

EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS AMBIENTAIS E ASSOCIAÇÃO À ETIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Giovanna Araujo Gama de Almeida^{1*}, Rafaela Guedes de Brito¹, Elton Felipe Monteiro Vespa de Lima¹, Ísis Maria de Sousa Brito¹, José Edcarlos Rodrigues Bezerra¹, Leonardo Sobral de Lima¹, Mileide Beatriz de Lima Santos¹, Ranielly Vanessa da Silva¹, Sandy Vanessa César Cadengue¹, Angela Castoldi²

¹ Discente do Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco – Centro Acadêmico do Agreste (UFPE-CAA);

² Docente do Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco – Centro Acadêmico do Agreste (UFPE-CAA).

*giovannaaraujogal@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Realizar uma análise acerca da associação dos pesticidas à etiologia da doença de Parkinson (DP). **Metodologia:** trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir da avaliação de estudos nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Science Direct, publicados entre os anos de 2018 e novembro de 2022. O processo de seleção dos artigos utilizou os seguintes critérios de inclusão: idiomas do texto em português, inglês ou espanhol, presença de todos os três termos de busca no título, testes feitos somente em humanos, período de publicação online de 2018 até novembro de 2022, disponibilidade de texto completo gratuito e que respondiam à pergunta norteadora ("Qual a associação da exposição a pesticidas ambientais com a etiologia da doença de Parkinson?"). Foram excluídos os artigos fora da temática, teses, artigos de revisão, relato de caso e artigos duplicados. **Resultados:** ao final da busca, 7 publicações atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionadas para compor a revisão. Diante da análise dos estudos, observou-se que os pesticidas são utilizados há mais de meio século e que com o crescimento da indústria química houve um significativo aumento do seu uso na agricultura em todo o mundo, bem como surgiu uma diversidade de produto, provocando uma maior exposição a esses agroquímicos. A DP é uma neuropatia comum, tendo a suscetibilidade genética e a exposição a pesticidas como principais causas. Com essa preocupação, esta revisão conseguiu identificar a existência de uma associação de inúmeros pesticidas com a patogênese da doença. **Conclusão:** essa revisão evidenciou a relação dos pesticidas com a DP e a imprescindibilidade de mais estudos sobre esse tema para reforçar a necessidade de intervenções, como a reavaliação toxicológica feita pela Anvisa, para que o uso de pesticidas associados à etiologia da DP seja, de fato, reduzido.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Parkinson; patogênese; pesticidas.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda neuropatia degenerativa mais comum, afetando cerca de 1-2% dos adultos que têm mais de 65 anos de idade, havendo, ainda, a probabilidade de aumento desses índices de incidência em razão do envelhecimento populacional (PAUL *et al.*, 2018; SHRESTHA *et al.*, 2020). A DP é caracterizada pela perda paulatina de neurônios dopaminérgicos na substância nigra do cérebro, e a formação dos Corpos de Lewy é o principal mecanismo que está relacionado ao processo patológico da doença (PAUL *et al.*, 2018; DARDIOTIS *et al.*, 2020; HUGH-JONES *et al.*, 2020). Os Corpos de Lewy são agregados proteicos intraneuronais, que possuem, como principal componente, a-sinucleína (DARDIOTIS *et al.*, 2020; HUGH-JONES *et al.*, 2020). Como consequência da fisiopatologia da doença, há um comprometimento principalmente do sistema motor extrapiramidal, manifestando, então, sintomas como: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural (DARDIOTIS *et al.*, 2020; HUGH-JONES *et al.*, 2020). No entanto, pode haver também implicações cognitivas, disfunção olfatória, repercussões gastrointestinais, depressão e alucinações visuais a depender do caso e da progressão da doença (DARDIOTIS *et al.*, 2020; HUGH-JONES *et al.*, 2020).

