

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:  
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

Carolina Ferreira Santos

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E  
DOENÇA DE PARKINSON – UM ESTUDO ECOLÓGICO**

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:  
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

## **ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E DOENÇA DE PARKINSON – UM ESTUDO ECOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Terapêutica.

Orientador: Prof<sup>o</sup> Artur Francisco Schumacher Schuh

Porto Alegre

2021

## AGRADECIMENTOS:

Ao finalizar essa etapa da minha vida acadêmica, impossível não mencionar o quanto sou imensamente grata a minha família, e que sem eles, eu nunca teria chegado até aqui. Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelo amor e carinho diários e pelo acolhimento de sempre. Eu amo vocês incondicionalmente e tenho plena consciência do quanto sou privilegiada por ter vocês na minha vida. Obrigada por tudo, muito obrigada por tanto. Aos meus irmãos, entre tapas e beijos, sei que vocês estarão sempre torcendo por mim e eu, por vocês. Amor de irmão não se explica, se vive, e eu amo viver com vocês e tudo que eu faço na vida é sempre pensando em dar o melhor exemplo que posso pra vocês.

Aos meus tios, aos meus avós e aos meus primos, me faltam palavras pra expressar o quanto eu amo fazer parte da nossa família e quanto vocês me inspiram diariamente a ser cada dia melhor. Não posso aqui deixar de fazer um agradecimento especial ao meu vô Hercílio, que sempre nos incentivou a estudar, que sempre se orgulhou por cada conquista nossa e, com certeza, de algum lugar me mandou forças pra que eu concluísse essa etapa que foi bem mais longa do que eu esperava. Muito obrigada, vô, te amo infinitamente e sigo daqui tentando seguir teus exemplos e fazer meu melhor. Primos, a cada um que leu essa dissertação inúmeras vezes, a cada um que me lembrou dos milhares de quilômetros rodados todas as vezes que pensei em desistir, a cada um que me incentivou incansavelmente, saibam que vocês são essenciais na minha vida e, saber que vocês vão sempre estar aí por mim faz toda a diferença do mundo.

Aos meus amigos, vocês são os melhores presentes que ganhei na vida. Desde os que cruzaram meu caminho por sorte do destino, os biscoitinhos, aos da UFRGS (que foram quase minha família pelos longos anos de faculdade), as minhas mais recentes e já tão caras amigas da residência e a minha chefe e amiga Tabitha, nada que eu diga aqui vai expressar o quanto vocês foram essenciais pra que eu atingisse esse objetivo. Mesmo os que não estão tão presentes, todos, sem exceção, fazem meus dias muito mais felizes. Saber que tenho vocês, faz toda diferença e não há nada do mundo que eu preze mais que meus amigos. Vocês são os melhores do mundo. Cabe aqui, um

agradecimento especial as minhas amigas e colegas de mestrado, Dai e Chris, sem vocês, com certeza eu não estaria aqui. Muito muito obrigada! Além disso, impossível não nomear também, minhas amigas e colegas da Farmácia Municipal de Mostardas, Lili, Leti e Ana, obrigada por todo apoio, por compreenderem minhas ausências, por me cobrirem sempre que precisei me ausentar e por nunca terem reclamado da sobrecarga de trabalho que minha ausência causava. Sem o apoio de vocês, eu não teria nem iniciado essa caminhada.

Ao meu orientador, obrigada pelos ensinamentos, pelo apoio e pela parceria. Mas, agradeço também, pela paciência incansável, pela compreensão e, principalmente, por não ter desistido de mim. Minha admiração por ti é imensa! Muito obrigada! Ao meu colega Andrei, obrigada por estar sempre disponível para me ajudar, independente de dia e horário. A todos professores e funcionários da UFRGS e do PPG que cruzaram meu caminho durante essa caminhada, minha gratidão.

Finalizo meus agradecimentos com o desejo de que esse trabalho possa auxiliar muitos outros. E que, todos os aprendizados aqui adquiridos sejam usados por mim para auxiliar cada dia mais usuários e que eu siga sendo uma profissional incansável na intenção de estudar cada vez mais para auxiliar meus pacientes sempre que possível.

