

## PERFIL NEUROPSICOLÓGICO E INFLAMATÓRIO DE PACIENTES ONCOLÓGICAS EXPOSTAS A AGROTÓXICOS.

**ANA CLARA MARTINS MARIANO<sup>1\*</sup>, PEDRO LUCAS VOGT<sup>2\*</sup>, MAIARA GRASIELA ROSSI<sup>3\*</sup>, KAREN CRISTINE SILVA DE OLIVEIRA<sup>4\*</sup>, MAYARA FREIRE DA SILVA<sup>5\*</sup>, GABRIELA SANDRI<sup>6\*</sup>, KAIRO ADRIANO RIBEIRO<sup>7\*</sup>, CAMILA DALMOLIN<sup>8\*</sup>, CAROLINA PANIS<sup>9\*</sup>, DALILA MOTER BENVENGNÚ<sup>10\*</sup>**

### 1 Introdução

O Brasil é um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo e o Estado do Paraná o terceiro Estado brasileiro com a maior utilização desses insumos, sendo que cerca de 83% do território paranaense é destinado à economia agrícola, o que se repete para a Região Sudoeste do Estado, com intensa atividade agrícola (Portugal e Silva, 2020). Além disso foi verificado que os agricultores dessa última região negligenciam o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), expondo a si mesmos e seus familiares a esses insumos químicos, os quais estão relacionados a prejuízos à saúde (Ibama, 2020; Anvisa, 2020).

Entre os agrotóxicos mais comercializadas estão os herbicidas da classe dos organofosforados, os quais a literatura científica apresenta forte associação entre a exposição a tais substâncias com o desenvolvimento de transtornos mentais, tais como, depressão e ansiedade, bem como, em especial ao câncer de mama (Paumgarten, 2020).

### 2 Objetivos

Avaliar marcadores neuro-inflamatórios relacionados a transtornos mentais em mulheres expostas ou não à agrotóxicos com a presença ou ausência de câncer de mama.

### 3 Metodologia

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Realeza*, Grupo de Estudos Biossaúde Humana & Animal, Bolsista (Fundação Araucária), contato: ana.mariano@estudante.uffs.edu.br.

<sup>2</sup> Acadêmico de Nutrição, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Realeza*.

<sup>3</sup> Mestre de ciências aplicadas à saúde, UNIOESTE, Francisco Beltrão.

<sup>4</sup> Mestranda de ciências aplicadas à saúde, UNIOESTE, Francisco Beltrão.

Acadêmica de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Realeza*.

<sup>5</sup> Acadêmica de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Realeza*.

Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Saúde, Bem-Estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Realeza*.

<sup>6</sup> Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Saúde, Bem-Estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul, Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Realeza*.

<sup>7</sup> Médico Veterinário, Pós-graduado em clínica médica de cães e gatos, Universidade Federal de Santa Maria.

<sup>8</sup> Docente da UNIMATER (Faculdade Mater Dei) de Pato Branco Docente da UNIOESTE, Francisco Beltrão.

<sup>9</sup> Docente da UNIOESTE, Francisco Beltrão.

<sup>10</sup> Docente da Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus Realeza*.

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) sob CAAE número 35524814.4.0000.0107. Foram incluídas no estudo 108 mulheres, que eram pacientes em investigação de câncer do Hospital do Câncer de Francisco Beltrão – PR. Essas mulheres foram divididas em quatro grupos, exposto a agrotóxicos e com câncer, exposto e sem câncer, não exposto e com câncer e não exposto sem câncer.

Inicialmente foi realizada a coleta de dados, extraíndo informações presentes em prontuários médicos e em entrevistas com as pacientes, a fim de determinar as condições de exposição ou não a agrotóxicos. Para verificar sinais ou sintomas de transtornos mentais como ansiedade e depressão foi utilizada a escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*).

Por fim, foi coletado amostras sanguíneas a fim de determinar a exposição a agrotóxicos, bem como marcadores da função cerebral, como no caso da enzima Butirilcolinesterase (BChE), além da interleucina 6 (IL-6) como marcador de inflamação sistêmica.

