rio de Janeiro (RR = 11,17; IC95%, 10,00-12,49); vs. Estado do Rio de Janeiro (RR = 2,92; IC de 95%, 2,70-3,16)	Os dados sugerem que a mortalidade por suicídio é maior entre os residentes de áreas rurais e ainda maior entre os trabalhadores agrícolas dessas áreas. Além disso, trabalhadores agrícolas que vivem em áreas do estado com uso mais intenso de agrotóxicos também correm maior risco de mortalidade por suicídio
Parrón, et al. (1996)	Espanha	251 agricultores	Exposição a agrotóxicos	Risco de suicídio	Todos os suicídios de El Poniente, Huerca-Overa e Vera	A profissão com maior número de suicídios foi a de agricultor, com diferenças significativas em relação às demais profissões (p<0,005). A estratificação das três zonas após controlada pela profissão de agricultor vs. não agricultor encontrou diferenças significativas (P <0,05) para Vera e Huerca-Overa	Os dados mostraram que as taxas de suicídio na área rural são significativamente maiores do que as taxas de suicídio em outras áreas geográficas. Além disso, a mortalidade por suicídio em agricultores difere significativamente daquela do resto da população

NDP (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento); IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística); DATASUS (Banco de Dados do Sistema Único de Saúde); GDS-15 (Escala de Triagem de Depressão Geriátrica); ND (Índice Nacional de Mortes I); AHS (Estudo de Saúde Agrícola); AIHW (Instituto Australiano de Saúde e Bem-estar); BNMS (Sistema Nacional de Mortalidade); BHIS (Sistema de Informação Hospitalar Brasileiro); CFOC (Coorte de Operadores de Fazenda Canadense); AC (Censo Agropecuário); CMD (Banco de Dados de Mortalidade Canadense); BIS (Escala de Impulsividade Barratt); AI (Inventário de Agressão); LSNS (escala de rede social de Lubben); SQ16 (Sueco Q16); Mini International Neuropsychiatric Interview Diagnostic Test (MINI); Razões de taxas de mortalidade (MRR); Odds Ratio (OD); Razões de probabilidade de mortalidade (MOR), Risco relativo (RR); Razão de risco (HR)

Tabela 03. Resumo dos artigos sobre intoxicação por agrotóxico ou auto envenenamento e morte.

Autor (ano)	País (Localidade)	População	Outcome	Métodos	Resultados	Principais achados
Buendia, et al. (2020)	Colombia	Registros de 154 casos de auto envenenamento com Paraquat	Auto envenenamento	Foram incluídos todos os pacientes com auto envenenamento por paraquat, admitidos em todos os centros hospitalares do Departamento de Antioquia e notificados por e-Formulário ou em papel físico ao Sistema Regional de Vigilância Epidemiológica desde 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2016	A maioria dos casos eram trabalhadores rurais, entre 20 e 29 anos, com exposição intencional por via oral. Análises multivariadas revelaram associações significativas entre a incidência de auto envenenamento com paraquat com os fatores ecológicos, como pobreza maior que 30% (IRR 15,9 IC95% 5,56–44,72), índice de Gini da terra < 0,7 (IRR 7,11 IC95% 3,58–14,12), plano de saúde privado < 40% (IRR 3,39 IC95% 1,30–8,82) e área plantada > 10% (TIR 2,47 IC95% 1,60–3,80)	Este estudo demonstra que nível de pobreza, área plantada, baixa equidade na distribuição de terra e falta de seguro de saúde privado foram os fatores de risco mais influentes para auto envenenamento com paraquat no nordeste de Colômbia.

Cha, et al. (2014)	Coreia do Sul	Dados de morte obtidos no “Statistics Korea” entre 2006 e 2010	Intoxicação por agrotóxicos	Foram calculadas as taxas de mortalidade padronizadas por idade a partir da incidência da intoxicação por agrotóxicos por gênero e região de 2006 a 2010, usando dados de óbitos registrados obtidos do “Statistics Korea” e dados nacionais de utilização de saúde obtidos do “National Health Insurance Review and Assessment Service of South Korea.”	Foram identificados 16.161 óbitos e 45.291 pacientes relacionados à intoxicação por agrotóxicos, marcando taxas respectivas de mortalidade e incidência de 5,35 e 15,37 por 100.000 habitantes. O auto envenenamento intencional foi identificado como a principal causa de morte por agrotóxicos (85,9%) e representaram 20,8% de todos os suicídios registrados. As taxas de mortalidade e incidência de intoxicação por agrotóxicos foram maiores na zona rural do que na zona urbana. Tanto a taxa de mortalidade quanto a taxa de incidência aumentaram com a idade e foram maiores entre os homens do que entre mulheres.	A maioria das mortes por intoxicação por agrotóxicos foram resultado de envenenamento intencional. O fácil acesso a agrotóxicos e a falta de manejo por tentativa de suicídio por ingestão de agrotóxicos na área rural são sugeridos como os principais fatores relacionados com a alta taxa de intoxicação na Coreia do Sul.
Chowdhury et al. (2007)	Índia	Agricultores da região de Sundarban, Índia.	Auto envenenamento	Discussões em grupos focais, questionários e entrevistas foram realizadas em um estudo comunitário de famílias de agricultores para examinar as opiniões e práticas relacionadas a agrotóxicos, com atenção especial para	O auto envenenamento por agrotóxicos foi o método mais comum de automutilação deliberada em homens e mulheres. O armazenamento dos agrotóxicos na maioria das famílias era inseguro e o conhecimento era inadequado sobre os efeitos adversos desses compostos na saúde,	Uma abordagem intersectorial que vincule os interesses da saúde pública, saúde mental e agricultura é adequada para reduzir a morbidade e a mortalidade da lesão não intencional e intencional em comunidades agrícolas de baixa renda, como as da região de Sundarban.

				armazenamento, uso e impacto na saúde	nas plantações e no meio ambiente	
Hettiarachchi e Kodithuwakku (1989)	Siri Lanka	97 pacientes com história de auto envenenamento (50 homens e 47 mulheres)	Auto envenenamento	O estudo foi realizado no hospital universitário de Gale. Os pacientes foram entrevistados por meio de um questionário semiestruturado, sobre o motivo para o auto envenenamento, as razões para escolher um determinado veneno e como ele foi obtido	Foi registrado um total de 24 óbitos com uma letalidade de 23,3%. Cinquenta e quatro (55,7%) pacientes expressaram o desejo de morrer como motivo da autointoxicação. Os agrotóxicos foram o agente mais comum para envenenamento, usado por 59% dos sujeitos. O paraquat foi o agroquímico mais comumente usado. Embora 60,8% soubessem o nome do veneno ingerido, apenas 9,2% souberam dar uma estimativa da quantidade letal do veneno	Um estudo prospectivo de 97 internações consecutivas após auto envenenamento revela que a fácil disponibilidade dos agroquímicos junto com o desconhecimento de sua letalidade foram os principais fatores causadores que determinaram a escolha dos agentes de intoxicação
Neves et al. (2018)	Brasil	Dados sobre intoxicação por agrotóxicos entre 2005 e 2015	Intoxicação por agrotóxicos	Intoxicações por agrotóxicos notificadas a um centro de informações toxicológicas do estado de Goiás por meio de uma análise retrospectiva entre 2005 e 2015. Os dados foram mapeados e tabulados segundo a finalidade dos agrotóxicos, a circunstância da intoxicação e o desenvolvimento do caso	Há alta incidência de intoxicação por agrotóxicos na região de Goiânia, Formosa e Mesorregião Sul Goiano. Das 2.987 notificações, 113 pessoas morreram, 98 pessoas foram curadas com sequelas e 2.774 foram diagnosticadas como “cura”.	O perfil das intoxicações apontou maior ocorrência de intoxicações relacionadas ao trabalho e ao suicídio. Não foram registrados efeitos crônicos, sugerindo um falso diagnóstico de cura

Okuyama et al (2020)	Brasil	Estudo caso-controle baseado em consultas de intoxicação por agrotóxicos. Grupo caso (óbito) e grupo controle (sobreviventes)	Intoxicação por agrotóxicos	Com base no modelo de regressão, desenvolveu-se um modelo preditivo de óbito, estratificado por faixa etária, sexo e contexto ocupacional, para investigação do risco dos trabalhadores agrícolas.	Foram identificados 3.826 pacientes intoxicados por agrotóxicos, dos quais 146 evoluíram a óbito. Idosos (OR = 4,94; IC 95% 2,49 – 9,80), homens (OR = 1,68; IC 95% 1,15 – 2,46), trabalhadores do setor agropecuário (OR = 2,20; IC 95% 1,15 – 4,24), tentativas de suicídio (OR = 13,27; IC 95% 6,48 27,19) e exposição a produtos extremamente tóxicos (OR = 2,77; IC 95% 1,84 – 4,16) apresentaram maior chance de óbito por intoxicação por agrotóxicos.	A cada 100 intoxicações por agrotóxicos, quatro evoluíram para morte. Idosos, homens, trabalhadores do setor agrícola, tentativas de suicídio e produtos extremamente perigosos, tiveram maior probabilidade de vir a óbito.
Santana et al. (2013)	Brasil	Dados sobre morte por intoxicação por agrotóxicos no Brasil entre 2000 e 2009	Intoxicação por agrotóxicos	Os dados foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Homicídios e suicídios foram excluídos	Foram registradas 2.052 mortes por intoxicação por agrotóxicos no Brasil, entre 2000 e 2009, das quais 36,2% (n = 743) não tinham dados ocupacionais. Dos 1.309 restantes, 679 (51,9%) eram trabalhadores agrícolas. A maioria das mortes foi causada por envenenamento por organofosforados e carbamatos	No Brasil, 679 trabalhadores agrícolas morreram por intoxicação ocupacional por agrotóxicos. Esse número significativo pode ser ainda maior, considerando o grande número de atestados de óbito sem informações sobre ocupação, vínculo empregatício ou circunstância da morte. Homens, pessoas de 25 a 44 anos e residentes na região nordeste prevaleceram entre os casos de estudo registrados

Scardoelli et al. (2011)	Brasil	Casos de intoxicações por agrotóxicos entre 1997 e 2006	Intoxicação por agrotóxicos	Estudo exploratório descritivo, com análise retrospectiva de registros epidemiológicos de Ocorrência Toxicológica e registros individuais de Investigação de envenenamento por agrotóxicos	Foram analisados 425 casos, sendo as intoxicações mais prevalentes no sexo masculino - 75,3% (320), na faixa etária de 15 a 49 anos - 83% (353). 54% (231) dos casos eram agricultores. A circunstância mais prevalente foi a tentativa de suicídio, com 208 (49%) casos, seguido da exposição ocupacional, com 179 (42,1%) casos	O perfil dos intoxicados por agrotóxicos foi de indivíduos do sexo masculino, de 15 a 49 anos e agricultores. A intoxicação ocorreu principalmente na zona rural, mas prevaleceu a circunstância de tentativa de suicídio, seguida da exposição ocupacional.
Silva e Costa (2018)	Brasil	Casos de intoxicações por agrotóxicos entre 2010 e 2014	Intoxicação por agrotóxicos	Estudo descritivo e exploratório, tendo como fonte secundária de dados o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).	No total, as mulheres se mostram como as mais afetadas pelas intoxicações exógenas e os homens pelos agrotóxicos, principalmente os trabalhadores rurais em geral. As faixas etárias mais afetadas são de 20 a 29 anos e de 30 a 39 anos. Os agentes tóxicos mais comumente relatados foram inseticidas (29,28%) e herbicidas (27,07%). As atividades mais frequentes foram pulverização (29,28%) e diluição (15,47%) e as principais vias de exposição/contaminação foram a digestiva e respiratória. Em termos de exposição/contaminação as formas mais presentes foram:	Intoxicações para os três tipos de agrotóxicos – para agricultura, saúde pública e uso doméstico – somam 699 ocorrências ou 12,85% do total de intoxicações exógenas, com maior proporção no sexo masculino. Os trabalhadores agrícolas mostraram ser a categoria ocupacional mais afetada.

					acidental (49,17%) e tentativa de suicídio (32,60%)	
Stallones et al. (2013)	Colorado	Dados de suicídios ocorridos entre 2004 e 2006	Taxas de suicídio por ocupação, sexo e meios utilizados	Os denominadores usados para calcular as taxas por idade, sexo e raça são dos dados do Censo da População dos EUA de 2000	Os homens tiveram taxas de suicídio mais altas do que as mulheres em todas as categorias de ocupação, exceto computadores e matemática. Entre os homens, aqueles que trabalham na agricultura, pesca e silvicultura (475,6 por 100.000) tiveram as maiores taxas de suicídio ajustadas à idade. Profissionais e técnicos de saúde tiveram a maior taxa de suicídio por envenenamento (14,25 por 100.000)	Diferenças significativas nos meios de suicídio foram observadas por ocupação, o que pode orientar futuras intervenções de prevenção de suicídio que podem diminuir os riscos de suicídio relacionados ao trabalho
Weerasinghe et al. (2013)	Sri Lanka	Este estudo incluiu 10 lojas em Hambantota e 14 lojas em Anuradhapura, 2 distritos no Sri Lanka	Prevenção do auto envenenamento	Um questionário foi realizado em lojas do Sri Lanka. Duas estratégias foram especificamente discutidas: vender agrotóxicos apenas para agricultores com carteira de identidade ou clientes com “receita” de agrotóxicos.	Das 22 lojas de agrotóxicos, 19 estavam cadastradas no Departamento da Agricultura. Como parte desse processo de registro, os proprietários são obrigados a comparecer em um curso de treinamento de 1 dia que se concentra no conhecimento básico de agrotóxicos, incluindo toxicidade, armazenamento e manuseio seguro. Todos os entrevistados apresentaram preocupações quanto a questão de envenenamento por agrotóxicos	Embora haja apoio limitado para duas intervenções propostas; ‘cartões de identidade de agricultores’ e ‘receitas de agrotóxicos’, em geral, os vendedores relataram uma vontade de se envolver mais na prevenção da comunidade e vários já haviam tomado medidas para restringir o acesso. No entanto, existem desafios significativos na identificação de clientes vulneráveis

Weerasinghe et al. (2018)	Sri Lanka	Um estudo piloto em 14 lojas de agrotóxicos no distrito de Anuradhapura, no Sri Lanka	Prevenção de auto envenenamento	Um programa de treinamento de duas horas foi ministrado a 28 fornecedores de agrotóxicos	As pontuações de conhecimento e atitudes dos fornecedores aumentaram significativamente em 23% (IC 95% 15%–32%, $p < 0,001$) e 16% (IC 95% 9%–23%, $p < 0,001$). Quinze (60%) vendedores relataram se recusar a vender agrotóxicos para uma pessoa de alto risco (não agricultor ou pessoa intoxicada). Apenas 2 (8%) fornecedores ficaram insatisfeitos com o treinamento e 23 (92%) disseram que o recomendariam a outros fornecedores	Na pesquisa de acompanhamento, os vendedores relataram que, durante o período de 3 meses, foram informados pela comunidade de que haviam evitado pelo menos sete tentativas de suicídio. Este estudo sugere que a restrição de vendas tem o potencial de reduzir o acesso a agrotóxicos para o auto envenenamento
Weerasinghe et al. (2020)	Sri Lanka	Um estudo caso-controle. Os casos ($n = 50$) foram indivíduos que ingeriram agrotóxicos depois de comprá-los para o ato, e os controles ($n = 200$) eram clientes que compravam agrotóxicos, mas não os usavam	Auto envenenamento	Foi utilizado um questionário estruturado para obter informações sócio demográficas e informações específicas da compra. A análise de regressão logística foi usada para avaliar as características sócio demográficas e fatores de risco específicos da compra	Dos 242 pacientes disponíveis para entrevista após a alta hospitalar, 51 (21,1%) compraram agrotóxicos para auto envenenamento. A intoxicação alcoólica (36,5, IC 95% 1,7–783,4) e não ser agricultor (13,3, IC 95% 1,8–99,6) foram os principais fatores diferenciadores na compra de agrotóxicos para autointoxicação	Esse estudo mostrou que uma combinação de características sócio demográficas (não ser agricultor e ter menos de 30 anos de idade) em combinação com um fator de aquisição específico (ex: intoxicação alcoólica no momento da compra) poderia identificar melhor um cliente com alto risco de suicídio

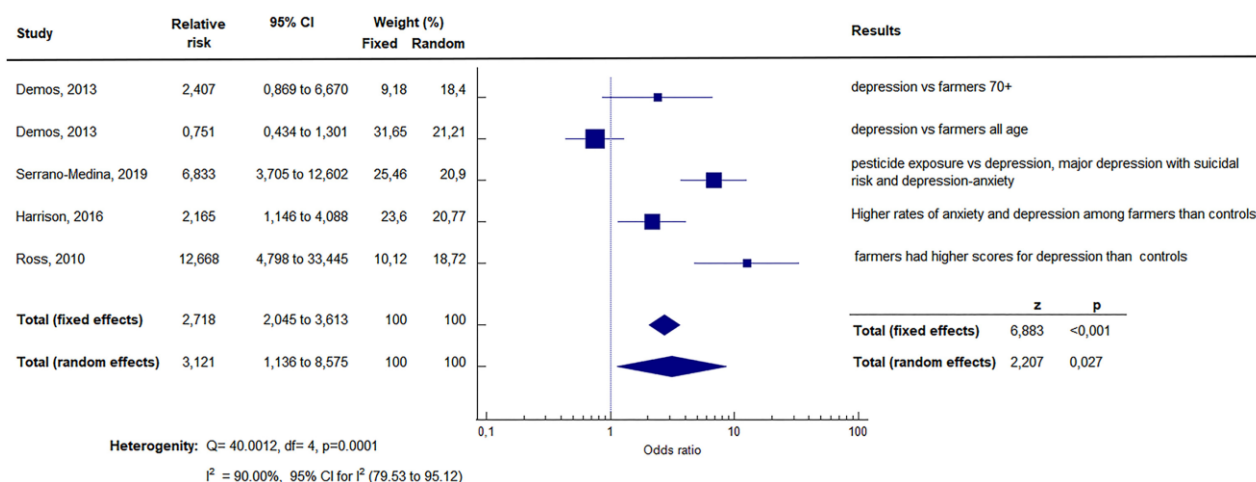
		para se automutilar.				
Zhang et al. (2013)	China	Casos registados relativos a intoxicação por agrotóxicos entre 2006 e 2010	Intoxicação por agrotóxicos	Os dados foram obtidos do Departamento de Sistemas de vigilância e notificação de doenças na província de Zhejiang entre 2006 e 2010	Um total de 20.097 casos de intoxicação por agrotóxicos com 1.413 mortes foram registados durante o período do estudo. Houve 10.513 casos de envenenamento por agrotóxicos em homens, com 782 mortes, e 9.584 mulheres, com 631 mortes. As intoxicações por agrotóxicos ocorreram principalmente em exposições não ocupacionais (79,86%), sendo que a maioria (85,77%) dos casos foi por intoxicação intencional. A taxa de mortalidade aumentou gradativamente com a idade.	Este estudo mostra que o envenenamento intencional por agrotóxicos é responsável pela maioria dos casos de intoxicação e mortes.