## RESUMO

A doença de Parkinson é a segunda mais prevalente dentre as doenças neurodegenerativas. Estima-se que cerca de cinco milhões de pessoas no mundo são afetadas por essa condição, e que, até 2040 o número de casos chegue a doze milhões. A literatura acumula evidências sobre uma correlação positiva entre a exposição a agrotóxicos e a doença de Parkinson e, como o Brasil é um dos países que mais utiliza esses produtos, o estudo dessa associação em nosso país é de fundamental importância. Neste projeto, realizamos um estudo epidemiológico analítico do tipo ecológico, em que a área estudada foi o estado do Rio Grande do Sul e a unidade de observação foi cada município. Assim, para cada município, foram levantados dados sociodemográficos conforme o Censo Demográfico do IBGE de 2010 e de comercialização dos principais agrotóxicos comumente associados com a DP (2,4 D, paraquat, acefato, glifosato e mancozebe) nos anos de 2018 e 2019, os quais foram fornecidos pela Secretaria de Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento Rural do Rio Grande do Sul. Tais variáveis foram comparadas com a prevalência aproximada da DP nos municípios do estado, sendo esta variável estimada através da dispensação de medicamentos antiparkinsonianos do componente especial da assistência farmacêutica, dados fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul como variável de aproximação. Nosso estudo demonstrou correlações significativas entre DP e todos os pesticidas avaliados. Em consonância com esses resultados, também obtivemos mapas coropléticos que mostram as regiões com maior prevalência de DP e maior consumo de agrotóxicos como áreas em sobreposição. Os resultados gerados por esse projeto poderão qualificar o debate sobre a formulação de políticas públicas em nosso país, com o potencial de maior controle no uso de agrotóxicos, diminuição da prevalência da doença de Parkinson e dos custos relacionados à saúde e à perda de capacidade produtiva.

**Palavras-chave:** Parkinson, agrotóxicos, saúde pública

## **ABSTRACT**

Parkinson's disease is the second most prevalent among neurodegenerative diseases. It is estimated that around five million people worldwide are affected by this condition, and that by 2040 the number of cases will reach twelve million. The literature accumulates evidence on a positive correlation between exposure to pesticides and Parkinson's disease. Brazil is one of the countries that most use these products, so the study of this association in our country is of fundamental importance. In this project, we carried out an analytical epidemiological ecological study, in which the studied area was the state of Rio Grande do Sul and the observation unit was each one of the 497 municipalities. For each municipality, sociodemographic data were collected according to the National Demographic Census (IBGE, 2010) and the sales data of the main pesticides commonly associated with PD in the years 2018 and 2019 (2.4 D, paraquat, acephate, glyphosate and mancozebe) were provided by the Secretaria de Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento Rural do Rio Grande do Sul. These variables were compared with a proxy variable for the prevalence of PD in each municipality, which was evaluated by the dispensation of antiparkinsonian drugs (special component of pharmaceutical assistance), provided by the Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul. Our study demonstrated significant correlations between PD and all of the evaluated pesticides. In line with these results, we also obtained choropletic maps that show the overlap in the regions with the highest prevalence of PD and the highest consumption of pesticides. The results obtained in this project may qualify the debate on the formulation of public policies in our country, with the potential for better control over the use of pesticides, decreased prevalence of PD and health-associated costs and loss of productive capacity.

Keyword: Parkinson, pesticides, public health

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
1.1 Revisão de literatura .....	11
1.1.1 Doença de Parkinson (DP) .....	11
1.1.2 Agrotóxicos .....	13
2 OBJETIVO .....	16
2.1 Objetivo geral .....	16
2.2 Objetivos específicos .....	17
3 ARTIGO CIENTÍFICO .....	18
4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....	31
REFERÊNCIAS .....	34

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS:

DP Doença de Parkinson

SNCA Alfa-sinucleína

LRRK2 Cinase de Repetição Rica em Leucina 2 (do inglês *Leucine-rich Repeat Kinase 2*)

PARK Parkina

PINK1 Cinase 1 Induzida por Fosfatase Homóloga a Tensina (do inglês *PTEN-Induced Putative Kinase 1*)

MPTP 1-Metil-4-Fenil-1,2, 3,6-Tetra-Hidropiridina

DDT Dicloro-Difenil-Tricloroetano

2,4 - D Ácido 2,4-diclorofenoxiacético

EPI Equipamento de Proteção Individual

REMUME Relação Municipal de Medicamentos

SUS Sistema Único de Saúde

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: *Scatter plots with tendency lines for calculated PD prevalence and studied pesticides (a) 2,4D (b) acephate (c) glyphosate (d) mancozeb (e) paraquat..... 24*

Figura 2: *Choropleth maps for PD prevalence and total pesticide sells..... 25*

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1: *Mean and standard deviations of sales of studied pesticides (2,4-D, acephate, glyphosate, mancozeb and paraquat) in 2018 and 2019 in quilograms.....* 21

Tabela 2: *Correlations between estimated PD prevalence and demographic variables.* 22

Tabela 3: *Correlations between estimated PD prevalence and studied pesticides 2,4-D, acephate, glyphosate, mancozeb and paraquat.....* 23