A causalidade da doença pode ser ainda maior quando há a exposição a pesticidas ambientais, uma vez que estes relacionam-se com o aumento do risco para a DP, devido a sua neurotoxicidade (PAUL *et al.*, 2018; ROSLER, T.W. *et al.*, 2018; SHRESTHA *et al.*, 2020). Os pesticidas são produtos químicos largamente utilizados na agricultura em todo o mundo com o objetivo de combater organismos vivos, como plantas, fungos, insetos, e, assim, potencializar a produção alimentícia (PAUL *et al.*, 2022). Todavia, apesar dessa relação dos pesticidas com a DP já ser observada desde a década de 1980, ainda, a maior parte dos pesticidas não passaram por uma avaliação adequada quanto aos seus efeitos para a saúde da população, como o risco para DP (HUGH-JONES *et al.*, 2020). Dessa forma, em razão do amplo uso dessas substâncias no setor agrícola, esse estudo é primordial, visto que visa identificar quais são os pesticidas específicos associados à etiologia da doença de Parkinson (PAUL *et al.*, 2022).

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consiste em uma Revisão Integrativa da Literatura elaborada segundo a proposta de Ganong, a partir de cinco passos: (1) determinação do tema e da pergunta norteadora, (2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, (3) definição dos dados a serem extraídos dos estudos, (4) análise criteriosa dos estudos selecionados, (5) interpretação dos resultados, (6) apresentação dos resultados encontrados (GANONG, 1987) Dessa forma, identificou-se o tema e a pergunta da pesquisa: "Qual a associação da exposição a pesticidas ambientais com a etiologia da doença de Parkinson?", a qual foi elaborada segundo a estratégia PICO (P-population, I-intervention, C-comparison e O-outcome) de Santos *et al* (2007) que em português significa população, intervenção, comparação e resultados esperados, respectivamente. Essa estratégia tem como objetivo uma busca rigorosa e criteriosa, então, para o direcionamento deste estudo definiu-se: P- população exposta a pesticidas ambientais, I- não se aplica, C- não se aplica, O- identificar a associação do uso de pesticidas com a etiologia da doença de Parkinson.

A busca de dados foi realizada em novembro de 2022 em três bancos de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Science Direct. Buscou-se artigos usando a chave de busca: (praguicidas OR pesticidas) AND ("doença de Parkinson" OR "Parkinson disease"). Os descritores foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinando-os entre si com os operadores booleanos AND e OR. Em seguida, para o processo de seleção dos artigos que integraram esta revisão, estabeleceu-se os seguintes critérios de inclusão: idiomas do texto em português, inglês ou espanhol, presença de todos os três termos de busca no título, testes feitos somente em humanos, período de publicação online de 2018 até novembro de 2022, disponibilidade de texto completo gratuito e que respondiam à pergunta norteadora. Foram excluídos os artigos fora da temática, teses, artigos de revisão, relato de caso e artigos duplicados. Para a análise dos critérios escolhidos e posterior seleção dos artigos, utilizou-se os próprios filtros de cada banco de dados, seguido pela leitura dos títulos, resumo e avaliação na íntegra dos estudos.