5.2 Associação entre exposição a agrotóxicos e depressão/ansiedade ou outros transtornos mentais

Vários métodos foram utilizados para avaliar os sintomas de depressão e ansiedade entre os estudos selecionados, incluindo sintomas auto relatados e diagnóstico médico, bem como entrevistas padronizadas e escalas validadas. Apesar das variações metodológicas, a grande maioria dos estudos encontraram associação positiva entre exposição a agrotóxicos e depressão e/ou ansiedade. Agricultores com exposição ocupacional a agrotóxicos tiveram maior prevalência de doenças mentais e depressão auto referida em comparação com não agricultores. Intoxicações prévias por agrotóxicos foram associadas a um risco maior de depressão quando comparado a baixos níveis de exposição. Além disso, a depressão no grupo exposto foi positivamente correlacionada com problemas de saúde, doenças crônicas, tempo de exposição (maior que 19 anos), baixa escolaridade e dificuldades financeiras (ver Tabela 1).

A meta-análise de quatro estudos que apresentaram estimativas de risco para depressão em agricultores expostos a agrotóxicos (MACKENZIE ROSS et al. 2010; HARRISON e MACKENZIE ROSS 2016; DEMOS et al. 2013; SERRANO-MEDINA et al. 2019) é apresentada na Figura 05. A meta-análise demonstrou maior risco de depressão em indivíduos expostos a agrotóxicos em comparação com os controles (OR = 1,968; 95% CI, 1. 047-3.697). No entanto, houve heterogeneidade significativa nas estimativas de risco desses estudos ($I^2 = 90,15\%$, $P = 0,0001$). No geral, a meta-análise de efeitos aleatórios indicou uma associação positiva entre exposição a agrotóxicos e transtorno depressivo (OR = 3,121; IC 95%, 1,136-8,575), com considerável heterogeneidade ($I^2 = 90,00\%$, $P < 0,0001$).

Figura 05. Meta-análise dos estudos que avaliam exposição a agrotóxicos e depressão



“Forest plot” exibindo os resultados da meta-análise dos quatro estudos que examinam a exposição a agrotóxicos e depressão em agricultores (casos) e controles. Resultado: depressão. Comparação: expostos com não expostos. Cada estudo é representado por um quadrado e uma linha horizontal. O quadrado é a estimativa pontual (o OR) e a linha o CI. A área do quadrado reflete o peso que o estudo contribui para a meta-análise. O OR de efeito combinado e seu IC são representados pelo losango. IC, intervalo de confiança; OU, razão de chances.

Fonte: Zanchi et al., 2023.

5.2.1 Estudos transversais

Vários estudos transversais investigaram a relação entre a exposição a agrotóxicos e transtornos mentais comuns. Intoxicação prévia por agrotóxicos precedeu a depressão e foi associada a atitudes precárias de segurança entre agricultores (BESELER e STALLONES, 2006). Sintomas depressivos foram relatados por 45% dos trabalhadores rurais, 20% declararam sonolência elevada, colocando-os em risco de acidentes e lesões (GRZYWACZ et al., 2011). Agricultores com alta exposição a agrotóxicos relataram irritação, fadiga, dor de cabeça e nervosismo ou depressão (BUTINOF et al. 2015) e apresentaram alta prevalência de doença mental e transtorno depressivo (CAMPOS et al. 2016). Agrotóxicos específicos, como piretroides, foram positivamente correlacionados com intoxicação por agrotóxicos e depressão. Tabagismo, auto avaliação de saúde ruim e condições crônicas também foram fatores de risco para depressão em trabalhadores rurais do Brasil (CONTI et al. 2018). O risco de transtornos psiquiátricos menores (MPD) foi maior em trabalhadores de fazendas de tabaco que usavam organofosforados, e o MPD foi associado a casos de intoxicação (FARIA et al. 2014; FARIA et al. 1999). Além disso, casos graves e múltiplos de intoxicações por agrotóxicos foram associados a um risco maior de depressão (KIM, KO e LEE 2013). Um estudo relatou que 31,4% dos agricultores foram diagnosticados com depressão maior com risco suicida (SERRANO-MEDINA et al. 2019). Apesar de algumas controversas, a exposição ocupacional crônica a agrotóxicos entre agricultores sem relatos de intoxicação também demonstrou taxas mais altas de depressão e transtornos de ansiedade (JAMAL, HAQUE e SINGH 2016; HARRISON e MACKENZIE ROSS 2016; MALEKIRAD et al. 2013). A exposição a agrotóxicos foi correlacionada com parkinsonismo, depressão, demência e neuropatia em agricultores britânicos (POVEY et al. 2014), com resíduos de agrotóxicos encontrados no sangue e urina. A exposição a agrotóxicos também afetou os sistemas de neurotransmissores, conforme demonstrado pelas alterações nos níveis de neurotransmissores no plasma e na urina (KORI et al. 2020). Um estudo comparando

agricultores convencionais com agricultores orgânicos encontrou escores mais elevados de sintomas neurológicos em agricultores expostos a agrotóxicos (KHAN et al. 2018).

5.2.2 Estudos de Coorte

Em um estudo de coorte, descobriu-se que a depressão era uma consequência do diagnóstico de intoxicações por agrotóxicos em esposas de fazendeiros nos EUA (BEARD et al. 2013). O uso cumulativo de agrotóxicos, especialmente fumigantes e organoclorados, foi positivamente associado à depressão (BEARD et al. 2014; BEARD et al. 2013). A depressão foi correlacionada com intoxicação por agrotóxicos em um estudo de acompanhamento de três anos (BESELER e STALLONES 2008). O uso prolongado de agrotóxicos e a intoxicação prévia por esses compostos também foram positivamente associados à depressão no estudo de Koh (KOH et al. 2017). Verificou-se que os trabalhadores agrícolas têm um risco 1,27 vezes maior de depressão em comparação com indivíduos não expostos, com fatores de risco adicionais, incluindo lesões e estresse (ONWUAMEZE et al. 2013). No geral, estudos transversais e de coorte forneceram evidências consistentes de uma associação entre exposição a agrotóxicos e problemas de saúde mental, particularmente depressão e ansiedade.

5.2.3 Estudos de caso-controle

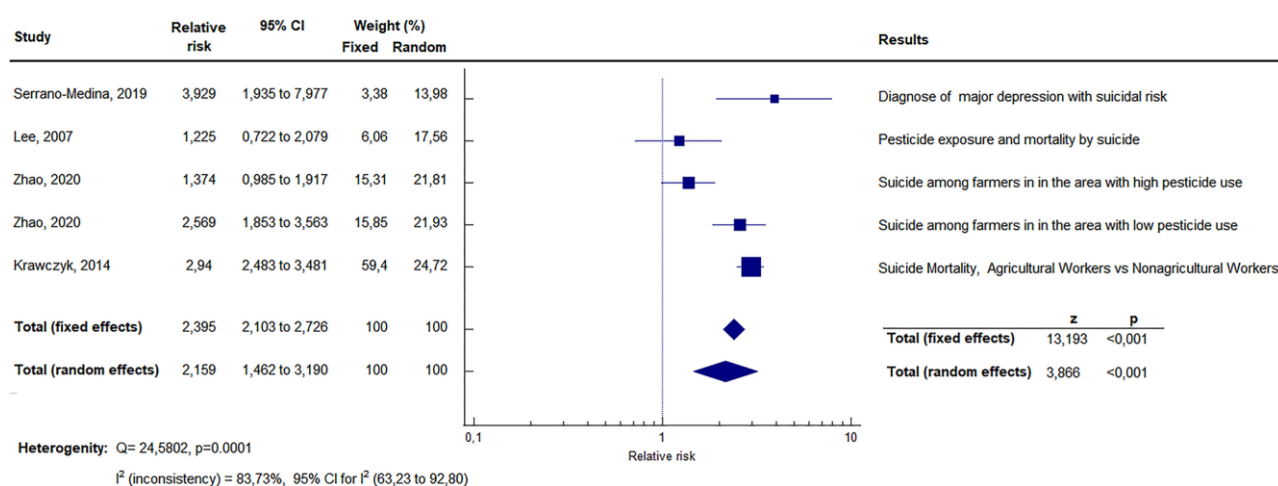
A intoxicação por agrotóxicos foi associada ao comprometimento neurocomportamental em trabalhadores agrícolas chineses, conforme avaliado pelas pontuações do “Profile of Mood States” (POMS) (ZHANG et al. 2016). Outros estudos de caso-controle com aplicadores de agrotóxicos e seus cônjuges encontraram uma forte associação entre depressão e intoxicação por agrotóxicos (BESELER e STALLONES 2008; BESELER et al. 2006), fornecendo evidências da ligação entre exposição ocupacional a esses compostos e problemas neurocomportamentais.

Weisskopf et al. (2013) investigaram o histórico de uso de agrotóxicos entre agricultores franceses e encontraram um risco aumentado de humor depressivo naqueles que usaram herbicidas, mas nenhuma associação significativa com o uso de inseticidas ou fungicidas.

5.3 Exposição a agrotóxicos e suicídio

Dos cinquenta e sete estudos incluídos nesta revisão, 14 relacionaram a exposição a agrotóxicos e suicídio (ideação, tentativa ou mortalidade). Esses estudos foram conduzidos em vários países dos cinco continentes. Entre os estudos que forneceram estimativas de risco para suicídio em agricultores expostos a agrotóxicos em comparação com não agricultores, a estimativa de risco combinada mostrou que os agricultores tinham uma chance 2,39 vezes maior de suicídio (LEE et al. 2007; KRAWCZYK et al. 2014; SERRANO-MEDINA et al. 2019; ZHAO et al. 2021). No entanto, houve heterogeneidade substancial entre esses estudos ($I^2 = 83,73\%$) (Figura 06).

Figura 06. Meta-análise dos estudos que avaliam exposição a agrotóxicos e suicídio



“Forest plot” exibindo os resultados da meta-análise dos quatro estudos que medem o risco de suicídio e a mortalidade por suicídio em agricultores expostos a agrotóxicos (casos) e controles. Desfecho: risco de suicídio e mortalidade por suicídio. Comparação: agricultores com não agricultores. Cada estudo é representado por um quadrado e uma linha horizontal. O quadrado é a estimativa pontual (o RR) e a linha o CI. A área do quadrado reflete o peso que o estudo contribui para a meta-análise. O RR de efeito combinado e seu IC são representados pelo losango. IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Fonte: Zanchi et al., 2023.

5.3.1 Estudos transversais

Um estudo na Coreia descobriu que a falta de apoio social, longas horas de trabalho, anos de exposição a agrotóxicos, prováveis sintomas neurológicos e síndrome do agricultor foram associados a um risco aumentado de ideação suicida entre os agricultores (JOO e ROH 2016). Outro estudo demonstrou que a intoxicação por agrotóxicos aumenta o risco de ideação suicida e hospitalização vitalícia, sendo que o

risco aumenta por intoxicações múltiplas (KIM, SHIN e LEE 2014). Além disso, a diminuição da atividade eritrocitária da acetilcolinesterase entre os agricultores cronicamente expostos a agrotóxicos foi correlacionada com o aumento do risco de suicídio (SERRANO-MEDINA et al. 2019).

5.3.2 Estudo de Coorte

Zhao et al. (2021) analisaram o suicídio de agricultores em duas regiões da Espanha, uma com alto uso de agrotóxicos e outra com baixo uso. Surpreendentemente, os agricultores da região com maior uso de agrotóxicos tiveram uma taxa de mortalidade por suicídio menor em comparação com os da outra região. Da mesma forma, o Estudo de Saúde Agrícola não encontrou nenhuma relação significativa entre o uso de agrotóxicos e o risco de suicídio em aplicadores e seus cônjuges (BEARD et al. 2011). No entanto, um estudo de coorte prospectivo relatou uma correlação positiva entre o uso de agrotóxicos e a mortalidade por suicídio entre os aplicadores expostos ao clorpirifós em Iowa e na Carolina do Norte, com um risco maior para aqueles com períodos de exposição mais longos (LEE et al. 2007).

5.3.3 Estudo de caso-controle

Lyu et al. (2018) encontraram ligações entre exposição a agrotóxicos, distúrbios de controle de impulsos e tentativas de suicídio. Tentativas de suicídio apresentaram correlação positiva com exposição a organofosforados, e escores mais altos de impulsividade e agressividade foram associados a tentativas de suicídio. No entanto, alguns estudos de caso-controle não encontraram uma associação significativa entre suicídio e exposição a agrotóxicos (MACFARLANE et al. 2011; PICKETT et al. 1998; STALLONES 2006).

5.3.4 Estudo Retrospectivo e Ecológico

Um estudo de série temporal de 15 anos sobre taxas de suicídio e exposição a agrotóxicos e intoxicações mostrou associações entre taxas de suicídio e regiões com força de trabalho rural feminina e fazendas de alta renda (FARIA, FASSA e MEUCCI 2014). Maiores riscos de suicídio foram observados em agricultores em comparação com trabalhadores não agrícolas no Brasil, especialmente em municípios produtores de tabaco (KRAWCZYK et al. 2014). Outro estudo no Brasil encontrou taxas de suicídio mais altas

entre agricultores do sexo masculino e feminino em comparação com seus respectivos grupos de controle (MEYER et al. 2010). Um estudo na Espanha mostrou que a taxa de suicídio era maior em áreas com maior número de agricultores, sendo a agricultura a ocupação com maior número de suicídios (PARRÓN, HERNÁNDEZ e VILLANUEVA 1996).

5.4 Intoxicação por agrotóxico ou auto envenenamento e morte

Foram selecionados e incluídos 14 estudos investigando morte por intoxicação por agrotóxicos e auto envenenamento, relacionados à ocupação na agricultura (CHA, KHANG e LEE 2014; BUENDÍA, RESTREPO CHAVARRIAGA e ZULUAGA 2020; SILVA e COSTA 2018; STALLONES et al. 2013; WEERASINGHE et al. 2014; WEERASINGHE et al. 2018; WEERASINGHE et al. 2020; ZHANG et al. 2013; CHOWDHURY et al. 2007; HETTIARACHCHI e KODITHUWAKKU 1989; NEVES et al. 2020; OKUYAMA et al. 2020; SANTANA, MOURA e NOGUEIRA 2013; SCARDOELLI et al. 2011). A Tabela 3 apresenta um resumo dos dados sobre intoxicação e morte por agrotóxicos e auto envenenamento.

De maneira geral, as maiores taxas de mortalidade e intoxicação por agrotóxicos (intencionais e não intencionais) foram observadas no sexo masculino e em áreas rurais em comparação com áreas urbanas. A maioria das mortes por intoxicação por agrotóxicos foi atribuída a auto envenenamento intencional (suicídio) (SCARDOELLI et al. 2011; SILVA e COSTA 2018; ZHANG et al. 2013; STALLONES et al. 2013; CHA, KHANG e LEE 2014). Um estudo na China revelou que a maioria dos envenenamentos por agrotóxicos foi intencional, sendo que as taxas de mortalidade e suicídio foram mais altas em pessoas mais velhas. Além disso, intoxicações ocupacionais e não intencionais ocorreram principalmente em homens durante a estação agrícola (ZHANG et al. 2013). No Brasil, um estudo avaliou os registros de intoxicações por agrotóxicos em Goiás e a maioria dos casos (2.987) foi atribuído a casos de intoxicações relacionadas ao trabalho e/ou suicídio. Os agrotóxicos mais utilizados para autointoxicação foram paraquat, organofosforados e carbamatos (HETTIARACHCHI e KODITHUWAKKU 1989; SANTANA, MOURA e NOGUEIRA 2013). Em um estudo colombiano de 2010 a 2016, que investigou casos de intoxicação por paraquat, a maioria ocorreu entre agricultores que ingeriram intencionalmente o agrotóxico, sendo identificados fatores de risco como

baixo nível socioeconômico e falta de sistema de saúde privado (BUENDÍA, RESTREPO CHAVARRIAGA e ZULUAGA 2020).

Estudos visando a prevenção de auto envenenamento por agrotóxicos por meio da restrição de vendas foram realizados no Sri Lanka (WEERASINGHE et al. 2020; WEERASINGHE et al. 2014; WEERASINGHE et al. 2018). Uma pesquisa com vendedores de agrotóxicos treinados para reconhecer clientes em risco de suicídio por agrotóxicos, resultou na prevenção de pelo menos sete tentativas de suicídio. Restrições relacionadas a venda de agrotóxicos também podem prevenir o auto envenenamento, especialmente por indivíduos intoxicados por álcool (WEERASINGHE et al. 2018; WEERASINGHE et al. 2020). Medidas preventivas que integram a saúde pública e a agricultura têm potencial para reduzir a intoxicação por agrotóxicos e o auto envenenamento, que são os métodos mais comuns de autoagressão deliberada usado pelos agricultores (CHOWDHURY et al. 2007). Medidas preventivas de suicídio foram discutidas nos estudos, incluindo restrição de vendas, identificação de clientes em risco e treinamento de agricultores em manuseio seguro de agrotóxicos e ao que tudo indica, medidas preventivas podem reduzir a letalidade desses compostos.

5.5 Avaliação de qualidade

A qualidade da evidência da pesquisa foi rigorosamente avaliada como parte desta revisão. Os estudos selecionados e incluídos foram avaliados quanto à qualidade metodológica, seguindo as diretrizes de avaliação crítica PRISMA e JBI. Os resultados indicaram que os estudos atenderam aos padrões recomendados, minimizando o risco de viés em nossa pesquisa.

5.6 Discussão

Transtornos afetivos ou de humor são doenças mentais prevalentes, e o uso extensivo de agrotóxicos levanta sérias preocupações sobre seu impacto na saúde, particularmente na saúde mental (CONTI et al. 2018). Os resultados aqui apresentados sugerem que intoxicações prévias por agrotóxicos podem levar à transtornos mentais, incluindo depressão, demência, doença de Parkinson e doença de Alzheimer. Intoxicações graves e intoxicações múltiplas por agrotóxicos foram associadas a um risco maior de depressão (STALLONES e BESELER 2002; BESELER e STALLONES 2013; BESELER et al. 2008; BESELER e STALLONES 2008, 2006; BESELER et al. 2006;

HONG et al. 2009; BEARD et al. 2013; KIM, KO, e LEE 2013; JOO e ROH 2016; CAMPOS et al. 2016; KOO et al. 2010).

Correlações positivas entre depressão e exposição ocupacional a agrotóxicos foram encontradas entre plantadores de banana da Costa Rica (WESSELING et al. 1999), aplicadores de agrotóxicos do sexo masculino (BESELER et al. 2008), trabalhadores rurais, seus cônjuges do Colorado (BESELER e STALLONES 2008) e cônjuges no Estudo de Saúde Agrícola (BESELER et al. 2006). Os sintomas depressivos foram associados a exposição a altas concentrações de agrotóxicos e em agricultores expostos por mais de 19 anos (KOH et al. 2017).

Foram observados alguns resultados conflitantes em relação ao transtorno depressivo após o uso crônico e cumulativo de agrotóxicos sem intoxicação prévia, provavelmente devido à vulnerabilidade individual e aos mecanismos epigenéticos envolvidos na doença (MURGATROYD e SPENGLER 2012). Esses resultados também podem ser atribuídos à heterogeneidade da população, diferenças na metodologia, tamanho da amostra e desenho do estudo.

A depressão auto referida e os transtornos mentais comuns foram relacionados a sentir-se mal após o uso de agrotóxicos (CAMPOS et al. 2016). A exposição a diferentes tipos de compostos, associada a baixos níveis de conscientização sobre o uso de equipamentos de proteção individual, foi correlacionada a maior frequência de sintomas de intoxicação entre os agricultores (BUTINOF et al. 2015; SILVA e COSTA 2018).

