

## AGRICULTORAS EXPOSTAS OCUPACIONALMENTE A AGROTÓXICOS E O DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNOS MENTAIS E MARCADORES DE NEURO-INFLAMATÓRIOS

MAYARA FREIRE DA SILVA<sup>1,2\*</sup>, MAIARA GRASIELA ROSSI<sup>3</sup>, KAREN  
CRISTINE SILVA DE OLIVEIRA<sup>4</sup>, GABRIELA SANDRI<sup>5</sup>, KAIRO ADRIANO  
RIBEIRO DE CARVALHO<sup>6</sup>, ANA CLARA MARTINS MARIANO<sup>7</sup>, CAROLINA  
PANIS<sup>8</sup>, DALILA MOTER BENVENÚ<sup>2,9</sup>

### 1 Introdução

Os agrotóxicos são classificados como produtos químicos utilizados em vários meios, como na lavoura para a eliminação de pragas e controle de ácaros, ervas daninhas, fungos, insetos, além de outros benefícios para a agricultura (Ministério da Saúde, 2006). No entanto, se inserem na classe de produto com maior potencial de indução ao óbito e sua utilização é altamente perigosa, podendo gerar danos à saúde de animais, pessoas e ao meio ambiente. Além disso, estudos realizados já comprovaram que a exposição aos agrotóxicos e a forma de exposição podem levar ao aparecimento de diversas doenças (Klaassen, 2013). Sendo assim dependendo da intensidade e frequência desta exposição, podem ser relatados a presença de doenças crônicas, tais como: problemas respiratórios graves, dificuldade para dormir, baixo desenvolvimento intelectual e físico, aborto, distúrbios de origem genética, câncer, problemas cognitivos, ansiedade e depressão (ANVISA, 2022).

As intoxicações causadas por agrotóxicos são responsáveis por levar ao desequilíbrio do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), que é responsável por comandar os níveis de neurotransmissores, que quando alterados, implicam significativamente no desenvolvimento de

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Medicina veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza, contato: mayara.freire@estudante.uffs.edu.br

<sup>2</sup> Grupo de Pesquisa: Segurança alimentar e nutricional - SAN

<sup>3</sup> Mestranda do PPGCAS, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, *campus* Francisco Beltrão.

<sup>4</sup> Mestranda do PPGCAS, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, *campus* Francisco Beltrão.

<sup>5</sup> Mestre em Saúde, Bem-Estar e Produção Animal Sustentável, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza.

<sup>6</sup> Mestrando do PPGSBPAS, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza.

<sup>7</sup> Graduanda do curso de Medicina veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza.

<sup>8</sup> Doutora em Patologia Experimental, Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

<sup>9</sup> Doutora em Farmacologia, Universidade Federal da Fronteira Sul, **Orientador(a)**.

transtornos psíquicos (Gomes, 2011). O modo em que vem aumentando a utilização dos agrotóxicos, aumenta proporcionalmente a necessidade de meios que identifiquem a incidência de alterações comportamentais e desenvolvimento de transtornos mentais relacionados ao grau de exposição a pesticidas, para que seja possível adotar medidas preventivas no intuito de minimizar os efeitos causados pelo contato dos indivíduos expostos.

## 2 Objetivos

O objetivo deste trabalho foi analisar a relação existente entre mulheres agricultoras que são expostas ocupacionalmente a agrotóxicos e a incidência do desenvolvimento de transtornos mentais, relacionando com marcadores neuro-inflamatórios.

## 3 Metodologia

Foram selecionadas para o estudo 94 mulheres, maiores de 18 anos, atendidas no Hospital do Câncer (CEONC) da cidade de Francisco Beltrão – PR, caracterizadas pela ausência de neoplasias malignas de mama, as quais foram alocadas em dois grupos, diretamente expostas e não expostas a agrotóxicos. A primeira etapa da pesquisa foi norteadada a partir da coleta de dados em prontuários médicos e aplicação de um questionário realizado via contato telefônico, denominado HADS (*Hospital Anxiety Depression Scale*) - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, responsável por avaliar sinais e sintomas relacionados à ansiedade e depressão (Marques et al, 2007).