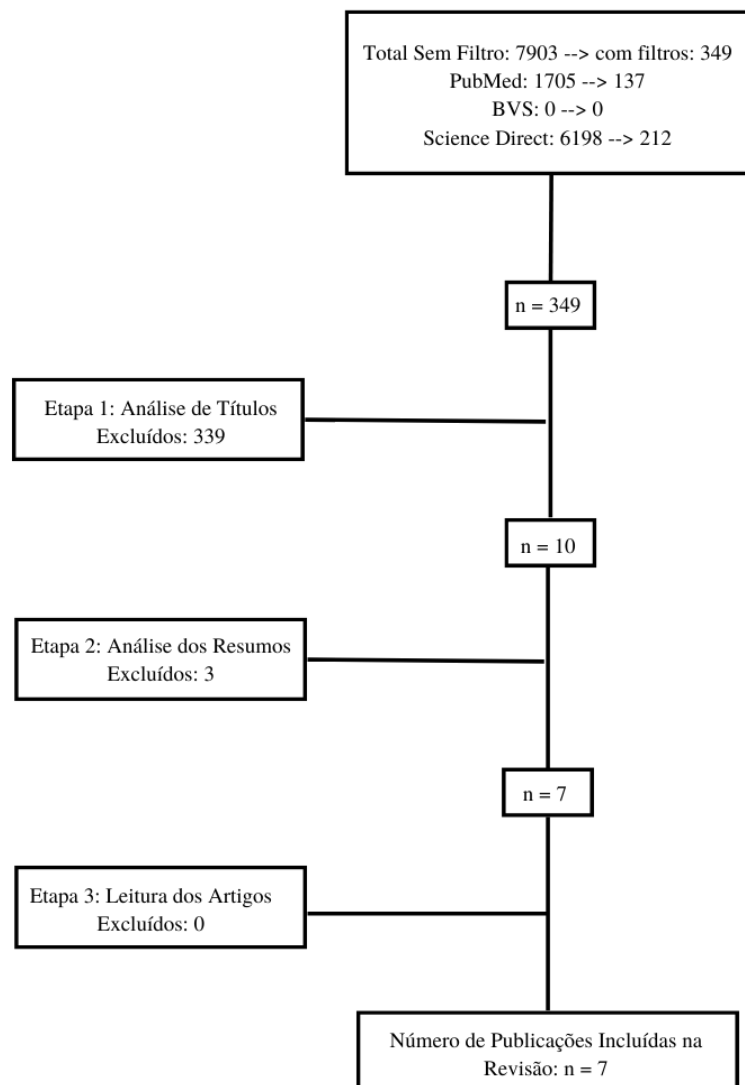


Figura 1. Fluxograma referente às etapas da seleção dos estudos que constituíram a amostra. Fonte: Autoria Própria, 2022.

DESENVOLVIMENTO

A busca inicial nas bases de dados bibliográficas, sem filtros, teve como resultado 1705 artigos no PubMed, 6198 no ScienceDirect e 0 na BVS, contemplando, assim, um total de 7903 documentos. Após o processo de seleção manual dos documentos, a amostra final desta revisão integrativa é constituída por 7 artigos científicos (5 da base PubMed, 0 da base BVS e 2 da base ScienceDirect)

que preencheram os critérios de inclusão e exclusão previamente determinados. Todas as especificações das publicações escolhidas encontram-se descritas no quadro 1.

Tabela 1. Descrição dos artigos selecionados nas bases PubMed, BVS e ScienceDirect. Fonte: Autoria Própria, 2022.