Os dados foram tabulados em Microsoft Excel (última versão) e analisados no Software JASP 0.19. Para variáveis categóricas foram realizadas análises descritivas de frequência absoluta e frequência relativa. As variáveis contínuas tiveram a distribuição normal verificada pelo teste de Shapiro-Wilk ( $p < 0,05$ ) e foram apresentadas em média e desvio padrão. As variáveis não paramétricas foram avaliadas de acordo com Teste de Mann-Whitney e Teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes ( $p < 0,05$ ). Para análise de variáveis multicategóricas foi utilizado a análise de Anova e teste de Kruskal-Wallis. Foi adotado um valor de  $p < 0,05$  como significância estatística.

#### 4 Resultados e Discussão

A população foi composta por 108 mulheres, com média de idade de 49 anos, as quais foram divididas em quatro grupos: a) expostas a agrotóxicos com câncer; b) Expostas a agrotóxicos sem câncer; c) não expostas a agrotóxicos com câncer e d) não expostas a agrotóxicos e sem câncer. No decorrer do texto iremos abordar cada um dos grupos testados.

Ao realizar a análise das amostras sanguíneas dessas mulheres analisamos a relação do nível de exposição aos defensivos agrícolas com os sinais clínicos de transtornos mentais e em seguida a relação com biomarcadores neuroinflamatórios com enfoque para a enzima BChE e IL-6.

Ao compararmos a atividade da enzima BChE entre as pacientes expostas ou não aos agrotóxicos não foi observada diferença significativa ( $p = 0,962$ ), por mais que a enzima seja um dos principais biomarcadores para monitoramento da exposição a agrotóxicos (Câmara et al., 2012), no entanto é mais utilizada em casos de intoxicações agudas.

Segundo Zanchi (2023) pesquisas investigam a conexão entre exposição a agrotóxicos e condições de saúde mental, incluindo ansiedade e depressão, e sugerem que os agricultores expostos a agrotóxicos podem ser mais suscetíveis a esses distúrbios que tende a exibir característica de resposta inflamatória, como aumento de citocinas pró-inflamatórias no sangue. Entretanto, poucos estudos procuram elucidar os mecanismos envolvidos nesses processos, e a respostas no organismo.

E no que tange ao estudo da citocina pró-inflamatória IL-6 verificou-se um aumento no grupo exposto aos agrotóxicos em relação ao grupo não exposto ( $p = 0,008$ ). Tais resultados vão ao encontro dos dados obtidos por Lima *et al.* (2023) em seu estudo, que demonstram que os agrotóxicos prejudicam o sistema imune humano, podendo gerar esse aumento de IL – 6.

Ao comparar mulheres que utilizavam agrotóxicos com aquelas que não utilizavam, não observamos uma tendência em relação à prevalência de ansiedade ( $p = 0,059$ ) ou depressão ( $p = 0,062$ ). No entanto, a análise de correlação não revelou associação entre os níveis desses

biomarcadores e a presença ou ausência de ansiedade ( $p=0,514$ ) e depressão ( $p=0,452$ ). Esses resultados sugerem que, para a amostra estudada, pode ser que haja uma relação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de transtornos mentais, porém esta relação não está interligada aos biomarcadores aqui investigados.

Vale mencionar estudos como de Manoel Neto *et al.* (2018) que associam a exposição aos agrotóxicos a transtornos mentais, principalmente para trabalhadores rurais com exposição ocupacional. Porém têm sido observados riscos para aqueles que se expõem de forma indireta e isso se deve principalmente a capacidade dessas substâncias de alterar a funcionalidade de neurotransmissores, agindo no nosso corpo de forma a inibir ou excitar as células alvo pelas sinapses. Estudos realizados por Santos (2020) e Neto (2018), afirmam que a exposição aguda a organofosforados pode inibir a colinesterase o que leva a um acúmulo de acetilcolina na fenda sináptica que gera uma cadeia de mecanismos que causa o risco de desenvolver ansiedade e depressão. Porém essa reação à exposição pode se apresentar de formas diferentes e de níveis diferentes em cada indivíduo, sendo um possível fator que contribuiu para os resultados divergentes do nosso estudo.

Por fim avaliamos, os biomarcadores as pacientes, analisando as possíveis associações entre estar ou não exposto a agrotóxicos assim como o perfil oncológico das pacientes. Dos quatro grupos foram avaliadas mulheres expostas ao agrotóxico com câncer ou sem câncer e não exposta ao insumo com câncer e sem câncer.