As coletas sanguíneas foram realizadas no momento da obtenção de amostras sanguíneas ainda no centro cirúrgico do CEONC, por profissionais atuantes. O material coletado foi disposto em tubos contendo o anticoagulante EDTA. Para processamento do sangue as amostras foram centrifugadas por 5 minutos a 4000 rpm, os sobrenadantes (plasma) coletados e armazenados a -20° C, em freezer até o momento de realização de cada análise.

Como biomarcador de exposição ocupacional aos agrotóxicos foi analisado a atividade da enzima butirilcolinesterase (BchE) plasmática, segundo método proposto por Ellman et al. (1961), adaptado por Rhee et al. (2001) e Jonca et al. (2015). Para a quantificação dos níveis plasmáticos das citocinas IL-1 $\beta$  e IL-6 e do Fator neurotrófico do cérebro (BDNF), foi utilizado o kit comercial de imunensaio enzimático (ELISA – *Enzyme-linked immunosorbent Assay*). Cabe destacar que os níveis de BDNF encontrados no plasma sanguíneo estão correlacionados com o sistema nervoso central, tendo em vista que essa neurotrofina consegue atingir livremente

a corrente sanguínea.

Com relação a análise estatística, os dados foram tabulados em Microsoft Excel (última versão) e analisados no Software JASP 0.19. Foi realizado o Teste Qui-Quadrado de independência ( $X^2$ ) junto ao Teste de Resíduos Ajustados nas variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas aplicou-se o Teste de Análise de Variância (ANOVA) fator único e quando necessário, realizou-se o Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Todas as análises foram realizadas assumindo um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### 4 Resultados e Discussão

A população analisada foi composta por 94 mulheres que apresentaram média de idade  $43,3 \pm 16,8$ . Destas, 46,6% apresentaram sinais e sintomas de ansiedade, enquanto que 73,3% apresentaram sinais e sintomas de depressão. Ainda, 52% das pacientes eram expostas a agrotóxicos enquanto 48% não tinham exposição. Quando avaliados os níveis de biomarcadores no grupo de expostas e não expostas, não foram verificadas diferenças significativas para nenhum dos biomarcadores.

Foi realizada a relação entre a presença de sintomas de transtornos mentais e a exposição a agrotóxicos, utilizando o score da Escala de HADS. Contudo, a presença de sintomas, tanto de ansiedade como de depressão, também não demonstraram associação com a exposição a agrotóxicos, uma vez que não foi verificada diferença estática entre as respostas de mulheres expostas e não expostas ( $p=0,572$ ).

Também foram mensurados os níveis de IL-1  $\beta$  ( $p=0,898$ ) de IL-6 ( $p=0,119$ ), BchE ( $p=0,925$ ) e BDNF ( $p=0,278$ ) no grupo de exposição e no grupo sem exposição. Entretanto, não foram verificadas diferenças estaticamente significantes entre as médias apresentadas pelos grupos. Isso indica que não houve relação entre exposição a agrotóxicos e o aumento ou diminuição nos níveis dos marcadores.

Quando relacionados a IL-1  $\beta$  e IL-6 em pacientes com depressão, não houve alteração dos níveis dessas citocinas. Os resultados são semelhantes aos obtidos por Frommberger et al. (1997) em seu estudo, em que foi proposta a hipótese de que os níveis de ambas citocinas podem levar a uma resposta inespecífica ao estado de estresse, não necessariamente se elevando em pacientes com doenças neurotípicas por não serem classificadas como biomarcadores específicos, mas sim citocinas pró-inflamatórias que podem ser ativadas em diferentes processos fisiológicos e patológicos de maneira geral.