BASE	TÍTULO	AUTORES	PERIÓDICO	CONSIDERAÇÕES
ScienceDirect	<i>Epidemiology meets toxicogenomics: mining toxicologic evidence in support of an untargeted analysis of pesticides exposure and Parkinson's disease</i>	PAULA, K.C. <i>et al.</i> , 2022	<i>Environment International</i>	Através da análise da epidemiologia a alvos biológicos específicos, observou-se um grupo de pesticidas significativos para a etiologia da DP
ScienceDirect	<i>Organochlorine pesticide levels in Greek patients with Parkinson's disease</i>	DARDIOTIS, E. <i>et al.</i> , 2020	<i>Toxicology Reports</i>	A exposição a pesticidas da classe de organoclorados está relacionada com o aumento do risco de DP em gregos
PubMed	<i>NFE2L2, PPARGC1a, and pesticides and Parkinson's disease risk and progression</i>	PAUL, K.C. <i>et al.</i> , 2018	<i>Mechanisms of Ageing and Development</i>	Associação de paraquat e maneb eleva o risco de Doença de Parkinson
PubMed	<i>Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses.</i>	SHRESTHA, S. <i>et al.</i> , 2020	<i>Environmental Research</i>	Alguns pesticidas foram avaliados como fator de risco para doença de Parkinson, como paraquat e maneb. Além disso, analisou-se que pessoas com traumatismo craniano e agricultores que não usam luvas resistentes a produtos químicos são mais suscetíveis para DP associada a pesticidas.
PubMed	<i>Parkinson's disease in Louisiana, 1999-2012: based on hospital primary discharge diagnosis, incidence, and risk in relation to local agricultural crops, pesticides, and aquifer recharge</i>	HUGH-JONES, M.E. <i>et al.</i> , 2020	<i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i>	Há uma relação entre a DP e a exposição a vários agrotóxicos: inseticidas organoclorados e arsênicos (clorpirifós, dieldrin e rotenona), herbicidas (paraquat, trifluralina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-TP) e herbicidas nitrílicos e fenoxi, fungicidas (maneb e ziram). Nenhuma associação foi encontrada com os seguintes pesticidas: fungicidas aromáticos, dicarboximida, triazol, triflumizole ou vinclozolina.
PubMed	<i>K-variant BCHE and pesticide exposure: gene-environment interactions in a case-control study of Parkinson's disease in Egypt</i>	ROSLER, T.W. <i>et al.</i> , 2018	<i>Scientific Reports</i>	A variante K BCHE interagiu substancialmente com a exposição a pesticidas e, consequentemente aumentou o risco de doença de Parkinson para indivíduos que foram expostos aos pesticidas
PubMed	<i>Impact of occupational pesticide exposure assessment method on risk estimates for prostate cancer, non-Hodgkin's lymphoma and Parkinson's disease: results of three meta-analyses.</i>	OHLANDER, J. <i>et al.</i> , 2022	<i>Occupational and Environmental Medicine</i>	A exposição ocupacional a pesticidas está relacionada a algumas doenças crônicas, como linfoma não-Hodgkin, câncer de próstata e doença de Parkinson

Legenda: DP: doença de Parkinson.

A DP é uma doença neurodegenerativa presente em cerca de 1-2% dos adultos com mais de 65 anos de idade, identificando, ainda, plausibilidade de ampliação desses índices de incidência devido ao envelhecimento populacional (PAUL *et al.*, 2018; SHRESTHA *et al.*, 2020). O processo patológico da doença é consequente a perda gradativa de neurônios dopaminérgicos na substância nigra, porção localizada no mesencéfalo, e está relacionado à presença de inclusões eosinofílicas de fibrilas de α -sinucleínas, os corpos de Lewy (PAUL *et al.*, 2018; DARDIOTIS *et al.*, 2020; HUGH-JONES *et al.*, 2020). Para que ocorra a morte neuronal, algumas vias estão envolvidas: neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e sistema ubiquitina-proteassoma prejudicado, e algumas substâncias tóxicas, como os pesticidas, podem estar envolvidos nesses processos mencionados (PAUL *et al.*, 2018; DARDIOTIS *et al.*, 2020; SHRESTHA *et al.*, 2020).

As principais manifestações clínicas da DP são as que afetam majoritariamente o sistema motor extrapiramidal, como tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural (DARDIOTIS *et al.*, 2020; HUGH-JONES *et al.*, 2020). Entretanto, a DP não se caracteriza somente por sintomas motores, podendo haver também implicações cognitivas, disfunção olfatória, repercussões gastrointestinais, depressão e alucinações visuais a depender do caso e da progressão da doença (DARDIOTIS *et al.*, 2020; HUGH-JONES *et al.*, 2020). Heiko Braak é um neuroanatomista clínico da Goethe University em Frankfurt que sugere a ocorrência de seis estágios cumulativos na DP, esses estágios são diretamente proporcionais à distribuição dos corpos de Lewy no sistema nervoso. O estágio 1 compromete a medula oblonga, explicando a presença de sintomas olfativos, o estágio 2 compromete a medula oblonga e o tegmento pontino, relacionando-se, assim, com a sintomatologia de distúrbios do sono. O estágio 3 engloba o estágio 2 associado a lesões no mesencéfalo (substância negra), por isso, a partir desse estágio inicia-se os sintomas motores. No 4 adiciona-se lesões no prosencéfalo basal e mesocórtex, afetando, ainda mais, a motricidade do indivíduo. Os estágios 5 e 6 afetam o neocórtex, provocando um comprometimento emocional, cognitivo e, ocasionalmente, demência (HUGH-JONES *et al.*, 2020).