Dificuldades financeiras e problemas de saúde também foram positivamente relacionados à depressão (BESELER e STALLONES 2006, 2013; CONTI et al. 2018; JOO e ROH 2016). No entanto, intoxicação prévia por agrotóxicos parece estar mais fortemente associada à depressão do que problemas de saúde ou baixa renda (BESELER e STALLONES 2006). Além disso, o uso de fumigantes, inseticidas organoclorados e outros agrotóxicos, como organofosforados, demonstraram uma correlação positiva com a depressão (BEARD et al. 2014).

A capacidade dos organofosforados de direcionar neurotransmissores os sugere como fator de risco para transtornos psiquiátricos (ALDRIDGE et al. 2003; SLOTKIN et al. 2008; LEVIN et al. 2010). No entanto, a exposição a organofosforados não foi consistentemente associada à depressão (CAMPOS et al. 2016) e intoxicação (KAMEL et al. 2005; LYU et al. 2018) em alguns estudos. O glifosato, agrotóxico mais usado no estudo de Conti et al. (2018), não foi um fator de risco significativo para depressão por si

só; no entanto, quando combinado com outros agrotóxicos, aumentou significativamente os sintomas depressivos. A exposição múltipla a agrotóxicos, misturando e/ou aplicando mais de dez compostos, é um fator de risco reconhecido para depressão, pois suas ações combinadas podem aumentar os efeitos adversos em humanos em comparação com cada substância isoladamente.

A intoxicação por agrotóxicos leva à neurotoxicidade e aumenta o risco de ideação suicida (JOO e ROH 2016; LONDON et al. 2005; LYU et al. 2018). Depressão e suicídio podem estar relacionados a baixos níveis de serotonina e alterações colinérgicas causadas por agrotóxicos (ALDRIDGE et al. 2003). Além disso, o estresse oxidativo induzido por esses compostos pode estar associado ao comportamento depressivo (BAGCHI et al. 1995; PAUL et al. 2016; FGHIHI-ZARANDI et al. 2022; CATTANI et al. 2017).

O suicídio é um problema significativo de saúde pública e uma das principais causas de morte em todo o mundo, principalmente entre os jovens (15 a 29 anos). Suicídios entre agricultores podem ser evitados por meio de políticas públicas, como a substituição de agrotóxicos potencialmente tóxicos por alternativas mais seguras e a proibição ou controle rigoroso de agrotóxicos altamente perigosos (OMS e FAO 2019; OMS 2019b).

Existe uma conexão entre a exposição a agrotóxicos e o risco de suicídio ou ideação suicida encontrada em vários estudos (PARRÓN, HERNÁNDEZ e VILLANUEVA 1996; STALLONES 2006; LEE et al. 2007; MEYER et al. 2010; KRAWCZYK et al. 2014; FARIA, FASSA e MEUCCI 2014; JOO e ROH 2016; LYU et al. 2018; SERRANO-MEDINA et al. 2019). No entanto, alguns estudos não encontraram essa associação (PICKETT et al. 1998; MACFARLANE et al. 2011; BEARD et al. 2011; KIM, SHIN e LEE 2014; ZHAO et al. 2021). Monitorar o acesso individual a agrotóxicos e o risco de suicídio podem ser medidas preventivas importantes.

Em conclusão, sintomas de depressão e ansiedade estavam presentes na grande maioria dos estudos com agricultores, demonstrando que essa classe de trabalhadores se encontra vulnerável ao risco de suicídio. A atividade diminuída da acetilcolinesterase foi associada a escores mais altos de depressão e observada em indivíduos com alto risco de suicídio. Outros fatores como impulsividade e agressividade também podem contribuir para as taxas de suicídio (LYU et al. 2018). Entretanto, mais estudos são necessários para investigar o potencial neurotóxico dos agrotóxicos, especialmente os organofosforados, classe de agrotóxicos mais utilizada no Brasil e no mundo.

Considerações finais sobre os dados encontrados na literatura:

- Nesta revisão investigou-se a relação potencial entre a exposição ocupacional dos agricultores a agrotóxicos e o desenvolvimento de transtornos mentais, incluindo depressão, ansiedade e suicídio.
- A exposição a agrotóxicos e as dificuldades financeiras foram positivamente relacionadas à depressão.
- As taxas de mortalidade por suicídio foram maiores em agricultores do sexo masculino, e o risco de suicídio foi maior em populações expostas a agrotóxicos.
- Intoxicação por agrotóxicos pode levar à neurotoxicidade e parece estar associado ao desenvolvimento de transtornos mentais e aumento no risco de ideação suicida.
- A gravidade da intoxicação e a ocorrência de múltiplas intoxicações por agrotóxicos estão associados a um risco maior para depressão.
- A determinação da atividade da colinesterase pode ser uma ferramenta valiosa na saúde ocupacional e servir como um biomarcador de efeito para as intoxicações com organofosforados e carbamatos.
- Fatores como estresse oxidativo e alterações no sistema de neurotransmissores podem estar envolvidos na depressão induzida por agrotóxicos nos agricultores.
- Restringir o acesso aos agrotóxicos, monitorar o acesso individual e implementar medidas preventivas pode ajudar a reduzir as taxas de suicídio entre os agricultores.
- De maneira geral esta revisão sistemática indica que a exposição a agrotóxicos está associada a um risco aumentado de depressão e ansiedade entre os agricultores. Os resultados enfatizam a importância de abordar questões de saúde mental em indivíduos que trabalham em ambientes agrícolas e implementar medidas preventivas e educacionais para minimizar os riscos relacionados a agrotóxicos.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESTUDO II: Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos como fator de risco para depressão: avaliação de parâmetros inflamatórios, bioquímicos e oxidativos

Concluimos através do Estudo I, que a exposição ocupacional a agrotóxicos é fator de risco para depressão e suicídio. Essa correlação é ainda mais forte em casos de intoxicações, e aumenta de acordo com a gravidade do caso. A neurotoxicidade induzida por agrotóxicos parece estar associada ao desenvolvimento de transtornos mentais comuns e aumento no risco de ideação suicida. Entretanto, poucos estudos procuram elucidar os mecanismos envolvidos na neurotoxicidade desses compostos.

Nosso grupo de pesquisa, já demonstrou em um modelo experimental, que a neurotoxicidade induzida pelo glifosato, organofosforado mais vendido no Brasil e no mundo, se dá através da excitotoxicidade glutamatérgica, aumento no influxo de cálcio e consequente dano oxidativo (CATTANI et al. 2014; CATTANI et al. 2017). Um quadro inflamatório e de estresse oxidativo a nível cerebral pode levar a morte celular e alterações nas funções dos neurotransmissores, sendo responsável pelo surgimento de doenças neurodegenerativas e transtornos mentais. Entretanto, há muitas lacunas de conhecimento quando se trata em avaliar a multiexposição a agrotóxicos, a qual a grande maioria dos trabalhadores rurais estão expostos. A mistura desses compostos pode ter efeitos sinérgicos ou de potencialização desconhecidos. Além da exposição combinada de agrotóxicos, as vias de penetração no organismo também variadas, como via oral, dérmica e inalatória (CARNEIRO et al; 2015).

Nesse estudo, buscamos compreender os mecanismos envolvidos com a toxicidade da multiexposição a agrotóxicos. Dessa forma avaliamos o perfil oxidativo e inflamatório dos trabalhadores rurais do município de Maravilha/SC, e correlacionamos os resultados com os sintomas de depressão. A maioria dos estudos trazem correlação entre casos de intoxicação e transtornos afetivos, enquanto poucos estudos avaliam a exposição crônica na ausência de intoxicação. Nosso estudo foi relevante ao mostrar, que a exposição ocupacional à baixas concentrações de agrotóxicos é capaz de causar danos, que incluem alterações nos parâmetros inflamatórios e oxidativos, e que parecem estar associados ao desenvolvimento de depressão e ansiedade.

6.1 Perfil dos trabalhadores rurais de Maravilha/SC

Após entrevista para coleta de dados sócio demográficos, foi possível traçar o perfil dos trabalhadores rurais do município de Maravilha/SC. A grande maioria era do sexo masculino (93%). A média de idade do grupo controle e do grupo expostos foi de 43,8 e 49,9, respectivamente. Foi possível identificar uma diferença quanto à escolaridade dos grupos, sendo que 80% dos indivíduos do grupo controle possuem ensino superior completo, enquanto apenas 11% para o grupo exposto. 50% dos agricultores estudaram até a 4ª série. Em relação a hábitos de vida como consumo de álcool e tabagismo, os grupos são semelhantes (Tabela 4).

Tabela 04 – Perfil dos indivíduos participantes do estudo.

	Controle (%)	Exposto (%)
Indivíduos	n= 25	n= 28
Gênero		
Feminino	0	2 (7%)
Masculino	25 (100%)	26 (93%)
Idade		
18-40	9 (36%)	7 (25%)
41-60	15 (60%)	18 (64%)
> 60	1 (4%)	3 (11%)
Escolaridade (anos)		
0 – 4	1 (4%)	14 (50%)
5 – 8	3 (12%)	7 (25%)
9 – 11	1 (4%)	4 (14%)
Ensino superior	20 (80%)	3 (11%)
Consumo de álcool		
Sim (moderadamente)	23 (92%)	24 (86%)
Não	2 (8%)	4 (14%)
Tabagismo		
Fumante	3 (12%)	2 (7%)
Não fumante	22 (88%)	26 (93%)
Renda mensal		
Não respondeu	3 (12%)	1 (4%)

Até 1 salário mínimo	1 (4%)	2 (7%)
2 a 3 salários mínimo	4 (16%)	14 (50%)
> 3 salários mínimo	17 (68%)	11 (29%)

Fonte: o autor, 2021.

Legenda: Perfil dos participantes do estudo quanto ao gênero, idade, escolaridade e renda.

Em relação ao uso de EPIs, apenas 64% dos agricultores relataram usar equipamento de proteção individual, 36% declararam não utilizar, o motivo mais comum foi o desconforto na hora de aplicação, ou ainda, por considerar a cabine da máquina como equipamento de proteção, desconsiderando a preparação do produto. A média em anos de trabalho na agricultura, e conseqüentemente exposição à agrotóxicos, foi de 37 anos. A grande maioria dos agricultores iniciaram o trabalho muito jovem, cerca de 14-15 anos.

Dos agricultores entrevistados, 89% declararam sempre comprar os agrotóxicos com receituário agrônomo, e 93% declaram devolver as embalagens para a cooperativa. Apenas 2 agricultores descreveram reutilizar as embalagens. Quando questionados ao tipo de agrotóxico utilizado, a grande maioria não soube descrever o nome de todos os agentes químicos, entretanto, o glifosato ou sinônimo Roundup® ou Zapp®, foi citado em 100% das entrevistas. O inseticida permetrina foi o segundo mais citado, seguido pelo herbicida Primatop® (atrazina + simazina) e gramocil ® (paraquate).

6.2 Prevalência dos sintomas de ansiedade e depressão nos trabalhadores rurais de Maravilha/SC

Os sintomas depressivos foram avaliados através de questionário padronizado para pesquisa, denominado Inventário de Depressão de Beck (IDB). Esse questionário consiste em uma escala com 21 itens, cada um com quatro alternativas, os quais são atribuídos valores de escores de 0 a 3. O somatório dos itens corresponde à gravidade dos sintomas depressivos. Os sintomas avaliados incluem mudanças de humor, anedonia, pessimismo, sensação de fracasso, insatisfação, culpa, irritabilidade, indecisão, dificuldade de trabalho, insônia, alterações no peso e apetite, perda da libido. A pontuação total varia de 0 a 63, sendo que pontuações de 0 a 9 são consideradas como ausência de sintomas a sintomas depressivos mínimos; 10 a 18 sintomas depressivos leves; 19 a 29,

moderados sintomas depressivos; e 30 - 63, sintomas depressivos graves (BECK et al., 1988).

Os sintomas de ansiedade foram avaliados por questionário auto aplicado de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Enquanto o estado de ansiedade reflete uma reação transitória diretamente relacionada a uma situação de adversidade que se apresenta em dado momento, o traço de ansiedade refere-se a um aspecto mais estável relacionado à propensão do indivíduo lidar com maior ou menor ansiedade ao longo de sua vida (CATTELL & SCHEIER, 1961). Cada escala consiste em 20 perguntas para as quais os indivíduos indicam a intensidade naquele momento (IDATE-estado) ou a frequência com que ocorrem (IDATE-traço) através de uma escala de 4 pontos (1 a 4). O escore total de cada escala varia de 20 a 80, sendo que os valores mais altos indicam níveis maiores de ansiedade.

Encontramos diferença significativa entre os grupos para sintomas depressivos (IDB), a média de escore foi maior para o grupo exposto (12,5) em relação ao grupo controle (7,4) (Figura 07A), demonstrando que a grande maioria dos trabalhadores rurais do município de Maravilha/SC apresentam sintomas “leves a moderado” para depressão ($p < 0,05$). Não encontramos diferença significativa para os sintomas de ansiedade, tanto para IDATE-estado quanto para IDATE-traço (figura 07B e 07C).

Figura 07 - Sintomas de depressão e ansiedade.

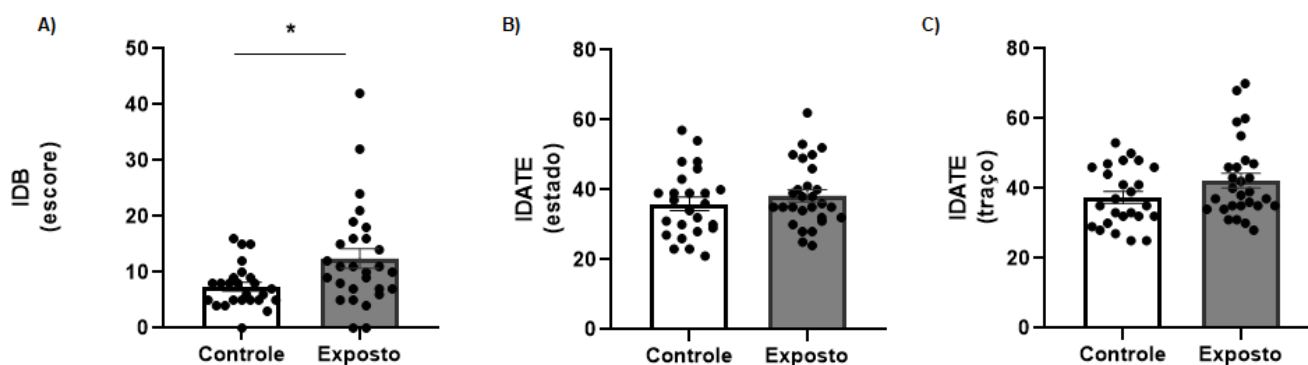


Figura 07. Sintomas de depressão e ansiedade para o grupo controle (n=25) e para o grupo exposto (n=28). (A) Inventário de Depressão de Beck (IDB); (B) Inventário de Ansiedade (IDATE estado); (C) Inventário de Ansiedade (IDATE traço). Os dados foram expressos em média \pm erro padrão; * $p < 0,05$; Teste T Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos.

Quando estratificamos os sintomas depressivos de acordo com o escore, em mínimo, leve, moderado e grave, a diferença entre os grupos fica mais evidente. 80% dos indivíduos do grupo controle apresentam ausência de sintomas ou sintomas mínimos de depressão, enquanto apenas 20% apresentam sintomas leves de depressão. Já para o grupo exposto, mais da metade dos indivíduos apresentam sintomas depressivos que variam de leves à graves. Sendo que 11% apresentaram sintomas moderados e 7% sintomas graves de depressão, com risco de suicídio (Gráfico 09)

Gráfico 09 - Sintomas depressivos de acordo com a gravidade.

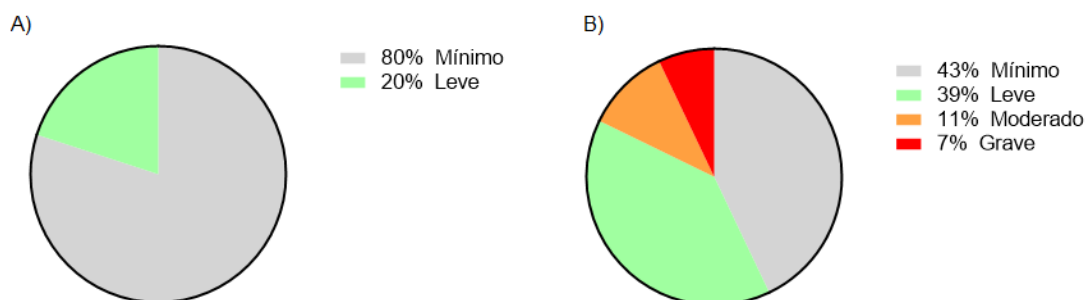


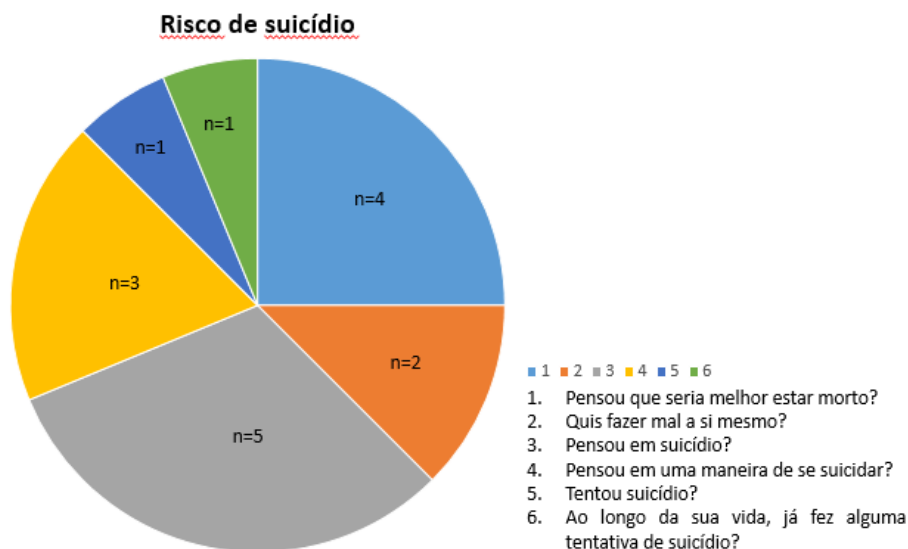
Gráfico 09. Sintomas depressivos de acordo com a gravidade. 09a) Gravidade dos sintomas depressivos para o grupo controle. 9b) Gravidade dos sintomas depressivos para o grupo exposto. Escore: mínimo (0-9), leve (10-18), moderado (19-29), grave (30-63).

Depressão é uma das principais causas que levam ao suicídio. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, mais de 700 mil pessoas morrem por ano devido ao suicídio, o que representa uma a cada 100 mortes registradas. Monitorar o risco de morte nessa população é uma questão de saúde pública. Dessa forma, aplicamos um questionário padronizado com respostas objetivas de “sim” ou “não”, que avaliam o risco de suicídio. São elas: “Pensou que seria melhor estar morto ou desejou estar morto?”, “Quis fazer mal a si mesmo?”, “Já pensou em suicídio?”, “Pensou em uma maneira de se suicidar?”, “Tentou suicídio?”, “Ao longo da sua vida, já fez alguma tentativa de suicídio?”. No total de 53 pessoas que participaram do estudo, cinco apresentaram resultado “positivo” para o teste, o que nos colocou em alerta.