## 1. INTRODUÇÃO

Com a estimativa de envelhecimento populacional para as próximas décadas em nosso país, as doenças neurodegenerativas, que usualmente acometem indivíduos a partir da sexta década de vida, sofrerão um incremento significativo em sua incidência e prevalência, determinando novos cenários para a saúde pública e um desafio crescente para a medicina. Entre essas afecções, a doença de Parkinson é a segunda mais frequente (CARVALHO & RODRÍGUEZ-WONG, 2008; FREIRE; KOIFMAN, 2012; HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). O estudo de seus mecanismos fisiopatológicos e estratégias de diagnóstico e tratamento tornam-se temas cada vez mais relevantes para a sociedade. A literatura acumula evidências sobre a exposição à agrotóxicos e a doença de Parkinson e, como o Brasil é um dos países que mais utiliza esses produtos, o estudo dessa associação em nosso país é de fundamental importância (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). Os resultados gerados por esse projeto poderão qualificar o debate sobre a formulação de políticas públicas em nosso país, com o potencial de maior controle no uso de agrotóxicos, diminuição da prevalência da doença de Parkinson e dos custos relacionados à saúde e à perda de capacidade produtiva. Ainda, a avaliação dos agrotóxicos predominantemente utilizados nos municípios com maior frequência de doença de Parkinson poderá levantar hipóteses sobre a fisiopatologia da forma esporádica da doença, com o potencial de novas abordagens terapêuticas.

### 1.1: Revisão da literatura:

#### 1.1.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) está entre as três doenças neurodegenerativas com maior prevalência no mundo, afetando 1 a 2% da população global (DE LAU; BRETELER, 2006). A população acima de 65 anos é a mais comumente acometida pela doença, e quando analisada a incidência de DP para todas as idades, vê-se que a prevalência varia entre 1,5 e 22 por 100.000 pessoas/ano (FREIRE; KOIFMAN, 2012; HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). Com o passar dos anos esses números vêm

umentando de forma alarmante e a doença de Parkinson já é vista como um problema de saúde pública no mundo (AYTON et al., 2018).

A etiologia da doença de Parkinson ainda não é totalmente conhecida. Sabe-se que é uma doença multifatorial e que fatores genéticos e ambientais podem ser associados a esta doença (MARRAS; CANNING; GOLDMAN, 2019; YAN et al., 2018). Embora a doença de Parkinson seja de conhecimento da humanidade há vários anos, levanta-se a hipótese de que a introdução de agrotóxicos tenha aumentado de forma considerável a incidência de DP (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008).

A fisiopatologia da doença de Parkinson é caracterizada principalmente pela degeneração de células dopaminérgicas na substância negra *pars compacta* e consequente redução deste neurotransmissor nos núcleos da base. Outras características como aparecimento de corpos de Lewy formados por agregados proteicos, especialmente de alfa-sinucleína, também são observadas (SÁNCHEZ-SANTED; COLOMINA; HERRERO HERNÁNDEZ, 2016, ARMSTRONG; OKUN, 2020). Entre os mecanismos celulares envolvidos estão: disfunção mitocondrial, aumento do estresse oxidativo, distúrbios na homeostase do cálcio, estresse do retículo endoplasmático (HEUSINKVELD; VAN DEN BERG; WESTERINK, 2014). A grande maioria dos casos de DP são tidos como idiopáticos, no entanto 10 a 30% dos casos são associados ao histórico familiar dos pacientes; genes como *SNCA*, *LRRK2*, *PARK*, *PINK1* estão sendo associados à DP familiar (BALTAZAR et al., 2014; SÁNCHEZ-SANTED, F.; COLOMINA, M. T.; HERRERO HERNÁNDEZ, E., 2016). Diversos estudos apontam para uma interação entre fatores ambientais e predisposição genética (BALTAZAR et al., 2014).

A população mais afetada são indivíduos acima de 65 anos e ocorre uma piora progressiva com o passar dos anos; o envelhecimento prejudica significativamente a função mitocondrial e aumenta o estresse oxidativo. Considerando que agrotóxicos estão envolvidos em mecanismos de estresse oxidativo, estes podem apresentar um papel importante no desenvolvimento e progressão da DP (BASTÍAS-CANDIA; ZOLEZZI; INESTROSA, 2019). Apesar das características clínicas e patológicas dessa doença

estarem relativamente claras, as causas e os mecanismos da morte dos neurônios dopaminérgicos ainda são desconhecidos. A hipótese de que a causa possa estar relacionada a agregação de alfa-sinucleína, disfunção do sistema proteossômico e lisossômico e atividade mitocondrial reduzida. Além desses, eventos como excitotoxicidade e inflamação também favorecem a progressão da degeneração neuronal (MORETTO; COLOSIO, 2013).