Além disso, vale mencionar que os sintomas motores, presentes a partir do estágio 3, só ocorrem quando há uma perda de 70% a 80% dos neurônios dopaminérgicos (HUGH-JONES *et al.*, 2020). Em razão disso, tem-se a possibilidade de haver um período latente assintomático de cerca de 6 anos (HUGH-JONES *et al.*, 2020). Todavia, os danos neuronais decorrentes dessa fisiopatologia podem ocorrer até duas décadas antes das manifestações clínicas de fato, todavia pode haver a apresentação de alguns sintomas precoces, como hiposmia, anosmia e constipação por muitos anos antes do aparecimento das alterações motoras (HUGH-JONES *et al.*, 2020).

A suscetibilidade genética e a exposição a pesticidas ambientais são os dois principais fatores de risco para DP, e a complexa interação desses dois fatores representa mais de 90% dos pacientes com a doença, concluindo que a exposição a pesticidas e aos fatores relacionados à exposição a pesticidas, como a vida rural, a agricultura ou consumo de água de poço estão vinculados ao risco de desenvolver DP (ROSLER *et al.*, 2018; HUGH-JONES *et al.*, 2020). Os pesticidas são imensamente utilizados na agricultura em todo o mundo há mais de meio século, porém, ainda assim, o crescimento da indústria química proporcionou um crescente aumento no uso de pesticidas na agricultura devido ao surgimento de uma ampla diversidade de produtos (PAUL *et al.*, 2022). Diante disso, produtores, consumidores e o meio ambiente tornaram-se mais suscetíveis à exposição dos agroquímicos, haja vista que são produtos químicos largamente utilizados na agricultura com o intuito de combater organismos vivos, como plantas, fungos, insetos, e, assim, potencializar a produção alimentícia (PAUL *et al.*, 2022). Por conta disso, esses produtos necessitam ser avaliados quanto aos possíveis efeitos à saúde humana quando expostos de forma crônica (OHLANDER *et al.*, 2022). Dessa forma, ainda que essa relação já seja observada desde 1980, há uma prevalência de pesticidas que não foram avaliados adequadamente quanto as suas repercussões para a saúde da população, como exemplo tem-se o risco para DP (HUGH-JONES *et al.*, 2020).

Os pesticidas são divididos em várias classes, os organoclorados, por exemplo, têm sua ação pesticida bloqueando os canais de sódio dependentes de voltagem e interagindo com os receptores GABA, acarretando na ativação incontrolável dos neurônios e espasmos, consequentemente, ocorre a morte dos insetos. Além disso, são substâncias lipofílicas, possibilitando que atravessem a barreira hematoencefálica, suscitando a neurodegeneração (DARDIOTIS *et al.*, 2020). Logo, essa classe apresentou-se neurotóxica por viabilizar o estresse oxidativo, sendo, portanto, um dos causadores da DP associada a pesticidas, uma vez que as células produtoras de dopamina apresentaram-se mais vulneráveis ao estresse oxidativo induzido por esses agroquímicos (DARDIOTIS *et al.*, 2020). O dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) é um exemplo dos pesticidas dessa classe e verificou-se sua relação com a patogênese da DP pela formação de brotos vesiculares que se fundem a um compartimento endocítico intermediário com a membrana plasmática que são liberadas nas células neuronais (DARDIOTIS *et al.*, 2020; SHRESTHA *et al.*, 2020). Em seguida, como são muito lipofílicos, corrompem as membranas celulares, formando, assim, microvesículas e exossomos. Como resultado, há a exacerbação das agregações proteicas. Além disso, este agroquímico também está relacionado com outra via da patogênese da DP, que é a disfunção mitocondrial e a apoptose, ativada pela ação das MAPKs (proteínas quinases ativadas por mitógenos), de células neuronais (DARDIOTIS *et al.*, 2020).