Dos cinco indivíduos com resultado positivo, dois pertencem ao grupo controle e três pertencem ao grupo exposto. Todos responderam sim para a pergunta “Já pensou em suicídio?”. Três pessoas do grupo exposto e uma do grupo controle responderam sim para a pergunta “Pensou em uma maneira de se suicidar?”. Uma mulher, pertencente ao grupo

exposto, relatou já ter tentado suicídio (Gráfico 10). É importante ressaltar que todos os indivíduos com sintomas de depressão e risco de suicídio, foram encaminhados para avaliação médica e psicológica da secretaria de saúde do município de Maravilha/SC.

Gráfico 10 - Risco de suicídio.



Para determinarmos se há associação entre os sintomas depressivos e exposição a agrotóxicos, escolaridade e renda, fizemos o teste de Qui-quadrado ou teste de Fisher quando apropriado. Para isso, estratificamos os indivíduos em depressivos quando o escore era acima de 10 para IDB (acima de sintomas leves de depressão). A escolaridade foi subdividida em baixa escolaridade (≤ 8 anos de estudo) e alta escolaridade (≥ 9 anos de estudo). Em relação a renda, estratificamos os indivíduos em baixa/média renda (até 3 salários mínimos) e média/alta renda (acima de 3 salários mínimos).

Encontramos uma associação positiva entre trabalhadores rurais e depressão (OR= 5,33; 95% IC=1,557-16,87) ($p=0,010$). 76% dos indivíduos que apresentaram sintomas depressivos são agricultores expostos ocupacionalmente a agrotóxicos. Corroborando com os nossos resultados, Conti et al (2018) demonstraram uma associação positiva entre alto escore para IDB e exposição a agrotóxicos (OR= 5,5; 95% IC=1,18-25,88). Associações positivas também foram encontradas entre intoxicação por agrotóxicos e transtornos mentais comuns (OR= 2,63; 95% IC=1,62-4,25) e intoxicação por agrotóxicos e depressão (OR= 2,62; 95% IC=1,63-4,21) (CAMPOS et al, 2016).

No nosso estudo, também encontramos associação positiva para baixa escolaridade e depressão (OR= 4,15; IC 95% 1,28-13,28) (p=0,014). 59% dos indivíduos que apresentaram sintomas depressivos tem menos de 8 anos de estudo. Não encontramos diferença significativa em relação a renda e sintomas depressivos.

Quadro 02 – Correlação entre sintomas depressivos e exposição a agrotóxicos, renda e escolaridade.

	Odds ratio	IC (95%)	P
Depressão x agrotóxicos	5,333*	1,557-16,87	0,0106
Depressão x renda	2,390	0,7145-8,725	0,1648
Depressão x escolaridade	4,153*	1,283-13,28	0,0146

*p<0,05; depressão= escore acima de 10 no Inventário de Depressão de Beck (IDB); renda= baixa/média renda (até 3 salários mínimos) ou média/alta renda (>3 salários mínimos); escolaridade= baixa escolaridade (\leq 8 anos de estudo) ou alta escolaridade (\geq 9 anos de estudo).

6.3 Análises Bioquímicas

O hemograma foi realizado em laboratório imediatamente após a coleta sanguínea. Não encontramos diferença significativa entre os grupos para a contagem de células. Todos os indivíduos apresentaram resultados dentro do intervalo de referência, excluindo a possibilidade de infecção no momento da coleta. Além disso, outros parâmetros podem ser observados no hemograma, como anemia ou plaquetopenia, mas nenhuma alteração foi encontrada. A média dos grupos, assim como o intervalo de referência dos parâmetros avaliados estão representados na tabela 05.

Tabela 05 - Contagem de células com intervalo de referência.

Parâmetro	Controle	Exposto	Desvio padrão	Intervalo de referência
Eritrócitos (M/mm ³)	5,03	5,00	0,22 – 0,52	4,5 – 5,9
Hemoglobina (g/dL)	14,65	14,87	2,13 – 1,27	13,5 – 17,5
Hematócrito (%)	44,24	43,47	1,66 – 3,53	41,0 – 53,0
VCM (fL)	88,08	87,51	4,03 – 7,08	80,0 – 100,0
HCM (pg)	30,13	29,97	1,94 – 2,95	26,0 – 34,4
CHCM (g/L)	34,21	34,24	1,25 – 1,40	31,0 – 37,0
RDW (%)	12,68	12,95	0,68 – 1,49	10,0 – 15,0
Leucócitos (p/ μ L)	6760	6675	1367 – 1612	4000 – 12000

Mielócitos (%)	0	0	0	0
Metamielócitos (%)	0	0	0	0
Bastonados (%)	1	1	0	0 – 5
Segmentados (%)	53,29	55,89	8,52 – 8,71	45 – 70
Eosinófilos (%)	3,37	3,30	2,10 – 2,31	0 – 7
Basófilos (%)	0	0,15	0 – 0,45	0 – 3
Linfócitos (%)	34,38	31,7	7,27 – 8,53	20 – 50
Monócitos (%)	7,95	7,96	2,25 – 2,45	2 – 10
Linfócitos reativos	0	0	0	0
Plaquetas (p/mm ³)	212.042	221.111	4722 - 4764	140.000 - 400.000
VPM (fL)	10,60	10,28	1,00 – 1,01	8,5 – 12,4

Parâmetros de função renal e hepática também foram avaliados. A creatinina é um produto de degradação da fosfocreatina responsável por fornecer energia ao músculo. Sua excreção ocorre através dos rins, e por isso sua concentração no sangue é um importante indicador de função renal. Encontramos um aumento significativo na concentração de creatinina para o grupo exposto (1,75 mg/dL), com média acima do valor de referência. Além disso, encontramos aumento na concentração das enzimas alanina aminotransferase (ALT) (41,3 U/L) e aspartato aminotransferase (AST) (60,3 U/L) para o grupo de agricultores, quando comparado ao grupo controle (27,0 U/L e 41,1 U/L, respectivamente) ($p < 0,05$). Apesar do aumento significativo, apenas a AST apresentou média acima do valor de referência (Tabela 06). ALT e AST são enzimas encontradas nos hepatócitos, e liberadas no sangue em consequência de lesão hepática. As causas mais comuns para a elevação sanguínea dessas enzimas são doenças hepáticas, hepatite, medicamentos e abuso de álcool.

Tabela 06 - Parâmetros Bioquímicos com intervalo de referência.

Parâmetro	Controle	Exposto	Desvio padrão	Intervalo de referência
Creatinina (mg/dL)	1,07	1,75*	0,4 – 1,4	0,9 – 1,3
ALT (U/L)	27,0	41,3*	13,0 – 21,4	11 – 45
AST (U/L)	41,1	60,3*	15,3 – 23,8	11 – 39
GGT (U/L)	78,1	67,0	22,3 – 26,8	< 60
LDH (U/L)	260,4	330,1*	91,4 – 127,8	200 – 480
Ácido úrico (mg/dL)	5,5	6,3	2,0 – 2,2	3,4 – 7,0

A enzima gama-glutamil transferase (GGT) é uma enzima encontrada no fígado e está envolvida na transferência de aminoácidos através da membrana celular. A elevação da GGT no sangue pode indicar lesão hepática, mas sem especificar sua causa.

Insuficiência cardíaca e consumo de álcool também são responsáveis pelo aumento de concentração. Apesar de não encontrarmos diferença significativa entre os grupos para a GGT, é importante ressaltar que os dois grupos apresentaram valores acima do intervalo de referência.

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima encontrada em grande parte dos tecidos, mais especificamente no citoplasma, e tem um papel importante no metabolismo da glicose. Dessa forma, a ocorrência de pequenas lesões teciduais pode elevar sua concentração no soro. Apesar do aumento significativo encontrado no grupo exposto (330,1 U/L) em comparação ao grupo controle (260,4 U/L) ($p < 0,05$), os dois grupos apresentaram valores dentro do intervalo de referência.

6.4 Butilcolinesterase (BChE)

Existem dois principais marcadores biológicos de exposição à agrotóxicos, a acetilcolinesterase (AChE), ou colinesterase verdadeira, e a butilcolinesterase ou “pseudocolinesterase”. A BChE é um marcador plasmático de exposição aos agrotóxicos, estando alterado em situações de exposição aguda, enquanto a acetilcolinesterase eritrocitária é um marcador de exposição crônica. Dessa forma, a BChE pode ser utilizada como um indicador de intoxicação aguda por agrotóxicos. No nosso estudo, não encontramos diferença significativa entre o grupo exposto e grupo controle para a atividade da enzima BChE (Figura 08). O valor de referência dessa enzima para homens é de 4620-11500 U/L, enquanto para mulheres é de 3930-10800 U/L.

Figura 08 - Atividade da enzima butilcolinesterase (BChE).

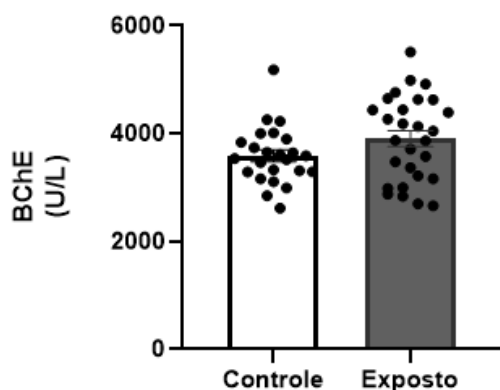


Figura 08. Atividade da enzima butilcolinesterase (BChE) para o grupo controle (n=25) e para o grupo exposto (n=28). Resultados expressos por média \pm erro padrão; * $p < 0,05$; Teste “t” Student.

6.5 Parâmetros de Estresse Oxidativo

O TBARS, ou substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, é uma técnica que detecta subprodutos da peroxidação lipídica, especialmente o malondialdeído (MDA). Dessa maneira, o TBARS é um importante marcador de dano oxidativo. Nós encontramos um aumento significativo na concentração de MDA para o grupo exposto (13 nmol MDA/ml) quando comparado ao grupo controle (11,3 nmol MDA/ml) ($p < 0,05$). Em relação as enzimas antioxidantes, encontramos um aumento na atividade da superóxido dismutase (SOD) (86,7 U/mg de proteína) e redução na atividade da catalase (CAT) (52,3 mmol.min.ml) para o grupo de agricultores ($p < 0,05$), sugerindo um acúmulo de peróxido de hidrogênio nesses indivíduos (Figura 09).

Figura 09 - Parâmetros de estresse oxidativo.

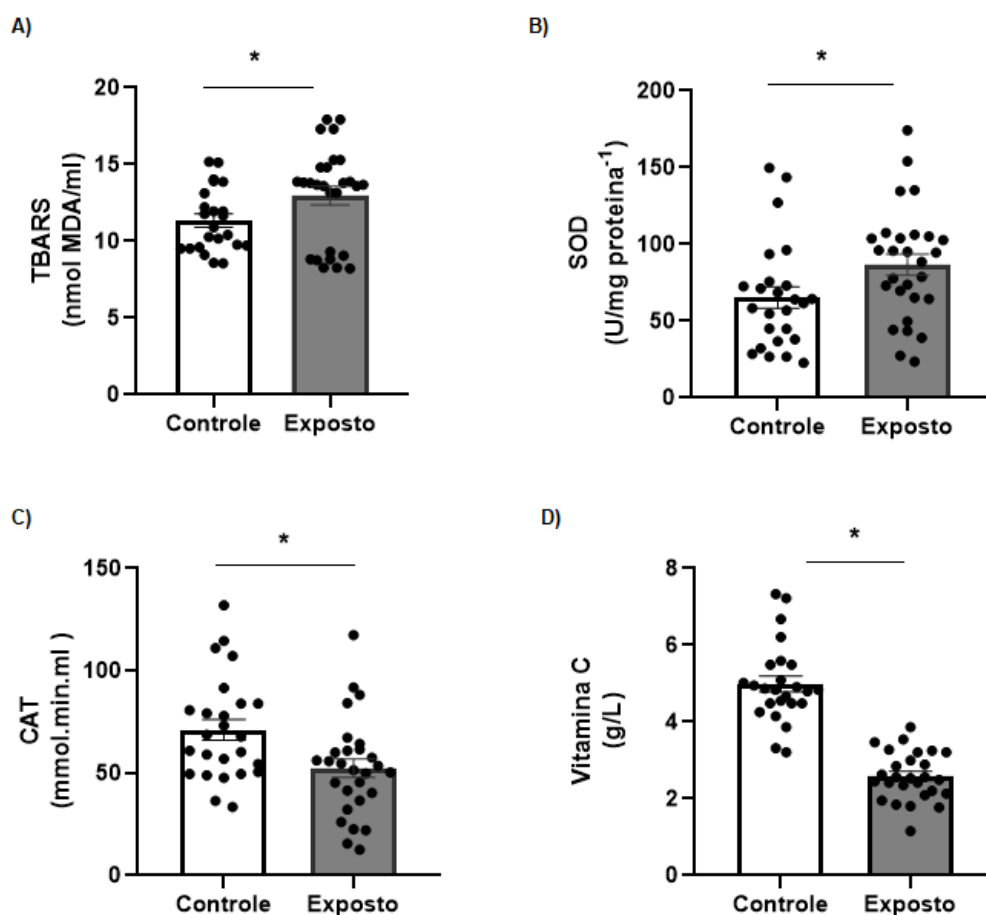


Figura 09. Parâmetros de estresse oxidativo para o grupo controle (n=25) e para o grupo exposto (n=28). (A) Peroxidação lipídica (TBARS); (B) Atividade da enzima da enzima Superóxido dismutase (SOD); (C) Atividade da enzima Catalase (CAT); (D) Concentração de vitamina C. Resultados expressos em média \pm erro padrão; * $p < 0,05$; Teste t Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos.

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é um importante antioxidante não enzimático. Apresenta capacidade de capturar e neutralizar radicais livres e espécies reativas ao oxigênio, mantendo a integridade de membranas celulares. Além do grupo exposto apresentar aumento na concentração de MDA e alterações nas enzimas antioxidantes, também apresentou concentração significativamente reduzida de vitamina C (2,59 g/L), comparada ao grupo controle (4,99 g/L) ($p < 0,0001$) (Figura 09). Corroborando com nossos achados, outros estudos também encontraram aumento nos níveis de MDA em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos (SIMONIELLO et al., 2010; ARNAL et al., 2011; SURAJUDEEN et al., 2014), assim como redução significativa na atividade da CAT (SIMONIELLO et al., 2010; HERNANDEZ et al., 2013; MURUSSI et al., 2014).

A glutathiona-S-transferase (GST) é uma enzima envolvida na detoxificação de vários compostos, facilitando sua excreção através de reações de conjugação da glutathiona reduzida (GSH) com os metabólitos produzidos, aumentando sua hidrossolubilidade. Uma redução na sua atividade pode resultar em danos ao organismo induzido pelos xenobióticos, incluindo dano oxidativo. No nosso estudo, não encontramos diferença significativa para a atividade da GST entre o grupo controle e grupo exposto (Figura 10).

Figura 10 – Atividade da Glutathiona-S-Transferase (GST).

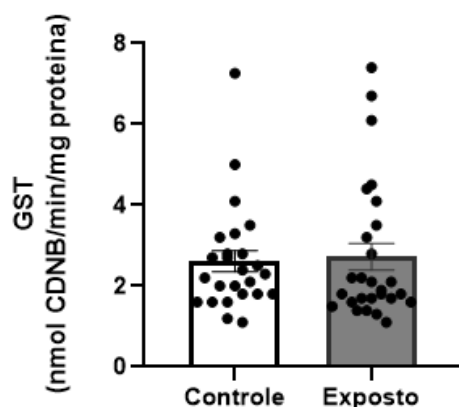


Figura 10. Atividade da Glutationa-S-Transferase (GST) para o grupo controle (n=25) e para o grupo exposto (n=28). Resultados expressos em média \pm erro padrão; * $p < 0,05$; Teste de Mann-Whitney.

6.6 Parâmetros Inflamatórios

Além do perfil oxidativo, encontramos também um aumento significativo na concentração de citocinas pró-inflamatórias no grupo exposto. Monócitos e macrófagos são a principal fonte de interleucina-1, produzindo principalmente IL-1 β . A IL-1 β atua no hipotálamo, exercendo a função de pirógeno endógeno, enquanto a IL-6 promove a ativação e maturação de neutrófilos, macrófagos e diferenciação de linfócitos T citotóxicos (VARELLA et al, 2001). O grupo de agricultores apresentou aumento na concentração da interleucina IL-1 β (0,97 pg/ml) e interleucina IL-6 (1,32 pg/ml), quando comparado ao grupo controle (0,58 pg/ml e 0,77 pg/ml, respectivamente) ($p < 0,05$) (Figura 11).

O fator de necrose tumoral (TNF- α) é principalmente sintetizado por macrófagos, estimula o metabolismo oxidativo dos fagócitos, tem atividade antitumoral e estimula a produção de IL-6 fazendo com que os hepatócitos produzam proteínas da fase aguda da inflamação (VARELLA et al, 2001). No nosso estudo, também encontramos aumento significativo na concentração de TNF- α para o grupo exposto (6,83 pg/ml) comparado ao grupo controle (4,23 pg/ml) ($p < 0,05$) (Figura 11).

Figura 11 – Citocinas pró-inflamatórias.

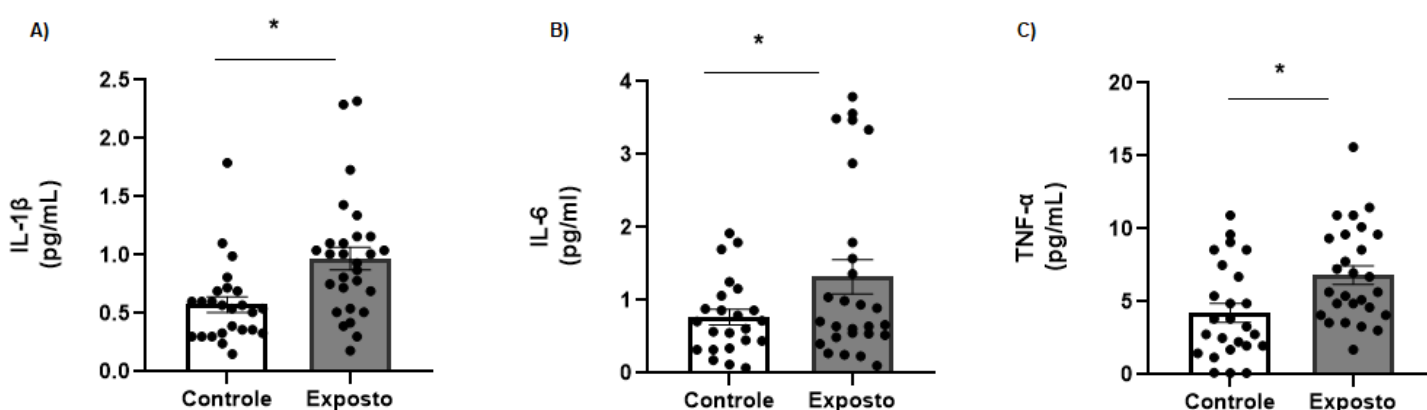


Figura 11. Concentração de citocinas pró-inflamatórias para o grupo controle (n=25) e para o grupo exposto (n=28). (A) Interleucina-1 β (IL-1 β); (B) Interleucina-6 (IL-6); (C) Fator de necrose tumoral (TNF- α). Resultado expresso em média \pm erro padrão, * $p < 0,05$; Teste t para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos.