O tratamento para sintomas motores de DP tem como base, em sua maioria, fármacos com ação dopaminérgica, sendo exemplo desses levodopa, pramipexol, rasagilina, selegilina, entacapone. Tais medicações são fornecidas pela rede pública através do Programa Farmácia Popular do Brasil, das farmácias municipais e do elenco especializado dos estados, respeitando a particularidade de cada lista.

#### 1.1.2 Agrotóxicos

Agrotóxicos são substâncias liberadas intencionalmente no ambiente com o objetivo de controle e/ou eliminação de pragas. Eles podem ser classificados como inseticidas, herbicidas, fungicidas, entre outros, e apresentam variadas estruturas químicas (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). Avaliou-se que, dentre os agrotóxicos, inseticidas e herbicidas são os mais comumente relacionados à DP (MORETTO; COLOSIO, 2013).

Em 1978, Davis KL e colaboradores levantaram pela primeira vez a possibilidade de a exposição a agrotóxicos, que vem crescendo nos últimos 50 anos, estar relacionada com o desenvolvimento de DP, tornando-se um problema de saúde pública (YAN et al., 2018). Preocupa o fato de que o uso de agrotóxicos frequentemente é combinado com outros produtos químicos, ou mesmo, em áreas de produção vizinhas, as aplicações se somam. Isso pode levar a efeitos sinérgicos entre os diversos compostos químicos (BASTÍAS-CANDIA; ZOLEZZI; INESTROSA, 2019).

Ao longo das últimas décadas, estudos epidemiológicos e toxicológicos vêm demonstrando que a exposição a agrotóxicos ao longo da vida é um fator de risco para

o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (YAN et al., 2018). Diversos estudos ao redor do mundo têm demonstrado que existe uma associação entre a prevalência da Doença de Parkinson e a exposição a agrotóxicos (AYTON et al., 2018; DJALDETTI et al., 2018; POUCHIEU et al., 2018). Um estudo sobre o uso ocupacional de agrotóxicos, verificou que indivíduos expostos a agrotóxicos no local de trabalho tinham o risco de desenvolver DP aumentado entre 46 e 68% (NARAYAN et al., 2017). Além disso, após usuários de drogas intravenosas injetarem acidentalmente droga contaminada com MPTP (1-metil-4-fenil-1,2, 3,6-tetra-hidropiridina), substância estruturalmente semelhante ao agrotóxico paraquat, apresentaram quadro agudo de Parkinsonismo. A partir de então, a hipótese de que fatores ambientais desempenham importante papel na etiologia da DP ganhou força (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008).

Os agrotóxicos podem ser classificados de acordo com diferentes características, como por exemplo, grupo químico, grau de toxicidade e mecanismo de ação. A grande maioria dos agrotóxicos aumenta os níveis de espécies reativas de oxigênio, induzem alterações mitocondriais, entre outros mecanismos que favorecem o desenvolvimento de DP (BASTÍAS-CANDIA; ZOLEZZI; INESTROSA, 2019). Além disso, agrotóxicos são conhecidos por agirem como neurotoxinas, assim, a exposição crônica pode induzir a perda de neurônios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2013; YAN et al., 2018). Agrotóxicos têm sido vistos como promotores ou aceleradores de DP, ou seja, isoladamente eles não causam a doença, no entanto, a exposição pode acelerar o processo de degeneração, assim, eles aumentam a probabilidade de morte dopaminérgica e aumentam o risco de atingir o limiar fisiopatológico em que os sintomas de DP se tornam visíveis (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008).

Hipóteses sobre a ação dos agrotóxicos no organismo que tenham como consequência o favorecimento da doença de Parkinson vem sendo estudadas e alguns dos mecanismos já estão sendo elucidados. Os organofosforados, carbamatos, organoclorados interferem na neurotransmissão colinérgica mediada por canais iônicos, perturbando a homeostase de cálcio e causando perturbação da função do retículo endoplasmático (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2013). A exposição ao paraquat causa disfunção mitocondrial e estresse do retículo endoplasmático em células dopaminérgicas

da substância nigra pars compacta (HEUSINKVELD; VAN DEN BERG; WESTERINK, 2014). A exposição de roedores ao agrotóxico rotenona age causando o desacoplamento do complexo I de fosforilação, resultando na degeneração da via nigra (HEUSINKVELD; VAN DEN BERG; WESTERINK, 2014). Já a exposição aguda ao DDT, agrotóxico da classe dos organoclorados, impede a ativação dos canais de sódio, e causa problemas motores, inquietação, hipersensibilidade a estímulos externos, e ainda, desenvolvimento de tremores finos que vão progredindo ao longo do tempo. O DDT ainda possui como agravante o fato de possuir um tempo de meia vida de aproximadamente 30 anos, ou seja, há acúmulo deste composto no meio ambiente (COSTA, 2015; ROSSI et al., 2017)