Assim, foi investigado o papel dos biomarcadores IL-6 ( $p=0,682$ ) e BChE ( $p=0,451$ ) entre os grupos, verificando-se que não houve diferença entre os mesmos.

De acordo com Mariana Wroblewski *et al.*, (2024) a exposição aguda de células cancerosas a alguns tipos de agrotóxicos pode influenciar a sofrer uma série de atividades metabólicas alteradas, como inflamação, podendo também ser um potencial desencadeador da doença, se destacando o câncer de mama. Ademais outros estudos realizados pelos mesmos autores indicaram que, possivelmente os agrotóxicos alteram o comportamento molecular da doença, além de causar uma inibição de vias protetoras que funcionam como antagonistas de células tumorais, como as interleucinas. No entanto, ainda não existe uma via comum pela qual os agrotóxicos agem, sendo assim, produzem uma série de efeitos múltiplos, os quais não foram totalmente elucidados (Wroblewski *et al.*, 2024; Teixeira, 2021).

## 5 Conclusão

Considerando os resultados obtidos neste estudo, é possível concluir que, para a população analisada, não foi encontrada uma associação direta entre a exposição a agrotóxicos, com o perfil oncológico das pacientes e o desenvolvimento de transtornos mentais, como ansiedade e depressão, ou alterações nos biomarcadores neuroinflamatórios BChE e IL-6. Entretanto, os dados obtidos apontaram para uma tendência no que tange aos níveis de ansiedade e depressão entre as mulheres expostas e não expostas a agrotóxicos. A enzima BChE, não apresentou diferenças significativas entre os grupos. No entanto, o aumento dos níveis de IL-6 no grupo exposto a agrotóxicos sugere uma possível resposta inflamatória associada à exposição. Sendo assim é importante ressaltar os perigos à saúde mental que os agrotóxicos podem causar, reforçando a conscientização dos agricultores quanto ao uso de EPIs no momento de aplicação dos produtos e, especialmente as mulheres no momento de lavagem das roupas utilizadas para tal aplicação.

## Referências Bibliográficas

Agência nacional de vigilância sanitária – ANVISA (2020). Monografias de agrotóxicos. 2020. Ferreira dos Santos Lima, Kelly; Silva de Melo, Ana Maria; Barbosa de Lima, Aírís; Rodrigues

Santos, Clécia; de Almeida Silva, Livia Rafaella; Holanda da Silva, Meirielly Kellya. exposição prolongada aos agrotóxicos e suas implicações ao sistema imune humano: uma revisão integrativa . **Revista eletrônica extensão em debate**, [s. l.], v. 12, n. 14, 2023.

BARBOSA, Antônio Marcos Jacques. Exposição a agrotóxicos: determinação dos valores de referência para colinesterase plasmática e eritrocitária. **Publicação Científica da Associação Médica de Brasília• Fundada em 1967**, v. 49, n. 2, p. 163-169, 2012.

Neto, Manoel Gomes Filho; Andrade, Rubian Diego; Felden, Érico Pereira Gomes. Trabalho na agricultura: possível associação entre intoxicação por agrotóxicos e depressão. **Revista Perspectiva: Ciência e Saúde**, v. 3, n. 1, 2018.

Pertile, E. et al. Evidências experimentais e epidemiológicas entre exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 20, n. 1, p. 137-146, 2018.

Santos, Leonardo de Almeida. Avaliação do impacto do uso de agrotóxicos na saúde mental de trabalhadores de comunidades agrícolas do município de Lagarto - SE - **Dissertação (Mestrado em Ciências Naturais) – Universidade Federal de Sergipe, Itabaiana, 2022**

Teixeira, Géssica Tuani. Perfil clinicopatológico do câncer de mama em mulheres ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos na região Sudoeste do Paraná. 2021. **Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, 2021.**

Wroblewski, Mariana Lima et al. Relação entre a exposição aos agrotóxicos e o câncer de mama: Uma revisão de literatura. **Revista GepesVida**, v. 10, n. 23, 2024.

Zanchi, Mariane Magalhães et al. Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos como fator de risco para depressão: avaliação de parâmetros inflamatórios, bioquímicos e oxidativos. 2023.

**Palavras – chave:** Agrotóxicos, biomarcadores, câncer, depressão, ansiedade

**Financiamento:** Fundação Araucária

**Número de registro do sistema prisma:** PES- 2023-010