Corroborando nossos achados, outros estudos demonstraram altos níveis de marcadores inflamatórios após exposição a agrotóxicos (BLOCK & HONG, 2005; KIM et al., 2012; KUWATSUKA et al., 2014). Liang et al (2018) demonstraram aumento nos marcadores de estresse oxidativo e aumento de citocinas pró inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) no cérebro de ratos após exposição a um organofosforado. A neurotoxicidade induzida pelo organofosforado pode causar morte celular por apoptose no cérebro de ratos, através da fragmentação de DNA e ativação de caspases (OZKAN et al., 2014). Além disso, estudos anteriores demonstraram que pacientes com transtorno depressivo maior exibem característica de resposta inflamatória, com aumento de citocinas pró-inflamatórias no sangue periférico (MILLER et al, 2009; MAES, 1999).

6.7 Indolamina-2,3-dioxigenase (IDO)

A enzima IDO é responsável pelo equilíbrio entre a produção de metabólitos neuroprotetores e neurotóxicos, através do metabolismo do triptofano. No nosso estudo, não encontramos diferença significativa para a concentração da enzima IDO a nível periférico entre os grupos (Figura 12). Apesar de não medirmos sua atividade, acredita-se que um aumento na concentração dessa enzima estimule sua atividade, aumentando assim a produção de quinureninas neurotóxicas, presentes em quadros inflamatórios e associados a depressão.

Figura 12 - Indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO)

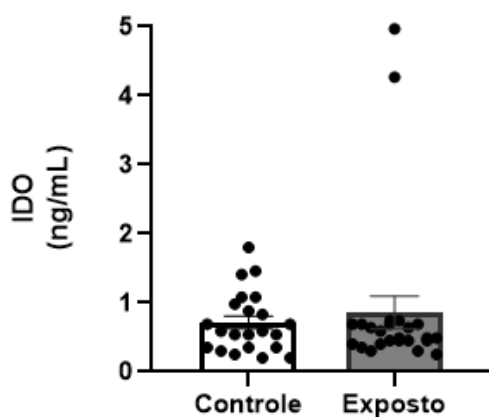


Figura 12. Concentração da enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) para o grupo controle (n=25) e para o grupo exposto (n=28). Resultado expresso em média \pm erro padrão, * $p < 0,05$; Teste de Mann-Whitney.

6.8 Avaliação da neurotoxicidade do glifosato e do Roundup® em células HT22

O glifosato é um herbicida pós-emergente, que inibe a via do chiquimato através da inibição da enzima 5-enolpiruvato-chiquimato-3-fosfato sintase (EPSPS), impedindo a síntese de determinados aminoácidos essenciais ao crescimento das plantas (FUNKE et al., 2006). As formulações de glifosato são geralmente comercializadas como concentrados solúveis em água, na forma de sal (sal de isopropilamina, amônio, potássio). O Roundup®, produzido pela Monsanto, é o herbicida pioneiro a base de glifosato disponível no mercado. Nesse experimento utilizamos o Roundup® original DI, composto de Sal de Di-amônio de N-(phosphonomethyl)glycine (445 g/L), equivalente a 370 g/L de glifosato. De acordo com sua classificação toxicológica, pertence a categoria 5, ou seja, produto improvável de causar dano agudo.

Inicialmente as células HT22 foram expostas a diferentes concentrações de glifosato e Roundup® (0,05 mg/L a 50 mg/L) para avaliação da viabilidade celular através do método de redução do MTT. Todas as concentrações testadas reduziram significativamente a viabilidade celular comparada ao grupo controle, e foram dose-dependente. A concentração mais alta de glifosato (50 mg/L) reduziu em aproximadamente 50% a viabilidade celular, enquanto que poucas células sobreviveram após a exposição de Roundup® na mesma concentração (Figura 13) ($p < 0,05$).

Figura 13 - Viabilidade celular através da redução do MTT.

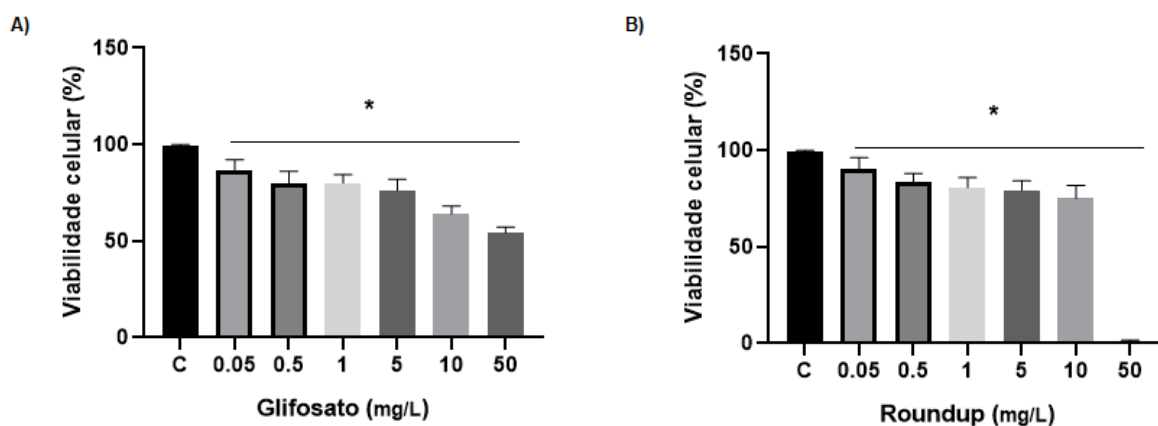


Figura 13. Avaliação da viabilidade celular (%) através do método de redução do MTT. A) Viabilidade celular (%) para o grupo controle (C) e concentrações crescentes de glifosato (0,05 a 50 mg/L). B) Viabilidade celular (%) para o grupo controle (C) e concentrações crescentes de Roundup (0,05 a 50 mg/L). Resultado expresso em média \pm desvio padrão, $*p < 0,05$; Anova de uma via, seguida do teste de Dunnett.

Objetivando mimetizar os danos induzidos pela exposição aos agrotóxicos em baixas concentrações, e de acordo com o limite máximo de resíduos na água potável para o glifosato, escolhemos a concentração de 0,5 mg/L de glifosato e Roundup® para os próximos ensaios. Encontramos um aumento significativo na concentração de citocinas pró-inflamatórias após 24 horas de exposição. Uma concentração de 1,28 pg/mL para interleucina IL-1 β foi encontrada em células hipocâmpais após exposição ao glifosato, comparado ao grupo controle (1,01 pg/mL). Já para a interleucina IL-6, os dois compostos foram capazes de aumentar sua concentração em aproximadamente 50%, sendo 3,77 pg/ml para o glifosato e 3,14 pg/ml para o Roundup®. A concentração de TNF- α também aumentou após a exposição, mas foi significativa apenas para o glifosato (38,3 pg/mL) ($p < 0,05$) (Figura 14).

Figura 14 – Citocinas pró-inflamatórias em células HT22.

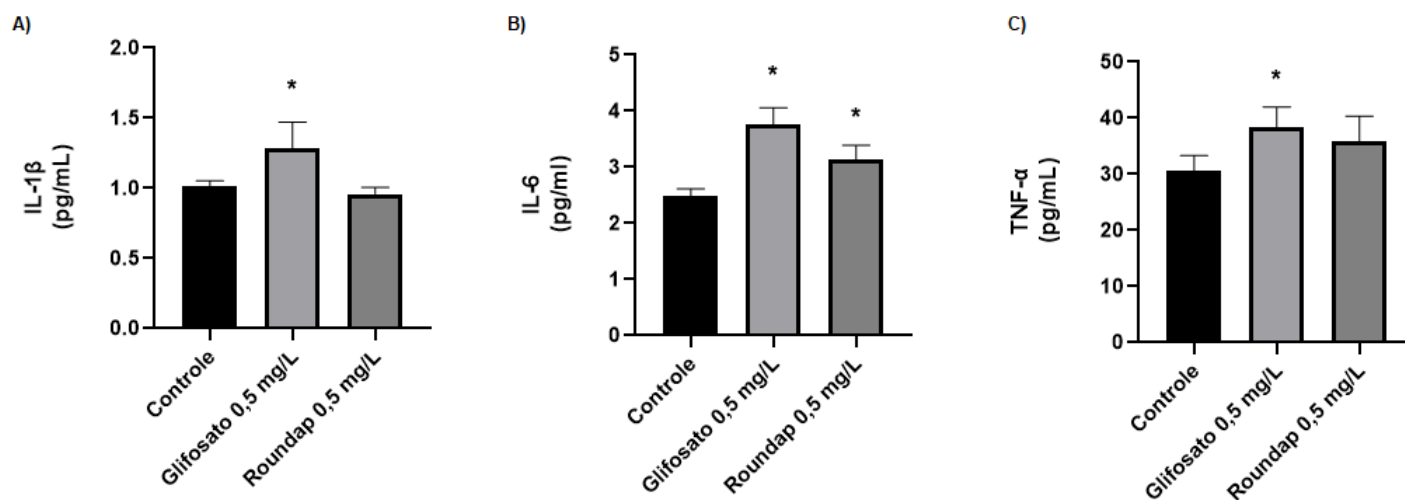


Figura 14. Concentração de citocinas pró-inflamatórias após exposição ao glifosato (0,5 mg/L) e ao Roundup® (0,5 mg/L) em cultura de células hipocâmpais (HT22). (A) Interleucina-1 β (IL-1 β); (B) Interleucina-6 (IL-6); (C) Fator de necrose tumoral (TNF- α). Resultado expresso em média \pm desvio padrão, * $p < 0,05$; Anova de uma via, seguida do teste de Dunnett.

O aumento na concentração de citocinas pró-inflamatórias ativa a via das quinureninas através do aumento da concentração e consequente atividade da enzimaIDO. Nós observamos um aumento significativo na enzimaIDO em células HT22, após

exposição ao glifosato (2,9 ng/mL) comparado ao grupo controle (2,3 ng/mL) ($p < 0,05$) (Figura 15). A IDO é uma enzima limitante na ativação da via das quinureninas e regula a produção de metabólitos neurologicamente ativos, que estão envolvidos em uma série de doenças psiquiátricas, incluindo depressão, esquizofrenia e transtorno bipolar (QIN et al., 2018). O'CONNOR et al (2009) demonstraram que ativação da IDO pela administração de LPS em camundongos é capaz de reduzir os níveis de triptofano e aumentar os níveis de quinurenina, resultando em um comportamento tipo depressivo nos animais.

Figura 15 - Indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) em células HT22.

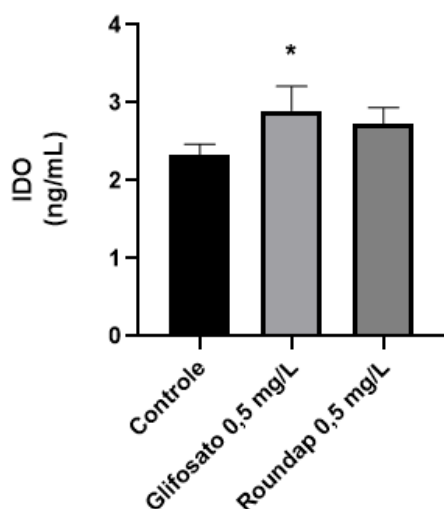


Figura 15. Concentração da enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) em células do hipocampo (HT22) após exposição ao glifosato (0,5 mg/L) e ao Roundup® (0,5 mg/L). Resultado expresso em média \pm desvio padrão, * $p < 0,05$; Anova de uma via, seguida do teste de Dunnett.

Vários estudos já demonstraram que o glifosato e suas formulações comerciais podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e causar danos ao sistema nervoso. Martínez et al (2020) observaram que tanto o glifosato quanto seu metabólito AMPA podem aumentar a permeabilidade da BHE e afetar o desenvolvimento neuronal. A neurotoxicidade do glifosato também ocorre através do aumento da captação da glicose, aumento na produção de EROS e peroxidação lipídica, e supra-regulação dos genes de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral (TNF- α). Por fim, os danos causados pelo glifosato, que incluem neuroinflamação e estresse oxidativo, podem levar à morte neuronal (MARTÍNEZ et al., 2020).

6.9 Discussão

A expansão do uso de agrotóxicos no país permitiu o aumento na produção de alimentos e foi importante economicamente para exportação de *commodities*, como a soja e o milho. No entanto, não resolveu o problema da fome mundial, e seu uso causou danos ambientais e à saúde humana, principalmente para agricultores. Esses danos podem ser de origem aguda, através da intoxicação à altas concentrações de agrotóxicos, ou de origem crônica, após exposições repetidas à baixas concentrações.

Empenhados em compreender os efeitos tóxicos dos agrotóxicos, nosso grupo de pesquisa publicou recentemente uma revisão sistemática sobre a relação entre exposição ocupacional a agrotóxicos e transtornos mentais comuns. Nossos resultados sugerem que intoxicações prévias por agrotóxicos, especialmente múltiplas intoxicações, aumenta o risco de depressão e suicídio entre agricultores (ZANCHI et al., 2023). Em relação a exposição crônica, na ausência de intoxicação, os resultados são controversos.

Nós encontramos nos trabalhadores rurais do município de Maravilha/SC, aumento nos sintomas depressivos quando comparado ao grupo controle. O odds ratio (OR) para exposição a agrotóxicos e sintomas depressivos foi de 5,3 (IC= 95% 1,6-16,9), o que vem de encontro com outros estudos já publicados (BESELER STALONES, 2013; BUTINOF 2015, CAMPOS 2016, CONTI 2018, KIM e LEE 2013), onde o OR encontrado para depressão e intoxicação por agrotóxicos variou entre 1,6 a 5,5. Além da exposição a agrotóxicos, os agricultores apresentaram baixa escolaridade, que também esteve associada aos sintomas depressivos. Alguns trabalhos já sugeriram que a baixa escolaridade, isolamento social e a tensão financeira são uns dos motivos do alto índice de depressão na população rural (BESELER et al., 2008; HONG et al., 2009). Semelhante ao nosso estudo, outros pesquisadores também encontraram baixa escolaridade para agricultores brasileiros, a média em anos de estudo foi inferior a 7. Os autores destacam que a escolaridade é fator importante para boas práticas de segurança, entendimento das informações técnicas sobre o preparo e manipulação dos agrotóxicos, e utilização de equipamentos de proteção individual (MOREIRA et al., 2015; SANTANA et al., 2016).

Uma prevalência de 23% para transtornos mentais comuns e de 21% para depressão foi encontrada em agricultores do município de Dom Feliciano, Rio Grande do Sul. Entre os indivíduos que relataram depressão, um aumento de 73% de chances foi observado em agricultores expostos desde 15 anos de idade. A prevalência de depressão auto referida indicada nesse estudo foi superior ao frequentemente relatado em estudos

anteriores realizados em outros países (STALLONES e BESELER, 2002; BESELER et al., 2006, 2008; BESELER e STALLONES, 2008, ONWUAMEZE et al., 2013; WEISSKOPF et al., 2013). O autor justificou a alta prevalência pela predominância da fumicultura como principal fonte de renda na região (CAMPOS et al., 2016). Outro estudo realizado no Brasil, mais especificamente no Espírito Santo, investigou os fatores que poderiam estar contribuindo para o surgimento de sintomas depressivos na população rural. A análise logística multivariada ajustada demonstrou que a exposição a agrotóxicos, o uso de tabaco, a auto percepção de saúde precária e a presença de doenças crônicas contribuem como fator de risco para o aparecimento de sintomas depressivos (CONTI et al., 2018). Os dois estudos abordaram que o glifosato por si só não foi um risco significativo para sintomas depressivos, mas sua associação com qualquer outro agrotóxico utilizado pelos trabalhadores rurais foi contribuinte para o alto índice de transtornos mentais nessa população (CAMPOS et al., 2016; CONTI et al., 2018).

A adequada avaliação da exposição ocupacional a agrotóxicos é fator determinante para esclarecer as ligações entre exposição e prevalência de doenças na população rural. Encontramos dificuldades para estabelecer a frequência de uso de agrotóxicos, assim como identificar as misturas de compostos químicos utilizados, devido à variação das culturas citadas durante a entrevista, e ao pouco conhecimento técnico dos agricultores. Entretanto, o uso do herbicida glifosato foi citado por todos os trabalhadores rurais do município de Maravilha/SC.

Herbicidas à base de glifosato são usados indiscriminadamente em todo o mundo, e esses compostos são descritos como o principal fator ambiental associado a distúrbios neurodegenerativos em humanos. O glifosato exerce efeitos biológicos de toxicidade por diversos mecanismos. Estudos anteriores já relacionaram o uso desse herbicida com aumento de estresse oxidativo e inflamação, genotoxicidade, imunossupressão, modulação de receptores hormonais e carcinogênese (GILLEZEAU et al, 2019; TARAZONA et al, 2017). Nosso grupo de pesquisa demonstrou, em 2017, que a exposição precoce ao glifosato durante a gestação e aleitamento, resultou em excitotoxicidade glutamatérgica, déficit energético e estresse oxidativo no hipocampo dos filhotes. Quando os filhotes se tornaram adultos, apresentaram comportamento tipo-depressivo, confirmando o dano a longo prazo da exposição subcrônica ao herbicida (CATTANI et al, 2017).

O efeito neurotóxico dos organofosforados está associado à inibição da enzima acetilcolinesterase, que leva ao estímulo excessivo de receptores muscarínicos e nicotínicos, no entanto, é importante ressaltar que os efeitos tóxicos da exposição crônica a agrotóxicos, não dependem necessariamente da inibição dessa enzima (RAY e RICHARDS, 2001; SINGH e SHARMA, 2000). No presente estudo, não encontramos diferença significativa entre os grupos para a atividade da butilcolinesterase. A BChE é um marcador de exposição aguda, com meia vida curta, cerca de uma semana. Nenhum dos agricultores entrevistados, apresentaram, ao menos no momento da entrevista, sintomas de intoxicação aguda por agrotóxicos, que incluem sudorese, náuseas e vômitos. Ainda assim, o grupo exposto apresentou alterações nos parâmetros oxidativos e inflamatórios. O que demonstra que a exposição crônica a baixos níveis de agrotóxicos, é capaz de induzir dano, mesmo na ausência de intoxicação.

Observamos um quadro de estresse oxidativo nos agricultores participantes do nosso estudo. Os indivíduos expostos ocupacionalmente a agrotóxicos apresentaram aumento na atividade da SOD e redução na atividade da CAT, sugerindo acúmulo de peróxido de hidrogênio. Além disso, encontramos um aumento na produção de MDA e redução do antioxidante não enzimático, ácido ascórbico. O aumento na produção de radicais livres resulta em oxidação de proteínas, DNA e lipídios. A alta concentração de lipídios no cérebro e o consumo de oxigênio, aumenta a sensibilidade do tecido cerebral frente ao dano oxidativo. O estímulo de receptores colinérgicos e glutamatérgicos, ocasionado por organofosforados, aumenta a permeabilidade mitocondrial, o influxo de cálcio e a produção de óxido nítrico, potencializando a geração de EROS, levando à morte celular (PATEL et al, 1996).

O impacto dos organofosforados sobre as enzimas antioxidantes ainda é controverso. Estudos sugerem que a atividade dessas enzimas pode estar aumentada ou diminuída, dependendo da dose, tipo de exposição e ainda da habilidade do ser humano em desenvolver um processo adaptativo. Entretanto, outros estudos com agricultores também demonstraram uma inibição significativa da atividade da CAT (SIMONIELLO *et al.*, 2010; HERNANDEZ *et al.*, 2013; MURUSSI *et al.*, 2014) e aumento de peroxidação lipídica (SIMONIELLO *et al.*, 2010; ARNAL *et al.*, 2011; SURAJUDEEN *et al.*, 2014). Semelhante aos nossos resultados, Madani et al (2016) encontrou concentração reduzida de vitamina C e vitamina E no plasma dos agricultores, aumento

na concentração de ânion superóxido e MDA, redução da atividade da enzima antioxidante CAT e aumento na concentração de proteína C reativa.