É visto também que o uso de agrotóxicos é um fator de risco não homogêneo para o desenvolvimento da doença de Parkinson. Fatores como, quantidade da substância, tempo de exposição e o tipo de substância, além de diferenças individuais ligadas aos fatores genéticos que estão relacionados com o metabolismo de agrotóxicos, como função mitocondrial, regulação do estresse oxidativo, e, mutações específicas em genes diretamente envolvidos na DP (Djaldeiti et al., 2018). Outras evidências apontam que a exposição do feto durante a gestação a alguns fatores ambientais interfere na regulação da expressão gênica a longo prazo. Então, mudanças epigenéticas precoces, como aberrações na metilação do DNA e modificação discreta na funcionalidade de histonas, começam a ser observadas em distúrbios neurodegenerativos (FREIRE; KOIFMAN, 2012)

Estudos epidemiológicos apontam que a prevalência da DP é maior em áreas de produção agrícola. A exposição a agrotóxicos e herbicidas aumenta de 3 a 4 vezes a incidência de DP (BASTÍAS-CANDIA; ZOLEZZI; INESTROSA, 2019). Em uma análise transversal que explorou associações entre prevalência de DP e uso de agrotóxicos de acordo com o tipo de cultura tratada, o tempo de exposição e alguns componentes ativos se verificou uma maior prevalência de DP em indivíduos que já haviam trabalhado em fazendas, e quando avaliado por cultura, viu-se que, exceto na cultura do tabaco, todas as outras estão associadas com o aumento de DP (POUCHIEU et al., 2018).

Eriguchi e colaboradores descrevem um relato de caso onde um paciente de 38 anos desenvolveu parkinsonismo 4 anos após a ingestão de dose subletal de glifosato numa tentativa de suicídio (ERIGUCHI et al., 2019). Outro estudo observou que exposição de 5 e 10 anos a agrotóxicos esteve associado a um aumento de risco de desenvolvimento de Parkinson de 5% e 11%, respectivamente. Viu-se ainda que o tempo de exposição é proporcional ao risco de desenvolvimento da doença (YAN et al., 2018).

Numa breve análise da linha do tempo, temos: no ano de 1983, Langston e colaboradores publicaram um estudo onde 4 usuários de MTPT (1-Metil-4-fenil-1, 2,5,6-tetrahidropiridina), comercializado na época como “heroína sintética”, uma semana após o uso da substância, apresentaram sintomas de parkinsonismo (LANGSTON et al., 1983). Em 1987 um estudo ecológico realizado no Canadá relatou que áreas agrícolas apresentavam maior incidência de DP do que áreas urbanas; nos anos 90 diversos estudos caso-controle observaram que existe uma associação positiva entre o risco de DP e exposição ao agrotóxico; em 2000, na Califórnia, um aumento do índice de mortalidade por DP foi percebido em municípios que faziam uso de agrotóxicos e, nesse mesmo ano, foi publicado uma meta análise que avaliou 19 estudos e encontrou na grande maioria um risco consistentemente aumentado de desenvolvimento de DP em indivíduos expostos a agrotóxicos; no ano de 2006 uma nova revisão de evidências epidemiológicas também concluiu que existe correlação entre DP e agrotóxicos; em 2008 viu-se que a exposição a agrotóxicos organoclorados e organofosforados dobraram o índice de DP (FREIRE; KOIFMAN, 2012).

## 2. OBJETIVOS:

### 2.1 Objetivo geral:

Explorar a associação entre uma variável de proximidade para prevalência de doença de Parkinson e variáveis relacionadas ao uso de agrotóxicos nos municípios do estado do RS.

### 2.2: Objetivos específicos:

1. Determinar a associação entre o número de estabelecimentos rurais que usam agrotóxico e a dispensação de medicamentos antiparkinsonianos do elenco especializado do estado do Rio Grande do Sul;
2. Verificar a correlação entre dispensação de medicamentos antiparkinsonianos e dados sociodemográficos;

### 3. ARTIGO CIENTÍFICO:

**Title: Parkinson's disease and pesticide exposure in Brazil: an ecological study**

#### **ABSTRACT**

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disorder. Around five million people worldwide are estimated to be affected by this condition nowadays; by the year 2040 the number of cases can reach twelve million. The literature accumulates evidence on a positive correlation between PD and pesticide exposure, which can be a significant risk factor. Brazil is one of the countries that most use these products, so the study of this association in this country is of fundamental importance. We carried out an ecological study, in which the area studied was the southernmost state of Brazil, Rio Grande do Sul, and the observational unit was each one of the 497 municipalities. For each region, sociodemographic data were collected according to the 2010 National Demographic Census and the sales of the main pesticides in the years 2018 and 2019, provided by the equivalent of the State Department of Agriculture. These variables were compared with a proxy variable for the prevalence of PD in each municipality, which was evaluated by the dispensation of antiparkinsonian drugs, provided by the equivalent of the State Department of Health. Our study results in positive correlations between PD prevalence and the sales of 2,4-D, acephate, glyphosate, mancozeb and paraquat. Choroplethic maps show an overlap of the regions with the highest prevalence of PD and the highest use of pesticides. We also found a correlation between PD prevalence and the percentage of the rural population. Our results provide insights into PD risk factors in Brazil and can qualify the public debate about pesticide use.