O Paraquat é um herbicida que foi muito associado à DP, por isso esse defensivo agrícola teve seu uso proibido pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 2017 no Brasil, mas ainda é utilizado em outros países. Vale ressaltar que seu mecanismo patológico baseia-se na formação de um radical livre monocatión paraquat pela redução do paraquat. Em sequência, o monocatión é rapidamente reoxidado na presença de oxigênio para formar o radical superóxido, desencadeando, assim, uma cascata de reações que terão como produtos finais espécies reativas de oxigênio (EROs). Dessa forma, ainda que nosso organismo possui vários mecanismos antioxidantes para conseguir neutralizar essas EROs, alterações nessas vias, que deveriam prevenir o estresse oxidativo, podem estar associadas à patogênese da DP. O fator nuclear-eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) é codificado pelo gene NFE2L2 e o receptor ativador do proliferador de peroxissoma coativador 1α (PGC-1α) codificado pelo PPARGC1α. O Nrf2 regula positivamente a transcrição de enzimas que possuem ação antioxidante, como NADPH quinona oxidoredutase-1, possuindo, então um efeito protetor contra DP. Alguns polimorfismos nesses genes podem estar associados tanto com o início precoce da DP (NPs PPARGC1α rs6821591 e rs2970848) ou com a longevidade em pacientes com DP (rs8192678 e rs6821591) (PAUL *et al.*, 2022). Ademais, acredita-se que o uso paralelo de paraquat e maneb aumenta muito o risco para o desenvolvimento da DP, por conta do risco de variações genéticas em NFE2L2 E PPARGC1α, modificando, assim, a resposta antioxidante endógena (HUGH-JONES *et al.*, 2020; SHRESTHA *et al.*, 2020; PAUL *et al.*, 2022). Além disso, observou-se que esses pesticidas impedem a degradação do neurotransmissor acetilcolina, ocasionando seu acúmulo e, consequentemente, a superestimulação de nervos e músculos. A Butirilcolinesterase (BChE), assim como a acetilcolinesterase (AChE), é uma enzima responsável por hidrolisar ésteres de colina, como a acetilcolina, mas, apesar de serem semelhantes, a BChE é 10 vezes mais comum e não possui funções fisiológicas que não

podem ser compensadas por outras enzimas. Essa enzima é, portanto, crucial para proteção da toxicidade de organofosforados e carbamatos, porém, quando liga-se a pesticidas, reduz sua atividade e relaciona-se com a indução da neurotoxicidade crônica (ROSLER *et al.*, 2018).

Com isso, é válido mencionar os pesticidas específicos, encontrados nesses estudos, associados com a etiologia da DP: inseticidas organoclorados (clorpirifós, dieldrin e rotenona), inseticidas organofosforados (terbufos), herbicidas (paraquat, trifluralina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-TP), herbicidas nitrílicos e fenóxi), fungicidas (maneb e ziram), metomil, dicamba, omite (equivalente a propargite), forato, herbicida trifluralina (HUGH-JONES *et al.*, 2020; SHRESTHA *et al.*, 2020; PAUL *et al.*, 2022). Além disso, analisou-se também que há um maior risco para o acometimento da doença quando o indivíduo tem histórico de traumatismo craniano ou quando não usa luvas resistentes a produtos químicos durante a aplicação do pesticida, mas ainda não se tem explicação para o aumento do risco em pessoas com traumatismo craniano (ROSLER *et al.*, 2018; SHRESTHA *et al.*, 2020). Obteve-se resultados positivos com alguns agroquímicos dos estudos, ou seja, não foi encontrada nenhuma associação ou uma associação reduzida. Diante disso, tem-se o diazinon e 2,4,5-TP que foram associados a risco reduzido e nenhuma relação foi encontrada para exposições com fungicidas aromáticos, dicarboximida, triazol, triflumizole ou vinclozolina (HUGH-JONES *et al.*, 2020).