Além do desbalanço redox, demonstramos inflamação periférica nos agricultores, através do aumento na concentração de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina IL-1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF- α). TNF- α é um dos principais mediadores de apoptose, estimula a produção de IL-6 fazendo com que os hepatócitos produzam proteínas da fase aguda da inflamação. Outros estudos também demonstraram altos níveis de marcadores inflamatórios após exposição a agrotóxicos (BLOCK & HONG, 2005; KIM et al., 2012; KUWATSUKA et al., 2014). Liang et al (2018) demonstrou em um modelo animal, aumento nos marcadores de estresse oxidativo e aumento de citocinas pró inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) no cérebro de ratos após exposição aguda à diisopropilfluorofosfato (4,5 mg/kg), um organofosforado inibidor da acetilcolinesterase. Essas alterações, tanto inflamatórias quanto oxidativas, foram atenuadas após tratamento com antioxidante. Ozkan et al (2014) demonstrou em um modelo animal, que a administração oral de clorpirifós (10mg/kg), um inseticida organofosforado, causa morte celular por apoptose no cérebro de ratos, através da fragmentação de DNA e ativação de caspases, que foi inibida pelo ácido cafeico, sugerindo que a neurotoxicidade induzida por clorpirifós depende da indução de estresse oxidativo.

A fim de comprovar a neurotoxicidade do glifosato, avaliamos seu efeito em um modelo de cultura celular em linhagens de células do hipocampo (HT22). Após 24 horas de exposição ao glifosato (0,5 mg/L) as células apresentaram aumento na concentração de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e aumento na enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO). Os dados sugerem que o efeito neurotóxico do herbicida está associado a inflamação e ativação da via das quinureninas. Corroborando nossos achados, Martinez et al (2020) demonstraram em um modelo celular de neuroblastoma (SH-SY5Y) que o glifosato (5 mM), e seu principal metabólito AMPA (10 mM), induzem morte celular através de mecanismos de estresse oxidativo e ativação da caspase 3/7, com consequente apoptose, autofagia e necrose.

Estudos recentes a fim de compreender os mecanismos envolvidos na depressão, demonstraram que pacientes com depressão maior exibem todas as características de uma resposta inflamatória, incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores. Um estudo de meta-análise concluiu que IL-1 β , IL-6, TNF- α e PCR são os biomarcadores periféricos de inflamação mais confiáveis em pacientes com depressão. Além disso, foi

encontrado em amostras de cérebro de vítimas de suicídio com depressão, aumento na expressão de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , e receptor TLR3 e TLR4 (MILLER et al, 2009). No cérebro, a resposta inflamatória pode afetar vias metabólicas e influenciar o sistema de neurotransmissores importantes para regulação da ansiedade, medo, anedonia e depressão. Citocinas pró-inflamatórias podem reduzir a disponibilidade de serotonina, dopamina e noradrenalina, pelo aumento da recaptação da fenda pré-sináptica e redução da síntese, e pela diminuição do BH4, que é altamente sensível ao estresse oxidativo. Além disso, citocinas pró-inflamatórias ativam a enzima IDO, que converte triptofano, o precursor primário da serotonina, em quinurenina. Com a micróglia ativada, ocorre a conversão de quinurenina em ácido quinolínico, que se liga ao receptor NMDA, estimulando a liberação de glutamato, resultando em excitotoxicidade glutamatérgica. A ativação do receptor NMDA ainda pode reduzir o fator neurotrófico BDNF, importante para manter a integridade neuronal e neurogênese (MILLER e RAISON, 2016).

Nosso estudo, apesar de pequeno n amostral, demonstrou que os agricultores expostos a agrotóxicos apresentam maiores chances de desenvolver depressão. A maioria dos estudos trazem correlação entre casos de intoxicação e transtornos afetivos, enquanto poucos estudos avaliam a exposição crônica na ausência de intoxicação. Nosso estudo foi relevante ao mostrar, que a exposição ocupacional à baixas concentrações de agrotóxicos é capaz de causar danos, que incluem alterações nos parâmetros inflamatórios e oxidativos. Mesmo que a nível periférico, citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio podem chegar até o cérebro, e ativar vias inflamatórias, que levam à neurotoxicidade e alteração na função de neurotransmissores. Esse pode ser um dos mecanismos desencadeados pelos agrotóxicos, pelos quais trabalhadores rurais apresentam altas taxas de depressão, ansiedade e suicídio.

Por fim, nossa abordagem sugere maior atenção à saúde mental dos agricultores, assim como identificação de vias moleculares que estão associadas a exposição a agrotóxicos e transtornos mentais comuns, como estresse oxidativo, inflamação e ativação da via das quinureninas. Entretanto, mais estudos são necessários para compreender o mecanismo de neurotoxicidade induzida por agrotóxicos.

7. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos até o momento nos permitem concluir que a exposição ocupacional a agrotóxicos é fator de risco para depressão. Uma revisão sistemática feita previamente por nosso grupo de pesquisa demonstrou uma correlação positiva entre intoxicação por agrotóxicos e depressão/suicídio. Essa correlação se torna ainda mais evidente de acordo com a gravidade da intoxicação ou casos de múltiplas intoxicações. Entretanto, poucos estudos avaliaram a exposição crônica a agrotóxicos, na ausência de intoxicação.

Em um estudo transversal, com trabalhadores rurais do município de Maravilha/SC, não identificamos casos de intoxicação aguda por agrotóxicos, no entanto, os indivíduos expostos ocupacionalmente apresentaram dano oxidativo e inflamação periférica. Peroxidação lipídica, alteração nas vias antioxidantes e aumento na concentração de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , foi encontrado no sangue dos agricultores. Em um modelo experimental com células do hipocampo (HT22), demonstramos que o glifosato, herbicida mais utilizado no Brasil, causa neuroinflamação e aumento na concentração da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO).

A formação de radicais livres associado ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, ao chegar no cérebro, estimula a atividade da IDO, desviando o triptofano, principal precursor de serotonina, para a via das quinureninas. Esse mecanismo está associado à morte celular e redução da neurogênese, que implicam em prejuízos no neurodesenvolvimento e no surgimento de doenças neurodegenerativas, incluindo depressão. De fato, os agricultores do nosso estudo apresentaram sintomas elevados e mais graves de depressão, comparado ao grupo controle. A neuroinflamação associada ao estresse oxidativo parece ser um dos mecanismos responsáveis pela alta taxa de depressão e suicídio entre agricultores.

REFERÊNCIAS

- ABHILASH, P.C.; SINGH, N. Pesticide use and application: An Indian scenario. **Journal of Hazardous Materials**, v. 165, p. 1–12, 2009.
- ABRASCO. Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Dossiê Abrasco: Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Organização: CARNEIRO, F. et al. Rio de Janeiro: EPSJV. São Paulo: Expressão Popular, 624 p., 2015.
- AI, S., et al. DNA methylation as a biomarker for neuropsychiatric diseases. **Int. J. Neurosci.** 122, 165–176, 2012.
- ALDRIDGE, J. E. et al. Serotonergic systems targeted by developmental exposure to chlorpyrifos: effects during different critical periods. **Environ. Health Perspect.** 111 (14), 1736–1743, 2003.
- ALMROTH, B.C. Oxidative damage in fish used as biomarkers in field and laboratory studies. Departamento de Zoologia, Universidade de Gothenburg, 2008.
- ARNAL, N. et al. Clinical parameters and biomarkers of oxidative stress in agricultural workers who applied copper-based pesticides. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, vol.74 (6), 1779-1786, 2011.
- ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. **Toxicol. profile for parathion,USA**, 2014.
- BABIOR, B. M. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). **New Engl. J. Med.** 298: 659–668, 1978.
- BAGCHI, D., et al. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. **Toxicology** 104 (1–3), 129–140, 1995.
- BEARD, J. D. et al. Pesticide exposure and self-reported incident depression among wives in the Agricultural Health Study. **Environmental Research**, v. 126, p. 31–42, 2013.
- BEARD, J. D. et al. Pesticide exposure and depression among male private pesticide applicators in the agricultural health study. **Environmental Health Perspectives**, v. 122, n. 9, p. 984–991, 2014.
- BESELER, C. L.; STALLONES, L. Structural equation modeling of the relationships between pesticide poisoning, depressive symptoms and safety behaviors among Colorado farm residents. **Journal of Agromedicine**, v. 11, n. 3–4, p. 35–46, 2006.
- BESELER, C. L.; STALLONES, L. Structural Equation Modeling of Pesticide Poisoning, Depression, Safety, and Injury. **Journal of Agromedicine**, v. 18, n. 4, p. 340–349, out. 2013.

- BITZER-QUINTERO O. K, et al. Antioxidant activity of tryptophan in rats under experimental endotoxic shock. **Biomedecine & pharmacotherapie** 64(1):77-81, 2010.
- BLOCK & HONG. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. **Prog Neurobiol**; 76(2):77-98, 2005.
- BOMBARDI, L M. Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia, São Paulo, USP, 2017.
- BOTTING NP. Chemistry and neurochemistry of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. **Chemical Society Reviews**, 24(6):401-12, 1995.
- BRASIL. Decreto Nº 4074, de 4 de janeiro de 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm . Acesso em: 5 de maio de 2021.
- BRASIL. Lei Nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/17802.htm . Acesso em: 2 de maio de 2021.
- BRASIL. RDC 294/2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br> . Acesso em: 5 de maio de 2021.
- BRASIL. RDC 295/2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br> . Acesso em: 10 de maio de 2021.
- BRASIL. RDC 296/2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br> . Acesso em: 10 de maio de 2021.
- BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal. Biochem.**, v. 72, p. 248, 1976.
- BUENDÍA, J., et al. Social and economic variables related with Paraquat self-poisoning: an ecological study. **BMC Publ. Health** 20 (1), 2020.
- BUTINOF, M. et al. Exposição aos agrotóxicos e condições de saúde dos aplicadores de pesticidas da Província de Córdoba, Argentina. **Cadernos de Saude Publica**, v. 31, n. 3, p. 633–646, 2015.
- CAMPOS, É. et al. Exposure to pesticides and mental disorders in a rural population of Southern Brazil. **NeuroToxicology**, v. 56, p. 7–16, 1 set. 2016.
- CATTELL R. B. & SCHEIER I. H. The meaning and measurement of neuroticism and anxiety. **Ronald Press**, New York, 1961.
- CATTANI, D. et al. Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. **Toxicology** 320, 34–45, 2014.

CATTANI, D. et al. Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: Implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. **Toxicology**. v. 15, n. 387, p. 67-80, 2017.

CATTANI, D. et al. Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide causes dysregulation of dynorphins and an increase of neural precursor cells in the brain of adult male rats. **Toxicology** 461, 152922, 2021.

CARVAJAL FJ, MATTISON HA, CERPA W. Role of NMDA Receptor-Mediated Glutamatergic Signaling in Chronic and Acute Neuropathologies. **Neural plasticity**; 2701526, 2016.

CASTRO, J. S. M.; CONFALONIERI, U. Uso de agrotóxicos no Município de Cachoeiras de Macacu (RJ). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, n. 2, p. 473-482, 2005.

CHA, E. S. et al. Mortality from and incidence of pesticide poisoning in South Korea: findings from national death and health utilization data between 2006 and 2010. **PLoS One** 9 (4), 2014.

CHAVES, T V S. Estudo das alterações hematológicas, bioquímicas e genotóxicas induzidas por agrotóxicos em agricultores do estado do Piauí. **Tese de Doutorado**. Fortaleza, 2011.

CHAN, M P. et al. Development of an in vitro blood-brain barrier model to study the effects of endosulfan on the permeability of tight junctions and a comparative study of the cytotoxic effects of endosulfan on rat and human glial and neuronal cell cultures. **Environ Toxicol** 21: 223–235, 2006.

CHOWDHURY, A N., et al. Pesticide practices and suicide among farmers of the Sundarban region in India. In: **Food and Nutrition Bulletin**, 2007.

CONTI, C. L. et al. Pesticide exposure, tobacco use, poor self-perceived health and presence of chronic disease are determinants of depressive symptoms among coffee growers from Southeast Brazil. **Psychiatr. Res.** 260, 187–192, 2018.

CORRIGAN, F M. et al. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. **Journal Toxicol Environ Health A** 59: 229–234, 2000.

DEMOS, K. Does farming have an effect on health status? A comparison study in west Greece. **Int. J. Environ. Res. Publ. Health** 10 (3), 776–792, 2013.

EL-DEMERDASH, F.M. Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides. **Food Chem. Toxicol.** 49 (6), 1346–1352, 2011.

EVANS-LACKO S, et al. Variações socioeconômicas na lacuna de tratamento de saúde mental para pessoas com transtornos de ansiedade, humor e uso de substâncias: resultados das pesquisas de Saúde Mental Mundial da OMS. **Psicol Med**;48 (9):1560-1571, 2018.

- FARIA, N. M. et al. A cross-sectional study about mental health of farm-workers from Serra Gaucha (Brazil). **Rev. Saude Publica** 33 (4), 1999.
- FARIA, N.M., FASSA, A.G., MEUCCI, R.D. Association between pesticide exposure and suicide rates in Brazil. **Neurotoxicology** 45, 355–362, 2014.
- FARIA, N.M. et al. Occupational exposure to pesticides, nicotine and minor psychiatric disorders among tobacco farmers in southern Brazil. **Neurotoxicology** 45, 347–354, 2014.
- FGHIHI-ZARANDI, A., et al. Occupational risk assessment of organophosphates with an emphasis on psychological and oxidative stress factors. **Toxicol. Ind. Health** 38 (6), 2022.
- FLEMING L, et al. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. **Ann Neurol** 36: 100–103, 1994.
- FORMAN, H. J.; URSINI, F.; MAIORINO, M. An overview of mechanisms of redox signaling. **J Mol Cell Cardiol**, v. 25, n. 8, p. 713– 724, 2014.
- FREDERIKSEN, K., JAT, P.S., VALTZ, N., et al. Immortalization of precursor cells from mammalian CNS. **Neuron**, v. 6, p. 439–448, 1988.
- FREIRE, C., KOIFMAN, S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. **Int.J.Hyg. Environ. Health** 216,445–460, 2013.
- FUNKE, T., et al. Molecular basis for the herbicide resistance of Roundup Ready crops. **Proc Natl Acad Sci USA** 103(35):13010-5, 2006.
- GAUTHIER, E et al. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. **Environmental Research**, v. 86, p. 37–45, 2001.
- GILLEZEAU, C.; VAN GERWEN, M.; SHAFFER, R.M. et al. The evidence of human exposure to glyphosate: a review. **Environ Health**; 18: 2-14, 2019.
- GRZYWACZ, J.G. et al. Depressive symptoms and sleepiness among Latino farmworkers in eastern North Carolina. **J. Agromed.** 16 (4), 2011.
- HABIG WH, PABST MJ, JAKOBY WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. **J Biol Chem** 249 25:7130-7139, 1974.
- HARMAN, D. The Free Radical Theory of Aging. **Antioxidants & Redox Signaling**. 5, 557-561, 2003.
- HATCHER, J M. et al. Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. **Exp Neurol** 204: 619–630, 2007.
- HERNANDEZ, A.F. et al. Evaluation of pesticide-induced oxidative stress from a gene-environment interaction perspective. **Toxicology**, vol.307, 95-102, 2013.

- HETTIARACHCHI, J., KODITHUWAKKU, G.C.S. Self-poisoning in Sri Lanka: factors determining the choice of the poisoning agents. **Int. J. Soc. Psychiatr.** 35, 204–208, 1989.
- HONG, S. Y. et al. The estimation of pesticide exposure in depression scores: in case of Korean orchard farmers. **Journal of Pest Science**, v. 82, p. 261, 2009.
- IBAMA. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. Disponível em: <https://www.gov.br/ibama/pt-br/assuntos/quimicos-e-biologicos/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>. Acesso em: 10 julho de 2023.
- JACQUES-SILVA, M. *et al.* Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in liver and brain of mice. **Pharm. Toxicol.**, v. 88, p. 119–125, 2001.
- JAMAL, F., HAQUE, Q.S., SINGH, S. Interrelation of glycemic status and neuropsychiatric disturbances in farmers with organophosphorus pesticide toxicity. **Open Biochem. J.** 10, 27–34, 2016.
- JOO, Y.; ROH, S. Risk factors associated with depression and suicidal ideation in a rural population. **Environmental Health and Toxicology**, v. 31, p. e2016018, 26 ago. 2016.
- JOHNSON, S., HARRISON, D. J., WYLLIE, A. H. 1997. Apoptosis: an overview of the process and its relevance in disease. In: Kaufmann, S. H. (Ed) **Apoptosis: Pharmacologic implications and therapeutic opportunities**, Vol. 41. Academic Press, Rochester, Minnesota. 1997.
- JORGENSON, JL. Aldrin and dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and fate, bioaccumulation, toxicology, and epidemiology in the United States. **Environ Health Perspect** 109 Suppl 1: 113–139, 2001.
- KAMEL F, et al. Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the Agricultural Health Study. **Environ Health Perspect** 113:877–882, 2005.
- KANG KS, et al. Effects and neuro-toxic mechanisms of 2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexachlorobiphenyl and endosulfan in neuronal stem cells. **J Vet Med Sci** 63: 1183–1190, 2001.
- KANTHASAMY A G, et al. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. **Neurotoxicology** 26: 701–719, 2005.
- KANTHASAMY A G, et al. Environmental neurotoxin dieldrin induces apoptosis via caspase-3-dependent proteolytic activation of protein kinase C delta (PKCdelta): Implications for neurodegeneration in Parkinson's disease. **Mol Brain** 1: 12, 2008.
- KARAMI-MOHAJERI, S., ABDOLLAHI, M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. **Hum. Exp. Toxicol.** 30 (9), 1119–1140, 2011.

KHAN, K. M., et al. Neurological and mental health outcomes among conventional and organic farmers in Indiana, USA. **Ann. Agric. Environ. Med.:**AAEM 25 (2), 2018.

KIM, J.; KO, Y.; LEE, W. J. Depressive symptoms and severity of acute occupational pesticide poisoning among male farmers. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 70, n. 5, p. 303–309, maio 2013.

KITAZAWA M, ANANTHARAM V, KANTHASAMY AG. Dieldrin-induced oxidative stress and neurochemical changes contribute to apoptotic cell death in dopaminergic cells. **Free Radic Biol Med** 31: 1473–1485, 2001.

KOH, S. B. et al. Exposure to pesticide as a risk factor for depression: A population-based longitudinal study in Korea. **NeuroToxicology**, v. 62, p. 181–185, 1 set. 2017.

KORI, R. K., et al. Identification of markers of depression and neurotoxicity in pesticide exposed agriculture workers. **J. Biochem. Mol. Toxicol.** 34 (6), 2020.

KRAWCZYK, N., et al. Suicide mortality among agricultural workers in a region with intensive tobacco farming and use of pesticides in Brazil. **J. Occup. Environ. Med.** 56 (9), 993–1000, 2014.

KWIATKOWSKA, M et al. The effect of metabolites and impurities of glyphosate on human erythrocytes (in vitro). **Pesticide Biochemistry and Physiology**, vol 109, p 34-43, 2014.

KUWATSUKA Y, SHIMIZU K, AKIYAMA Y, et al. Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1b, and TNF α levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. **J Immunotoxicol** 11:246–9, 2014.