**Keywords:** Parkinson's disease, pesticides, public health.

## INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) affects around 1 to 2% of the world population and it seems to be higher in Latin America compared to other global regions (PRINGSHEIM et al., 2014). In Brazil, a population-based study estimated a prevalence of 3.3% of PD among people older than 60 years (BARBOSA et al., 2006). The health and economic impact of diseases associated with aging, as PD, is critical in a developing country like Brazil, with a public funding universal health system and a massive deficit in the pension system. The incidence of PD seems to be increasing, and, although aging is the most important risk factor, other influences are being considered (FREIRE; KOIFMAN, 2012; HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). There is strong evidence that environmental factors play an important role in PD etiology, like pesticide exposure, prior head trauma, agricultural occupation, rural living, beta-blocker use and well water drinking were associated with increased risk (NANDIPATI; LITVAN, 2016; KOREN et al., 2019). On the other hand, tobacco smoking, caffeine drinking, NSAID use, calcium channel blocker use and alcohol consumption were associated with decreased risk (Kalia; Lang, 2015).

The hypothesis that the increase in pesticide use is associated with the increase in PD is gathering more evidence (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008). Exposure to pesticides occurs in several ways, including food residues, contaminated water, and, most importantly, occupational exposure of rural workers and workers of pesticide industries (NANDIPATI; LITVAN, 2016). Most pesticides act by increasing the levels of reactive oxygen species, inducing mitochondrial change. Also, pesticide chronic exposure can induce the loss of dopaminergic neurons in the *substantia nigra pars compacta*, thus favoring the onset of PD (BASTÍAS-CANDIA; ZOLEZZI; INESTROSA, 2019; MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2013; YAN et al., 2018). Its impact on PD can be significant, especially in a country with a high consumption of pesticides, like Brazil.

The main goal of this study was to evaluate the possible association between pesticide exposure and increase in PD prevalence in all municipalities of Rio Grande do Sul, Brazil, by comparing different databases of sociodemographic and pesticide use parameters.

## METHODOLOGY

### Databases

Sociodemographic data (total population, age, per capita income, percentage of the rural population, percentage of the elderly population, and HDI [Human Development Index]) were obtained from the Brazilian National Census of 2010 and data of PD-associated pesticide sales (2,4 D, paraquat, acephate, mancozeb and glyphosate) in the years 2018-2019 were provided by the equivalent of the Department of Agriculture of the State of Rio Grande do Sul. Data on antiparkinsonian drugs dispensation in the year 2019 were obtained from the equivalent of the Department of Health of the State of Rio Grande do Sul. These variables were obtained from all the 497 municipalities of the state. Part of the data was gathered from public databases and some of them were retrieved under a specific Brazilian legislation ("Right to Information Law"). This project was approved by the Ethics and Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre #3297838

### Statistical Analysis

The dependent variable was the dispensation of antiparkinsonian drugs divided by the population of each municipality, which was assumed as a proxy for PD prevalence. Sociodemographic and pesticide sales were the independent predictors. The normality of the variables was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. Linear correlations between variables were calculated using Pearson's correlation coefficient ( $r$ ), in the case of normally distributed data, and Spearman's rank correlation coefficient ( $\rho$ ), for the non-normally distributed data. These analyzes were performed using IBM SPSS software<sup>®</sup> version 25.

Geospatial distributions of PD prevalence and pesticides sales in the municipalities were demonstrated in choroplasthic maps, generated by the packages 'spdep', 'sf' and 'tmap' in the R software (version 4.0.3). The political-administrative map of the state was obtained from IBGE. Finally, the spatial autocorrelations of the variables were

calculated using Moran's I, and their significance was tested using the Monte Carlo method with 10,000 iterations. For all analyzes, significance was defined when the p-value was less than 5% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTS

The mean sales of the studied pesticides in the 2018-2019 biennium is displayed in Table 1. Studied pesticides comprised 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (or 2,4-D), Acephate, Glyphosate, Mancozeb and Paraquat, selected by associations with PD shown in previous works. Glyphosate and mancozeb showed the highest total amounts sold, whereas most of them show large variability among cities.