Essa associação da exposição a pesticidas à etiologia da DP é, em parte, um dos motivos, para que regras mais rígidas sejam aplicadas e uma análise mais rigorosa dos agroquímicos seja realizada, fazendo com que alguns sejam proibidos ou tenham seu uso limitado. A Anvisa tem como uma de suas responsabilidades o controle e a fiscalização de produtos que envolvam risco à saúde, como exemplo, tem-se, então, os pesticidas (BRASIL, 1999). As características proibitivas para o registro de agrotóxicos no Brasil são previstas pela Lei 7.802, de 1989 e pelo Decreto 4.074, de janeiro de 2002 (BRASIL, 1989; BRASIL, 2002). Dessa forma, foi determinado que existem algumas condições que validam os ingredientes ativos de agrotóxicos como registro cancelado: “quando não possuírem antídoto ou tratamento eficaz no Brasil; se forem considerados teratogênicos, carcinogênicos ou mutagênicos; se provocarem distúrbios hormonais e danos ao aparelho reprodutor ou se forem mais perigosos para o homem...” (ANVISA, 2020). Por conta disso, os Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa), da Saúde e do Meio Ambiente são responsáveis pela promoção da reavaliação dos registros de agrotóxicos quando há alertas para riscos. Assim sendo, alguns agrotóxicos já sofreram esse processo de reavaliação e tiveram seu uso proibido: carbendazim, cihexatina, carbofurano, endossulfam, forato, lindano, metamidofós, monocrotofós, paraquat, parationa metílica, pentaclorofenol, procloraz, triclofom. Outros estão em processo de reavaliação: epoxiconazol, tiofanato metílico, procimidona, clorpirifós (ANVISA, 2020).

Com efeito, vale enfatizar a necessidade de medidas de proteção para as pessoas que trabalham com agrotóxicos, como fazer o uso de luvas resistentes a produtos químicos, lavar as mãos após o trabalho e usar equipamentos de proteção individual com o fito de reduzir o risco de DP (ROSLER *et al.*, 2018; SHRESTHA *et al.*, 2020; OHLANDER *et al.*, 2022). Ademais, outros estudos observaram a redução da concentração dos agrotóxicos com a utilização de equipamentos de proteção individual, como máscaras (LI *et al.*, 2019; CUENCA, J.B. *et al.*, 2020). Evidenciou-se ainda a indispensabilidade da reavaliação para alguns outros agroquímicos que se verificou essa relação de aumento de risco para DP. Por fim, é crucial que haja mais estudos acerca dessa temática para que, de fato, a saúde da população brasileira seja preservada e os índices de DP associada à exposição a pesticidas reduzidos (ROSLER *et al.*, 2018; SHRESTHA *et al.*, 2020; OHLANDER *et al.*, 2022).