LEE, W. J., et al. Mortality among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. **Environ. Health Perspect.** 115 (4), 528–534, 2007.

LEVIN, E. D. et al. Early postnatal parathion exposure in rats causes sex-selective cognitive impairment and neurotransmitter defects which emerge in aging. **Behav. Brain Res.** 208 (2), 319–327, 2010.

LIANG L. P, et al. Neuroprotective effects of AEOL10150 in a rat organophosphate model. **Toxicol Sci** 162 (2): 611–621, 2018.

LONDON, L. et al. Suicide and exposure to organophosphate insecticides: cause or effect? **Am. J. Ind. Med.** 47 (4), 2005.

LYU, C. P. et al. Case control study of impulsivity, aggression, pesticide exposure and suicide attempts using pesticides among farmers. **Biomed. Environ. Sci.:**31 (3), 2018.

MACFARLANE, E., SIMPSON, P., BENKE, G., SIM, M.R. “Suicide in Australian pesticideexposed workers.” **Occup. Med.** 61 (4), 2011.

- MACKENZIE ROSS, et al. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. **Neurotoxicol. Teratol.** 32 (4), 2010.
- MADANI et al. Hemostatic, inflammatory, and oxidative markers in pesticide user farmers. **Biomarkers**, 21(2):138-45, 2016.
- MAES M, KUBERA M, OBUCHOWICZWA E, GOEHLER L, BRZESZCZ J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. **Neuroendocrinol Lett**; 32:7Y24, 2011.
- MAES M, et al. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. **J Affect Disord**; 125:287Y94, 2010.
- MALEKIRAD, A. A., et al. Neurocognitive, mental health, and glucose disorders in farmers exposed to organophosphorus pesticides. **Arh. Hig. Rad. Toksikol.** 64 (1), 2013.
- MANGOLI, N., et al. Poisoning by agricultural pesticides in the State of Goiás, Brazil, 2005-2015: analysis of records in official information systems. **Ciência Saúde Coletiva** 25 (7), 2743–2754, 2020.
- MARCHAND, W. R., DILDA, D.V., JENSEN, C.R. Neurobiology of mood disorders: a clinical review article. **Hosp. Physician** 43,17-26, 2005.
- MARTÍNEZ, M A et al. Neurotransmitter changes in rat brain regions following glyphosate exposure. **Environmental Research**, 161: 212–219, 2018.
- MARTÍNEZ, M A et al. Use of human neuroblastoma SH-SY5Y cells to evaluate glyphosate-induced effects on oxidative stress, neuronal development and cell death signaling pathways. **Environ. Int.**, 135, 105414, 2019.
- MORGAN DP, ROAN CC. Absorption, storage, and metabolic conversion of ingested DDT and DDT metabolites in man. **Arch Environ Health** 22: 301–308, 1971.
- MCCORD, J. M.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase: The first twenty years (1968-1988). **Free Radical Biology and Medicine**, EUA, v. 5, n. 5–6, p. 363–369, jan. 1988.
- MEYER, A. Mood disorders hospitalizations, suicide attempts, and suicide mortality among agricultural workers and residents in an area with intensive use of pesticides in Brasil. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 73, n. 13-14, p. 866-877, 2010.
- MILLER, A H; RAISON, C L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature**, 2016.
- MILLER ER, et al. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. **Am J Clin Nutr**; 89:1937Y45, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. **Agrotóxicos na ótica do Sistema Único de Saúde**. Brasília, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Depressão. Disponível em: www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao. Acessado em 20 de maio de 2023.

MISRA UK, NAG D, MURTI CR. A study of cognitive functions in DDT sprayers. **Ind Health** 22: 199–206, 1984.

MOREIRA, J. P. L. et al. A saúde dos trabalhadores da atividade rural no Brasil.

Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 31, n. 8, p. 1698-1708, 2015.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 63, p. 45-55, 1983.

MUNN, Z., et al. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. **Int. J. Evid. Base. Healthc.** 13, 2015.

MURGATROYD, C., SPENGLER, D. Genetic variation in the epigenetic machinery and mental health. **Curr. Psychiatr. Rep.** 14 (2), 138–149, 2012.

MURUSSI, C. et al. Changes in oxidative markers, endogenous antioxidants and activity of the enzyme acetylcholinesterase in farmers exposed to agricultural pesticides – a pilot study. **Ciência Rural**, v. 44, n.7, 1186-1193, 2014.

NARAHASHI T. Neuronal ion channels as the target sites of insecticides. **Pharmacol Toxicol** 79: 1–14, 1996.

NASPOLINI, N. F., et al. Paraquat induces redox imbalance and disrupts glutamate and energy metabolism in the hippocampus of prepubertal rats. **Neurotoxicology** 85, 121–132, 2021.

NAUGHTON, S. X.; TERRY JR., A. V. Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. **Journal Toxicology**, v. 4081, p. 101-112, 2018.

NELSON, D. P.; KIESOW, L. A. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25o C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). **Analytical Biochemistry**, EUA, v. 49, n. 2, p. 474–478, fev. 1972.

NEURAUTER G, et al. Chronic Immune Stimulation Correlates with Reduced Phenylalanine Turnover. **Curr Drug Metab** 9: 622-627, 2008.

OBATA H, et al. Spinal glial activation contributes to postoperative mechanical hypersensitivity in the rat. **J Pain**, 7:816-822, 2006.

O'CONNOR J. C., et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. **Mol. Psychiatry** 14 511–522, 2009.

OHKAWA, H; OHISHI, N; YAGI, K. Assay for lipide peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, **Anal. Biochem.** 95 (2) 351-358, 1979.

OKUDA S, NISHIYAMA N, SAITO H, KATSUKI H. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. **Journal of neurochemistry**; 70(1):299-307, 1998.

OKUYAMA, J., et al. Poisoning and associated factors to death from pesticides: case-control study, Brazil, 2017. **Rev. Bras. Epidemiol** 23, 2020.

ONWUAMEZE, O. E., et al. Modifiable risk factors for depressed mood among farmers. **Ann. Clin. Psychiatr.** 25 (2), 83–90, 2013.

OZCAN ME, GULEC M, OZEROL E, POLAT R, AKYOL O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. **Int Clin Psychopharmacol**; 19:89Y95, 2004.

OZKAN U, et al. Effects of intralipid and caffeic acid phenethyl ester on neurotoxicity, oxidative stress, and acetylcholinesterase activity in acute chlorpyrifos intoxication. **Int J Clin Exp Med** 7(4):837–846, 2014.

PANDYA C D, HOWELL K R, PILLAI, A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 2012.

PALTA P, et al. Depression and Oxidative Stress: Results From a Meta-Analysis of Observational Studies. **Psychosomatic Medicine** 76:12Y19, 2014.

PARRÓN, T., HERNÁNDEZ, A.F., VILLANUEVA, E. Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study. **Forensic Sci. Int.** 79 (1), 1996.

PATEL M, DAY B J, CRAPO JD, FRIDOVICH I, MCNAMARA JO. Requirement for superoxide in excitotoxic cell death. **Neuron** 16(2):345–355, 1996.

PAUL, K.C. et al. Organophosphate pesticide exposures, nitric oxide synthase gene variants, and genepesticide interactions in a case-control study of Parkinson's disease, California (USA). **Environ. Health Perspect.** 124 (5), 2016.

PEREIRA, C J. Avaliação da instabilidade genômica e do estresse oxidativo em agricultores expostos a agrotóxicos em um município do estado de Santa Catarina. **Dissertação de mestrado.** Florianópolis, 2017.

PICKETT, W. et al. Suicide mortality and pesticide use among Canadian farmers. **Am. J. Ind. Med.** 34 (4), 1998.

POVEY, A.C., et al. Pesticide exposure and screen-positive neuropsychiatric disease in British sheep farmers. **Environ. Res.** 135, 2014.

QIN Y., et al. IDO and TDO as a potential therapeutic target in different types of depression. **Metab. Brain Dis.** 33 1787-1800, 2018.

RAISON, C. L. et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. **JAMA Psychiatry** 70, 31–41, 2013.

RAY, DE; RICHARDS, PG. The potential for toxic effects of chronic, lowdose exposure to organophosphates. **Toxicology Letters**, 120:343–351, 2001.

REKHA, S.N. NAIK, R. P. Pesticide residue in organic and conventional food–risk analysis, **Chem. Health Safety**,v.13, p. 12–19, 2006.

REZVANFAR, A, et al. Biochemical evidence on positive effects of rolipram a phosphodiesterase-4 inhibitor in malathioninduced toxic stress in rat blood and brain mitochondria. **Pestic. Biochem. Physiol.** 98 (1), 135–143, 2010.

RICHARDSON JR, et al. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. **Neurol** 71: 284–290, 2014.

RINGGENBERG, W., et al. Trends and characteristics of occupational suicide and homicide in farmers and agriculture workers, 1992-2010. **J. Rural Health:** (3), 2018.

ROVER, J.R.L; HOEHR, N.F; VELLASCO, A.P. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado à métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse Oxidativo. **Química Nova**,v. 24, p. 112-119, 2001.

SANNE B, et al. Occupational differences in levels of anxiety and depression: the Hordaland health study. **J. Occup. Environ.Med.** 45 (6),628–638, 2003.

SAVY, C.Y., et al. Gene expression analysis reveals chronic low level exposure to the pesticide diazinon affects psychological disorders gene sets in the adult rat. **Toxicology**, 2018.

SANTANA, V. S., et al. Occupational pesticide poisoning, 2000-2009, Brazil. **Rev. Saude Publica** 47 (3), 598–606, 2013.

SANTANA, C. M. et al., Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 301-307, set. 2016.

SCARDOELLI, M., et al. Intoxicações por agrotóxicos notificadas na 11ª regional de saúde do estado do Paraná. **Ciência, Cuid. Saúde** 10 (3), 2011.

SCHMIDT, M. L. G., GODINHO, P. H. Um breve estudo acerca do cotidiano do trabalho de produtores rurais: intoxicações por agrotóxicos e subnotificação. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**. São Paulo: v. 31, n. 113, p. 27-40, 2006.

- SERRANO-MEDINA, A. et al. Neuropsychiatric disorders in farmers associated with organophosphorus pesticide exposure in a rural village of northwest México. **Int. J. Environ. Res. Publ. Health** 16 (5), 2019.
- SETH PK, SAIDI NF, AGRAWAL AK, ANAND M. Neurotoxicity of endosulfan in young and adult rats. **Neurotoxicology** 7: 623–635, 1986.
- SILVA MH, GAMMON D. An assessment of the developmental, reproductive, and neurotoxicity of endosulfan. **Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol** 86: 1–28, 2009.
- SILVA O, SÉRGIO L, ALVES C. E. Intoxicações por agrotóxicos no estado do Tocantins: 2010–2014. **Vigilância Sanitária em Debate** 6 (4), 2018.
- SIMONIELLO, M.F. et al. Biochemical evaluation of rural workers exposed to pesticides. **Medicine**, v. 70, 489-498, 2010.
- SINDVEG – Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal: Balanço, 2015.
- SINGH, S; SHARMA, N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. **Neurology India**, 48:308–313, 2000.
- SINGH, S. et al. DNA damage and cholinesterase activity in occupational workers exposed to pesticides. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, vol.31 (2), pp.278-285, 2011.
- SLOTKIN, T.A. et al. Neonatal exposure to low doses of diazinon: long-term effects on neural cell development and acetylcholine systems. **Environ. Health Perspect.** 116 (3), 2008.
- STALLONES, L.; BESELER, C. Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. **Annals of Epidemiology**, v. 12, n. 6, p. 389–394, 1 ago. 2002.
- STALLONES, L. Suicide and potential occupational exposure to pesticides, Colorado 1990-1999. **J. Agromed.** 11, 3-4, 2006.
- STALLONES, L., et al. Occupation and suicide: Colorado, 2004-2006. **Am. J. Ind. Med.** 56 11, 1290–1295, 2013.
- STONE TW, STOY N, DARLINGTON LG. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. **Trends in pharmacological sciences**; 34(2):136, 2013.
- SURAJUDEEN, Y. et al. Oxidative stress indices in Nigerian pesticide applicators and farmers occupationally exposed to organophosphate pesticides. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, vol.4 (3), p.37-40, 2014.
- TARAZONA, J.V, et al. Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. **Arch Toxicol**; 91(8): 2723-2743, 2017.

TAVARES, R. G. et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. **Neurochem. Int.** **40**, 621–627, 2002.

VAN WENDEL J B, et al. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. **Lancet** **357**: 1014-1016, 2001.

VARELLA, PEDRO, WILMA C. NEVES FORTE. Citokines: a review. **Rev. bras. alerg. Immunopatol** ; 24(4):146-154, 2001.

VISMARI, L. et al. Depression, antidepressants and immune system: a new look to an old problem. **Arch. Clin. Psychiatry**, v. 35, n. 5, p. 196-204, 2008.

WEERASINGHE, M., et al. The role of private pesticide vendors in preventing access to pesticides for self-poisoning in rural Sri Lanka. **Inj. Prev.** **20** (2), 134–137, 2014.

WEERASINGHE, M., et al. Vendor-based restrictions on pesticide sales to prevent pesticide self-poisoning- a pilot study. **BMC Publ. Health** **18** (1), 2018.

WEERASINGHE, M., et al. Factors associated with purchasing pesticide from shops for intentional self-poisoning in Sri Lanka. **Trop. Med. Int. Health** **25** (10), 1198–1204, 2020.

WEISSKOPF, M.G., et al. Pesticide exposure and depression among agricultural workers in France. **Am. J. Epidemiol.** **178** (7), 2013.

WESSELING, C et al. Symptoms of psychological distress and suicidal ideation among banana workers with a history of poisoning by organophosphate or n-methyl carbamate pesticides. **Occupational Environmental Medicine**, v. 67, n. 11, p. 778-84, 2010.

WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. World Health Organization, Geneva, 2017.

WHO. The WHO Special Initiative for Mental Health (2019-2023): Universal Health Coverage for Mental Health. World Health Organization, Geneva, 2019.

WICHERS MC, MAES M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. **Journal of psychiatry & neuroscience: JPN**; 29(1):11-7, 2004.

ZANCHI, M. M; MARINS, K; ZAMONER, A. Could pesticide exposure be implicated in the high incidence rates of depression, anxiety and suicide in farmers? A systematic review. **Environmental Pollution**, 2023.

ZHANG, X. et al. Pesticide poisoning and neurobehavioral function among farm workers in Jiangsu, People's Republic of China. **Cortex**, v. 74, p. 396–404, 1 jan. 2016.

ZHAO, G., et al. Suicide in Spanish farmers in two geographical areas with differing rates of pesticide use. **J. Agromed.** **26** (2), 2021.

ANEXO I

Artigo do Estudo I, intitulado: “Could pesticide exposure be implicated in the high incidence rates of depression, anxiety and suicide in farmers? A systematic review”, publicado na revista internacional *Environmental Pollution*.

Environmental Pollution 331 (2023) 121888



Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Pollution

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envpol



Review

Could pesticide exposure be implicated in the high incidence rates of depression, anxiety and suicide in farmers? A systematic review^{*,†}

Mariane Magalhães Zanchi^{a,b}, Katiuska Marina^{a,b}, Ariane Zamoner^{a,b,*}

^a Department of Biochemistry, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil
[†] Pharmacy Graduate Course, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Pesticide
Depression
Suicide
Anxiety
Farmer

ABSTRACT

Pesticide exposure and poisoning may rise the risk of mental health problems and suicidal tendencies. To explore the potential connection between chronic occupational exposure to pesticides and depression, anxiety, and suicide-related outcomes in farmers, a systematic review was performed. Systematic review protocol is available in PROSPERO registration number CRD42022316285. A total of fifty-seven studies met inclusion criteria: twenty-nine on depression or other mental disorders, twelve on suicide (two of them on both depression and suicide), and fourteen on pesticide poisoning or self-poisoning and death. Among the fifty-seven selected studies, eighteen were conducted in Asia, seventeen in North America, fourteen in South America, seven in European Union, one in Africa, and one in Australia/Oceania. Selected studies demonstrated an increased prevalence of depressive disorders in farmworkers exposed to pesticides as well as an increased self-reported prevalence of depression in this population. Moreover, previous pesticide poisoning increased the risk estimates for depression or other mental disorders as compared with chronic pesticide exposure. Severe pesticide poisoning and multiple poisoning showed increased risks of depressive symptoms compared with milder cases. In addition, financial difficulties and poor health were positively correlated with depression. Among studies on suicide, nine of them found that suicide rates increased in areas devoted to agriculture with intensive pesticide consumption. Moreover, studies demonstrate a higher suicide risk among farmers. The present review suggests more attention to the farmer's mental health and more detailed studies on occupational exposure to the mixture of these compounds.

1. Introduction

Mental health conditions are risk factors for a range of illnesses and contribute to poor health outcomes and national economic loss, according to World Health Organization (WHO), which implemented the Special Initiative for Mental Health 2019–2023 aiming to provide universal and quality access to interventions and special care for individuals with mental disorders (WHO, 2019a).

Worldwide, depressive disorders represent the third-leading cause of the burden of disease, affecting around 322 million people around the globe. (WHO, 2017). Considering that depression is associated with poor health outcomes, understanding what factors may give rise to depression and anxiety is important to have an effective health policy, planning, and evaluation, as well as scale-up quality interventions and services for people with depression.

The connection between pesticide exposure and mental health conditions has been investigated by several studies, such as those included in this systematic review. Studies have shown that farmers, which are occupationally exposed to pesticides, are more susceptible to anxiety and depression (Sanne et al., 2003; Meyer et al., 2010; Beard et al., 2014). Moreover, the study by Ringgenberg et al. (2018) showed increased suicide rate among farmers as compared with general. The mechanisms underlying such epidemiological associations are unknown; however, some studies addressed the involvement of genetic factors, oxidative damage, and alterations in neurotransmitter systems in pesticide effects (Savy et al., 2018; Martínez et al., 2018; Cattani et al., 2017; Cattani et al., 2021). In addition to occupational exposure to pesticides, social isolation, less educational attainment, and financial stress are suggested as causes of depression in agricultural areas (Beseler and Stallones, 2008; Hong et al., 2009).

^{*} This paper has been recommended for acceptance by De Chen.
[†] Corresponding author. Laboratory of Biochemistry and Cell Signaling (LaBioSignal) – lab G109, bloco G térreo; Departamento de Bioquímica; Centro de Ciências Biológicas; Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário, Bairro Correio Grande, CEP: 88037-000, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.
 E-mail address: ariane.zamoner@ufsc.br (A. Zamoner).

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121888>
 Received 20 December 2022; Received in revised form 19 May 2023; Accepted 23 May 2023

ANEXO II

Artigo do Estudo II, intitulado: “Redox imbalance and inflammation: A link to depression risk in brazilian pesticide-exposed farmers”, submetido para avaliação na revista internacional Toxicology.