**Table 1:** Mean and standard deviations of sales of studied pesticides (2,4-D, acephate, glyphosate, mancozeb and paraquat) in 2018 and 2019 in quilograms.

	2018		2019	
	Mean	SD	Mean	SD
2,4-D	12384,4	25137,6	12612,9	24523,7
Acephate	7038,2	16276,9	5587,6	13700,4
Glyphosate	19102,2	33473,3	19350,0	33376,5
Mancozeb	18489,1	44155,6	20688,6	43820,2
Paraquat	1289,2	2220,1	2488,4	4480,7

The Kolmogorov-Smirnov test for the PD prevalence variable pointed to a non-normal distribution (statistic = 0.171;  $p = 0.000$ ). Therefore, the non-parametric test of

Spearman's  $\rho$  was used to test the correlations of the other variables with the prevalence of PD. To analyze consistency of the calculated PD prevalence, Table 2 presents its correlations with the following demographic variables, knowingly associated with PD as shown in previous studies: population, rural population, per capita income, elderly population and Municipal Human Development Index (MHDI). All of them showed significant positive correlations, except for total population, that showed a negative correlation.

**Table 2:** Correlations between estimated PD prevalence and demographic variables. Significance \* < 0,05; \*\* < 0,01.

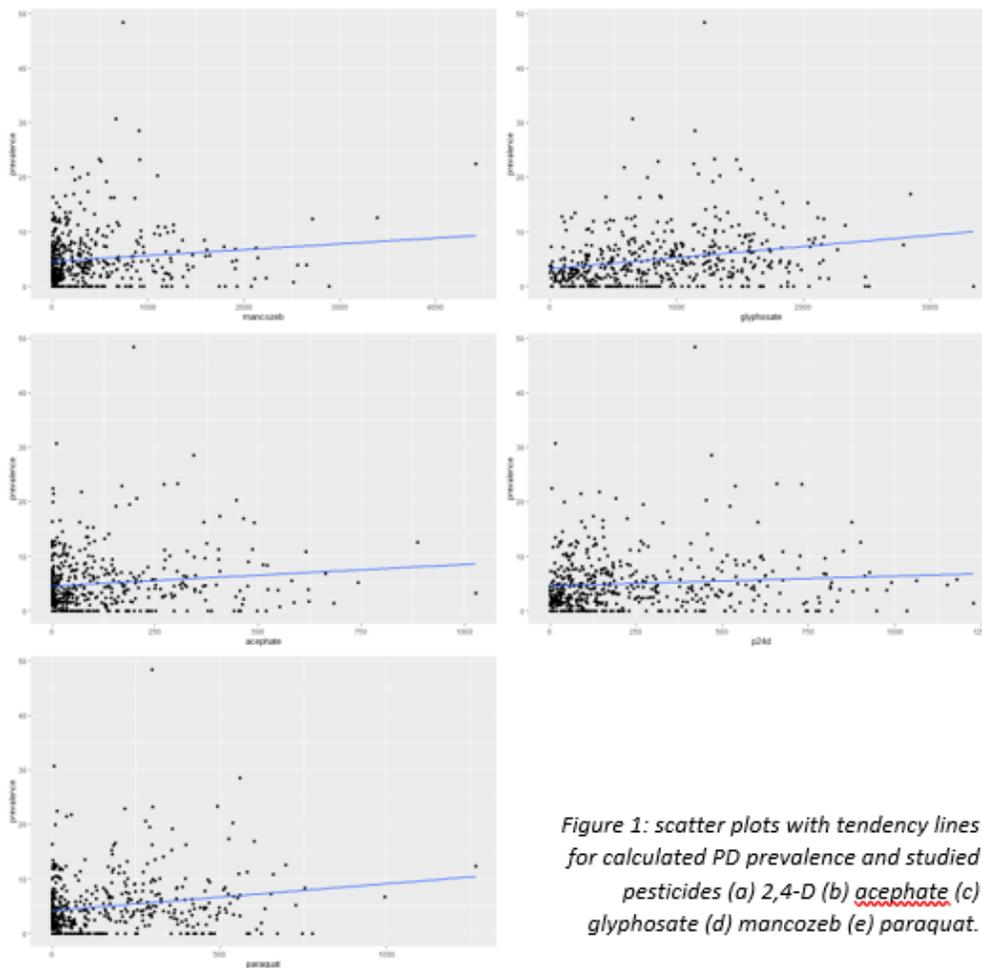
	Units	Spearman's rho	p	Signif.
Population	habitants	-0,178	0,000	**
Rural population	%	0,123	0,006	**
Income, per capita	%	0,245	0,000	**
Elderly population	%	0,241	0,000	**
MHDI	-	0,235	0,000	**

In table 3 are shown the associations between the calculated PD prevalence and the studied pesticides. Significant correlations were found in all studied pesticides, namely 2,4-D ( $\rho = 0,124$ ,  $p = 0,003$ ), acephate ( $\rho = 0,115$ ,  $p = 0,005$ ), glyphosate ( $\rho = 0,289$ ,

$p = 0,000$ ), mancozeb ( $\rho = 0,133$ ,  $p = 0,002$ ) and paraquat ( $\rho = 0,199$ ,  $p = 0,005$ ). Figure 1 presents the scatter plots for such associations.