CONCLUSÕES

Mediante a análise dos artigos escolhidos para essa presente revisão, foi possível sistematizar conhecimentos acerca da associação da exposição a pesticidas com a etiologia da DP. Em suma, observou-se alguns fatores de risco para a saúde da população, como a exposição a pesticidas ambientais e o aumento do risco para DP. Então, essa compreensão é de extrema importância para o desenvolvimento de medidas preventivas e intervencionistas visando reduzir os índices da DP associada à exposição a pesticidas. Com isso, evidencia-se que alguns pesticidas, anteriormente muito utilizados, já foram proibidos no Brasil e outros estão passando por esse processo, mas, ainda assim, existem outros que precisam passar pela reavaliação toxicológica para que, somente os agroquímicos que não possuam risco para a população sejam comercializados (ROSLER *et al.*, 2018; SHRESTHA *et al.*, 2020; OHLANDER *et al.*, 2022). Além disso, é válido ressaltar a necessidade do uso de outras medidas para a proteção de pessoas que trabalham com agrotóxicos na agricultura, como fazer o uso de luvas resistentes a produtos químicos, lavar as mãos após o trabalho, fazer o uso dos equipamentos de proteção (LI *et al.*, 2019; CUENCA, J.B. *et al.*, 2020). Por fim, enfatiza-se que essas percepções só foram possíveis, por intermédio dos estudos, como esse, que analisaram essa relação para procurar soluções e proteger a saúde da população (ROSLER *et al.*, 2018; SHRESTHA *et al.*, 2020; OHLANDER *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Agrotóxicos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrotoxicos>>.

CUENCA, J.B. *et al.* Pesticide exposure among Bolivian farmers: associations between worker protection and exposure biomarkers. **J Expo Sci Environ Epidemiol**, [S.l.], v. 30, n. 4, p. 730-742, 2020.

BRASIL. **Decreto n. 4.074**, de 04 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei n. 7.802, de 11 de julho de 1989. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Presidência da República - Casa Civil.

BRASIL. **Lei nº 7.802**, 11 de julho de 1989. Lei dos Agrotóxicos. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Presidência da República - Casa Civil.

BRASIL. **Lei nº 9.782**, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial, 27 jan. 1999

DARDIOTIS, E. et al. *Organochlorine pesticide levels in Greek patients with Parkinson's disease*. **Toxicology Reports**, [S.l.], v. 7, n.1, p. 596-601, 2020.

GANONG, L.H. *Integrative Reviews of Nursing Research*. **Res Nurs Health**, [S.l.], v. 10, n.1, p. 1-11, 1987.

HUGH-JONES, M.E. et al. *Parkinson's disease in louisiana, 1999-2012: based on hospital primary discharge diagnoses, incidence, and risk in relation to local agricultural crops, pesticides, and aquifer recharge*. **Int J Environ Res Public Health**, [S.l.], v. 17, n. 5, p. 1-22, fev. 2020.

LI, J. et al. *The association between awareness and behavior concerning the need for protection when using pesticide sprays and neurologic symptoms: A latent class cluster analysis*. **Medicine**, Baltimore, v. 98, n. 30, e16588, 2019.

OHLANDER, J. et al. *Impact of occupational pesticide exposure assessment method on risk estimates for prostate cancer, non-Hodgkin's lymphoma and Parkinson's disease: results of three meta-analyses*. **Occup Environ Med**, [S.l.], v. 79, n. 8, p. 566-574, ago. 2022.

PAUL, K.C. et al. *Epidemiology meets toxicogenomics: mining toxicologic evidence in support of an untargeted analysis of pesticides exposure and Parkinson's disease*. **Environment International**, [S.l.], v. 170, n. 1, p. 107613, dez. 2022.

PAUL, K.C. et al. *NFE2L2, PPARGC1α, and pesticides and Parkinson's disease risk and progression*. **Mech Ageing Dev**, [S.l.], v. 173, n. 1, p. 1-8, jul. 2018.

ROSLER, T.W. et al. *K-variant BCHE and pesticide exposure: Gene-environment interactions in a case-control study of Parkinson's disease in Egypt*. **Sci Rep**, [S.l.], v. 8, n. 1, e16525, nov. 2018.

SANTOS, C.M.D.C.; PIMENTA, C.A.D.M.; NOBRE, M.R.C. *The PICO strategy for the research question construction and evidence search*. **Rev Lat Am Enfermagem**, [S.l.], v. 15, p. 508-511, 2007.

SHRESTHA, S. et al. *Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses*. **Environ Res.**, [S.l.], v. 191, n. 110186, p. 1-30, dez. 2020.