Toxicology

Redox Imbalance and Inflammation: A Link to Depression Risk in Brazilian pesticide-exposed Farmers --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Full Length Article
Keywords:	pesticides; depression; oxidative stress; inflammation; farmers; occupational exposure.
Corresponding Author:	Ariane Zamoner, PhD Federal University of Santa Catarina Florianópolis, BRAZIL
First Author:	Mariane Magalhaes Zanchi
Order of Authors:	Mariane Magalhaes Zanchi Filomena Marafon Katiuska Marins Margarete Dulce Bagatini Ariane Zamoner, PhD
Abstract:	<p>This study sought to elucidate the mechanisms through which occupational pesticide exposure may contribute to depression among rural workers from Maravilha, Brazil. We assessed the mental health, oxidative and inflammatory profiles of farmers occupationally exposed to pesticides and compared to a control group composed by individuals living in the urban area and not occupationally exposed to pesticides. Data on sociodemographic, occupational history, and clinical records were collected. Emotional states were evaluated using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and Beck Depression Inventory (BDI). Biochemical, hematological, inflammatory, and redox parameters were examined in blood samples from both groups. Results showed educational disparities between groups and unveiled a concerning underutilization of personal protective equipment (PPEs) among farmers. Glyphosate was the predominant pesticide used by farmers. Farmers exhibited higher BDI scores for depressive symptoms, including more severe cases. Moreover, they displayed elevated levels of creatinine, ALT, AST, and LDH, suggesting potential renal and hepatic issues due to pesticide exposure. Furthermore, oxidative stress markers like lipid peroxidation and superoxide dismutase (SOD) activity were higher, while catalase (CAT) activity and ascorbic acid levels were lower in pesticide-exposed group than in controls. Elevated levels of inflammatory cytokines, particularly IL-1β and TNF-α, were also observed in pesticide-exposed group. Our findings suggest that inflammation, oxidative distress and lower educational levels could be associated with depressive symptoms in pesticide-exposed farmers. However, further studies are necessary to fully elucidate the mechanisms underlying pesticide-induced neurotoxicity and its relationship with common mental disorders.</p>

ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

“Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos como fator de risco para depressão: avaliação de parâmetros inflamatórios, bioquímicos e oxidativos”

Prezado Senhor (a):

Você está sendo convidado (a) a participar voluntariamente de uma pesquisa que investiga algumas das consequências da exposição ocupacional aos agrotóxicos para a saúde humana. Desenvolvida pela aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Farmácia, pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), e servidora pública do município de Maravilha/SC, sob a orientação da professora Dra. Ariane Zamoner Pacheco de Souza. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências de sua participação.

Esse documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar da pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso aceite participar da pesquisa.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo deste estudo é avaliar se existe correlação entre a exposição ocupacional aos agrotóxicos e o desenvolvimento de depressão e/ou ansiedade, bem como alterações em parâmetros inflamatórios e oxidativos.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Serão convidados a participar do estudo trabalhadores rurais expostos ocupacionalmente a agrotóxicos, e indivíduos não expostos ocupacionalmente para formar o grupo controle. Faremos uma entrevista inicial, para coleta dos dados sociodemográficos e história clínica pregressa, e outros dois questionários que avaliam seu estado emocional do momento. Também será coletado amostra de sangue, para medição de parâmetros inflamatórios e oxidativos. Tanto os questionários, quanto a coleta de sangue, será realizada por profissional habilitado, e poderá ocorrer no mesmo

momento, com duração aproximada de 45 minutos, ou em momentos diferentes, com seu consentimento.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado pela sua participação na pesquisa, no entanto, também não terá qualquer tipo de gasto financeiro. O seu benefício é indireto, ou seja, participando da pesquisa você irá contribuir para compreendermos melhor os efeitos nocivos do uso de agrotóxicos para a saúde dos trabalhadores rurais. Assim, espera-se que a pesquisa possa contribuir para a promoção da saúde integral do trabalhador rural.

RISCOS

A sua participação consistirá em responder um questionário que avalia seu estado de ansiedade e sintomas depressivos do momento. A entrevista será conduzida por pesquisador treinado, em ambiente reservado, com todos os cuidados para deixá-lo à vontade. No entanto, é possível que os questionamentos causem algum tipo de desconforto ou constrangimento, se isso ocorrer, você poderá abster-se de respondê-los. É possível que seja diagnosticado casos de depressão e/ou ansiedade, se isso ocorrer, você receberá assistência médica ou psicológica, conforme Carta de anuência da Secretaria de Saúde de Maravilha/SC. Você será submetido a uma coleta de sangue para exames laboratoriais, o que pode ocasionar, eventualmente, dor ou mal-estar. Tomaremos todos os cuidados possíveis para minimizar qualquer desconforto, no entanto é importante ressaltar o risco de eventuais hematomas ou ruptura venosa. Caso isso ocorra, você será acompanhado pela equipe profissional de saúde do posto de coleta, que dará toda a assistência e suporte para melhora do quadro. Esclarecemos também que, apenas os pesquisadores citados neste documento terão acesso aos dados coletados. No entanto, sempre existe o risco remoto de que ocorra quebra de sigilo e anonimato, mesmo que seja não intencional e involuntário, caso isso ocorra, as consequências serão tratadas de acordo com a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

ASSISTÊNCIA

Caso você aceite participar da pesquisa, e relatar durante a entrevista, algum desconforto físico ou emocional, poderá ser encaminhado para atendimento pela equipe multiprofissional (médico ou psicólogo, por exemplo) da Secretaria de Saúde do

município de Maravilha. Caso seja necessário, a psicóloga do município continuará a prestar assistência mesmo após o término da pesquisa. Da mesma forma, se os resultados dos exames laboratoriais apresentarem alterações, o pesquisador irá entrar em contato para avisá-lo e assim encaminhá-lo ao profissional competente para prosseguir com a avaliação clínica e tratamento.

CUSTOS

Se você concordar em participar da pesquisa acima citada, não terá quaisquer custos ou despesas pela sua participação. Você não pagará por qualquer procedimento exigido como parte da pesquisa. As despesas serão custeadas por financiamento próprio do pesquisador (a) em parceria com a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e você poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Em caso de interrupção da sua participação, o pesquisador (a) deve ser imediatamente informado e todos os dados obtidos até então, não poderão ser utilizados na pesquisa. Caso haja algum dano direto ou indireto, imediato ou tardio, em decorrência da sua participação nesta pesquisa, você receberá assistência gratuita, incluindo assistência médica. Assim como terá direito à indenização por eventuais danos que possam surgir, por parte dos pesquisadores e da instituição envolvida na pesquisa.

ACESSO AO RESULTADO DA AVALIAÇÃO

Você poderá ter acesso a qualquer resultado dos exames laboratoriais, assim como o score final dos questionários de ansiedade e inventário de Beck. Estes resultados ficarão disponíveis com o pesquisador responsável e poderá ser solicitado a qualquer momento.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO:

Li as informações acima e entendi o propósito de minha participação no estudo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram esclarecidas. Ficando claro para mim quais são os procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente com a participação nesta pesquisa e poderei retirar o consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo.

Eu _____, RG de no. _____,
declaro, por livre e espontânea vontade, a minha participação na pesquisa acima citada.

Assinatura do participante voluntário

Assinatura do pesquisador responsável

Maravilha, _____ de _____ de _____.

Esse documento é elaborado em duas vias, deve ser rubricado em todas as suas páginas e assinado ao final, pelo participante da pesquisa e pelo pesquisador responsável, sendo que uma via deve ser arquivada pelo pesquisador responsável e outra fica com o participante voluntário. O TCLE garante seus direitos como participante da pesquisa e nele está presente o contato do pesquisador responsável, bem como do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC para quaisquer dúvidas que você venha a ter futuramente.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS -Universidade Federal de Santa Catarina. Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis. Telefone: (48)3721-6094.

CONTATO DOS PESQUISADORES:

Mariane Magalhães Zanchi

Telefone: (49) 3664-1396

e-mail: anezanchi@hotmail.com

Ariane Zamoner Pacheco de Souza

Telefone: (48) 3721-4747

e-mail: ariane.zamoner@ufsc.br

ANEXO IV

QUESTIONÁRIO

Dados Sócio demográficos

1. Nome do entrevistado: _____
2. Gênero:
 Feminino
 Masculino
3. Data de nascimento: _____
4. Idade: _____
5. Grau de escolaridade (anos de estudo): _____
6. Profissão: _____
7. Renda: _____
8. Faz uso de bebida alcoólica?
 sim não Frequência: _____
9. Faz uso de cigarro?
 sim não Frequência: _____

História Ocupacional

1. Tempo de trabalho na agricultura (anos): _____
2. Começou a trabalhar na agricultura com que idade? _____
3. Em sua propriedade, quais produtos são cultivados?
No inverno: _____
No verão: _____
4. Qual a extensão aproximada da área de cultivo (em hectares)?

5. Você faz uso de agrotóxicos em sua propriedade?
 sim não
Quais? _____
6. Quais os membros da família que trabalham na aplicação dos agrotóxicos?
pai () mãe () filhos () avós () irmãos ()
Outros: _____
7. Em que época do ano é feita a aplicação de agrotóxico? (mês)

8. Qual o tempo de exposição aos agrotóxicos durante uma aplicação?

- menor que 1 hora
 1 –2 horas
 2 –3 horas
 3 –4 horas
 superior à 4 horas

9. Você sabe o que é receituário agrônômico?

- sim não

10. Você compra os agrotóxicos com receituário agrônômico?

- sempre compra com receituário agrônômico
 às vezes compra com receituário agrônômico
 quase nunca apresenta o receituário agrônômico para a compra de agrotóxico
 nunca apresenta o receituário agrônômico

11. Você utiliza algum Equipamento de Proteção Individual (EPI's)?

- sim não

12. Quais você utiliza?

- Chapéu de abas longas avental
 máscara óculos protetor
 Luvas macacão/ calça e camisa de mangas longas
 botas nenhum

13. Quais os motivos que dificultam a utilização dos EPI's?

- alto custo de aquisição desconforto na aplicação

Outros: _____

14. Você recebe orientações para o manuseio e aplicação dos agrotóxicos?

- sim não

Quem orienta? _____

15. Quanto as embalagens, qual o destino dado a elas?

- devolvidas
 guardadas
 reutilizadas
 enterradas
 queimadas

- depósito de lixo tóxico
- deixadas no campo, margem de córregos e estradas

História Clínica, uso de medicamentos, suplementos, entre outros

1. Faz uso diário de substâncias antioxidantes, tais como:

- chimarrão
- suplemento/vitaminas
- chás
- nenhum

2. Faz uso de algum medicamento de uso contínuo?

- não
- sim. Qual(is) _____

3. Faz uso frequente de algum medicamento sem receita (automedicação)?

- não
- sim. Qual(is) _____

4. Apresenta diagnóstico de algumas dessas doenças e/ou agravos?

- Diabetes
- Hipotireoidismo
- Hipertireoidismo
- Depressão
- Ansiedade
- Hipertensão
- Câncer
- Intoxicação por agrotóxicos

5. Caso tenha sido diagnosticado algum tipo de câncer, especificar tipo:

- mama
- próstata
- ovário
- útero
- testículo
- hipófise
- tireóide
- leucemia
- pele não melanoma

() outros tumores quais: _____

Ano do diagnóstico: _____

Em relação ao risco de suicídio:

1. Pensou que seria melhor estar morto ou desejou estar morto?

() Não () Sim

2. Quis fazer mal a si mesmo?

() Não () Sim

3. Pensou em suicídio?

() Não () Sim

4. Pensou numa maneira de se suicidar?

() Não () Sim

5. Tentou o suicídio?

() Não () Sim

6. Ao longo da sua vida, já fez alguma tentativa de suicídio?

() Não () Sim

ANEXO V

Inventário de depressão de Beck – IDB

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____ / ____ / ____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1) ESTADO DE ÂNIMO TRISTE

0 - Não me sinto triste

1- Eu me sinto triste

2 – Estou sempre triste e não consigo sair disto

3 - Sinto-me tão triste ou infeliz que não mais consigo suportar

2) PESSIMISMO

0 - Não estou desanimado em relação ao futuro

1 - Sinto-me desanimado quanto ao futuro

2 - Sinto que não tenho nada a esperar do que surja no futuro

3- Não tenho qualquer esperança no futuro e penso que a minha situação não pode melhorar

3) SENTIMENTO DE FRACASSO

0 - Não tenho a sensação de ter fracassado

1 - Sinto que tive mais fracassos que a maioria das pessoas

2 - Quando analiso a minha vida passada tudo o que noto é uma imensidade de fracassos

3 - Sinto-me completamente fracassado como pessoa

4) INSATISFAÇÃO

0 – Tenho prazer em tudo como antes

1 - Não sinto mais prazer nas coisas como antes

2- Não encontro um prazer real em mais nada

3- Sinto-me descontente com tudo

5) SENTIMENTO DE CULPABILIDADE

0 - Não me sinto culpado de nada em particular

1 - Sinto, grande parte do tempo, que sou mau ou que não tenho qualquer valor

2 - Sinto-me bastante culpado

3 – Eu me sinto sempre culpado

6) SENTIMENTO DE PUNIÇÃO

0 - Não acho que estou sendo punido

1 – Acho que posso ser punido

2 – Creio que vou ser punido

3 – Acho que estou sendo punido

7) ÓDIO A SI MESMO

0 - Não me sinto descontente comigo mesmo

1 - Estou desiludido comigo mesmo

2 - Estou bastante desgostoso comigo mesmo

3 - Odeio-me

8) AUTO-ACUSAÇÕES

0 - Não sinto que seja pior do que qualquer outra pessoa

1 - Critico-me a mim mesmo pelas minhas fraquezas ou erros

2 - Culpo-me das minhas próprias faltas

3 - Acuso-me por tudo de mal que acontece

9) DESEJOS SUICIDAS

0 - Não tenho quaisquer ideias de fazer mal a mim mesmo

1 - Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar

2 - Sinto que seria melhor morrer

3 - Matar-me-ia se tivesse oportunidade

10) CRISES DE CHORO

0 - Não choro mais do que de costume

1 - Choro agora mais do que costumava

2 – Agora, choro o tempo todo

3 - Costumava ser capaz de chorar, mas agora nem sequer consigo, mesmo quando tenho vontade

11) IRRITABILIDADE

0 - Não ando agora mais irritado do que de costume

1 - Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava

2 - Sinto-me permanentemente irritado

3 - Já não consigo ficar irritado por coisas que me irritavam anteriormente

12) AFASTAMENTO SOCIAL

0 - Não perdi o interesse que tinha nas outras pessoas

1 - Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava pensar

2 - Perdi quase todo o interesse pelas outras pessoas

3 - Perdi por completo o interesse pelas outras pessoas

13) INCAPACIDADE DE DECISÃO

0 - Sou capaz de tomar decisões tão bem como antigamente

1 - Adio as tomadas de decisões mais do que costumava

2 - Tenho mais dificuldade de tomar decisões do que antes

3 - Sinto-me completamente incapaz de tomar decisões

14) DISTORÇÃO DA IMAGEM CORPORAL

0 - Não acho que tenha pior aspecto do que de costume

1 - Estou preocupado em estar parecendo mais velho ou pouco atraente

2 - Sinto que se deram modificações permanentes na minha aparência que me tornaram pouco atraente

3 - Sinto que sou feio

15) INCAPACIDADE DE TRABALHAR

0 - Sou capaz de trabalhar tão bem como antigamente

1 - Atualmente preciso de um esforço maior do que antes para começar a trabalhar

2 - Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa

3 - Sinto-me incapaz de realizar qualquer trabalho

16) PERTURBAÇÕES DO SONO

0 - Consigo dormir tão bem como dantes

1 - Não durmo tão bem como costumava

2 - Acordo cerca de 1-2 horas mais cedo do que o costume e custa-me voltar a adormecer

3 - Acordo todos os dias mais cedo do que o costume e não consigo voltar a dormir

17) FATIGABILIDADE

0 - Não me sinto mais cansado do que é habitual

1 - Fico cansado com mais facilidade do que antigamente

2 - Fico cansado em fazer qualquer coisa

3 - Sinto-me tão cansado que sou incapaz de fazer o que quer que seja

18) PERDA DE APETITE

- 0 - O meu apetite é o mesmo de sempre
- 1 - O meu apetite não é tão bom como costumava ser
- 2 - Meu apetite é muito pior agora
- 3 - Perdi completamente todo o apetite que tinha

19) PERDA DE PESO

- 0 - Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum ultimamente
- 1 - Perdi mais de 2,5 quilos de peso
- 2 - Perdi mais de 5 quilos de peso
- 3 - Perdi mais de 7 quilos de peso

20) HIPOCONDRIA

- 0 - A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual
- 1 - Sinto-me preocupado, com dores e sofrimentos, ou má disposição do estômago ou prisão de ventre ou ainda outras sensações físicas desagradáveis no meu corpo
- 2 - Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa
- 3 - Encontro-me totalmente preocupado pela maneira como me sinto

21) DIMINUIÇÃO DA LÍBIDO

- 0 - Não notei qualquer mudança recente no meu interesse pela vida sexual
- 1 - Encontro-me menos interessado pela vida sexual do que costumava estar
- 2 - Estou muito menos interessado pela vida sexual
- 3 - Perdi completamente o interesse que tinha pela vida sexual

ANEXO VI

Inventário de Ansiedade (traço-estado)

1ª Parte - Questionário de auto-avaliação para traço de ansiedade.

Por favor, leia cada um dos itens abaixo e assinale o número que melhor indica como você geralmente se sente. Não gaste muito tempo em um único item.

Quase nunca – 1	Às vezes – 2	Frequentemente – 3	Quase sempre – 4
1. Sinto-me bem	1	2	3 4
2. Canso-me com facilidade	1	2	3 4
3. Tenho vontade de chorar	1	2	3 4
4. Gostaria de ser tão feliz como os outros parecem ser	1	2	3 4
5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente	1	2	3 4
6. Sinto-me descansada	1	2	3 4
7. Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo(a).....	1	2	3 4
8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolvê-las	1	2	3 4
9. Preocupo-me demais com coisas sem importância	1	2	3 4
10. Sou feliz	1	2	3 4
11. Deixo-me afetar muito pelas coisas	1	2	3 4
12. Não tenho confiança em mim mesmo (a)	1	2	3 4
13. Sinto-me seguro (a)	1	2	3 4
14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas	1	2	3 4
15. Sinto-me deprimido (a)	1	2	3 4
16. Estou satisfeito (a)	1	2	3 4
17. Ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me pressionando.....	1	2	3 4
18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1	2	3 4
19. Sou uma pessoa estável	1	2	3 4
20. Fico tenso (a) e perturbado (a) quando penso em meus problemas do momento	1	2	3 4

2ª Parte - Questionário de auto-avaliação para estado de ansiedade.

Por favor, leia cada um dos itens abaixo e assinale o número que melhor indica como você está se sentindo hoje. Não gaste muito tempo em um único item.

Quase nunca – 1	Às vezes – 2	Frequentemente – 3	Quase sempre – 4	
1. Sinto-me calmo (a)	1	2	3	4
2. Sinto-me seguro	1	2	3	4
3. Estou tenso (a)	1	2	3	4
4. Estou arrependido (a)	1	2	3	4
5. Sinto-me à vontade	1	2	3	4
6. Sinto-me perturbado (a)	1	2	3	4
7. Estou preocupado (a) com possíveis infortúnios	1	2	3	4
8. Sinto-me descansado (a)	1	2	3	4
9. Sinto-me ansioso (a)	1	2	3	4
10. Sinto-me “em casa”	1	2	3	4
11. Sinto-me confiante	1	2	3	4
12. Sinto-me nervoso (a)	1	2	3	4
13. Estou agitado (a)	1	2	3	4
14. Sinto-me “uma pilha de nervos”	1	2	3	4
15. Estou descontraído (a)	1	2	3	4
16. Sinto-me satisfeito (a)	1	2	3	4
17. Estou preocupado (a)	1	2	3	4
18. Sinto-me superexcitado (a) e confuso (a)	1	2	3	4
19. Sinto-me alegre	1	2	3	4
20. Sinto-me bem	1	2	3	4