A BChE também não apresentou resultados alterados neste estudo, bem como no trabalho realizado por Buralli (2020) que verificou os níveis de BChE em agricultores familiares e sua exposição aos agrotóxicos e também não teve resultado significativo na análise dessa enzima, justificando esse resultado ao tamanho insuficiente da amostra e aos tipos de pesticidas utilizados, visto que podem não ser todos inibidores da BchE. Outro fator importante é que a BChE é utilizada para determinar intoxicações recentes, dessa forma o efeito de reinicialização bem como a recuperação rápida dos níveis desse biomarcador pode camuflar ou desestimar possíveis intoxicações.

Com relação ao BDNF, embora seja considerado um possível biomarcador para mensuração de processos neurocognitivos relacionados a transtornos mentais, nesse estudo não se obteve relevância estatística entre os grupos e a incidência de ansiedade e depressão. Semelhante ao encontrado no estudo realizado por Huang et al. (2012) que analisou pacientes com transtorno bipolar e como resultado não apresentaram nenhum tipo de alteração nos níveis de BDNF. Outrossim, de acordo com os autores do estudo a hipótese é de que existe uma regulação diferenciada entre os níveis de BDNF no cérebro e no sangue, indicando a existência de uma correlação inversa, justificando assim o resultado obtido. Da mesma maneira, neste trabalho ainda que as mulheres expostas aos agrotóxicos tenham manifestado sintomas para as doenças psíquicas consideradas, os níveis de BDNF permaneceram dentro da normalidade.

## 5 Conclusão

Dessa forma, conclui-se que no presente estudo não foi possível associar os biomarcadores IL-1 $\beta$ , IL-6, BDNF e BChE com a incidência de transtornos mentais nas pacientes expostas aos agrotóxicos. Pressupõe-se que isso possa ter ocorrido devido à diferença entre o número de participantes expostas e não expostas, bem como pelo provável baixo grau de exposição e a suscetibilidade pessoal de cada participante ao qual colaborou para que os quadros de depressão e ansiedade não apresentassem ocorrência considerável contribuindo assim para tais resultados pouco expressivos.

## Referências Bibliográficas

ANVISA. Ministério da Saúde. **Reavaliação de agrotóxicos**. Brasil. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde; PIAUÍ. Secretaria Estadual de Saúde. **Acidentes por agrotóxicos: conhecendo e prevenindo**. 2022.

BURALLI, Rafael J. **Efeitos à saúde por exposição ambiental e ocupacional aos pesticidas de uso agrícola**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2020.

ELLMAN, George L. et al. Uma nova e rápida determinação colorimétrica da atividade da acetilcolinesterase. **Farmacologia bioquímica**, v. 7, n. 2, p. 88-95, 1961.

FROMMBERGER Harvard U. et al. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**. 247(4):228-33. 1997.

JONÇA, Joanna. et al. Novos insights sobre o ensaio de atividade da butirilcolinesterase: fator de diluição sérica como um parâmetro crucial. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0139480, 2015.

KLAASSEN, Curtis. Casarett and Doull 's toxicology: the basic science of poisons. 8th ed. New York: **McGraw-Hill Education**. 2013.

MARQUES, Andrea. H. et al. Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 29, p. s27- s32, 2007.

RHEE, In Kyung. et al. Determinando a atividade inibitória da acetilcolinesterase em extratos de plantas usando um ensaio de fluxo fluorimétrico. **Análise Fitoquímica: Um Jornal Internacional de Técnicas Químicas e Bioquímicas de Plantas**, v. 14, n. 3, p. 145-149, 2003.

HUANG Tiao-Lai et al. Serum Protein Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tropomyosin-Related Kinase B in Bipolar Disorder: Effects of Mood Stabilizers. **Neuropsychobiology**. 65 (2): 65–69. 2012.

THOMAS Alan J. et al. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. **Am J Psychiatry**. 162(1):175-7. 2005.

GOMES, César V. et al. **Condições de saúde e inovações nas políticas de saúde no Brasil: o caminho a percorrer**. 2011.

**Palavras-chave:** Agroquímicos; Biomarcadores; Citocinas; Doenças neurotípicas.

**Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2023-0104**

**Financiamento:** PIBIC CNPq