**Table 3:** Correlations between estimated PD prevalence and studied pesticides 2,4-D, acephate, glyphosate, mancozeb and paraquat. Significance \* < 0,05; \*\* < 0,01.

	Spearman's rho	P	Signif.
2,4-D	0,124	0,003	**
Acephate	0,115	0,005	**
Glyphosate	0,289	0,000	**
Mancozeb	0,133	0,002	**
Paraquat	0,199	0,000	**



*Figure 1: scatter plots with tendency lines for calculated PD prevalence and studied pesticides (a) 2,4-D (b) acephate (c) glyphosate (d) mancozeb (e) paraquat.*

For the spatial analysis, Figure 2 presents choroplethic maps for both the PD prevalence and the total sum of all studied pesticides sales per city in the state of RS. Not only the distributions are grouped in specific regions, but when comparing both maps, these regions overlap. Also, Moran's I with Monte-Carlo method for significance testing for both prevalence ( $I = 0,1625$ ,  $p = 0,000$ ) and total pesticide sale ( $I = 0,7631$ ,  $p = 0,000$ ) showed positive autocorrelations, endorsing that the variables do not follow random geospatial distributions, but are rather grouped in clusters.

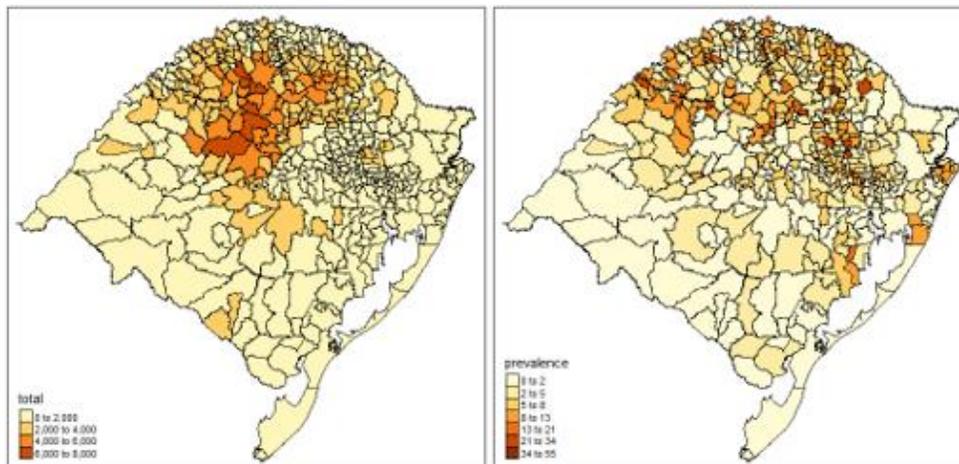


Figure 2: Choropleth maps for PD prevalence and total pesticide sells.

## DISCUSSION

We carried out an ecological study in which the municipalities of the state of Rio Grande do Sul were the observational units. Our results demonstrate a positive correlation between all the pesticides evaluated and the prevalence of PD by an approximation variable. In the choropleth maps, we can also observe that the regions with the highest prevalence of PD overlap to the regions with the highest consumption of pesticides.

Agriculture is one of the most important economic activities in Brazil, and the country is the exporter leader of many agricultural goods in the world. At the same time, it is the biggest consumer of pesticides in the world, and out of the 50th most used agrochemicals in the country, 22 are forbidden in European Union (CARNEIRO et al., 2015; INCA, 2015). A third of the daily food consumed in Brazil is contaminated by pesticides (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015). Nowadays, the Brazilian Congress is discussing a law to loosen the regulation for the use of pesticides (PROJETO DE LEI 6299/02; PROJETO DE LEI 3.200/2015).

The association between PD development and exposure to pesticides has already been established by several studies worldwide (AYTON et al., 2019). Prolonged exposure to pesticides is proposed as a risk factor for the development of

neurodegenerative diseases (YAN et al., 2018). Narayan and colleagues showed that individuals exposed to pesticides increase their risk of developing PD by 46% to 68% throughout their lives (NARAYAN et al., 2017). Thus, pesticides have been seen as promoters or accelerators of PD. They are not sufficient to cause the disease, but exposed individuals can have their degeneration processes accelerated and reach more quickly the pathophysiological threshold at which PD symptoms become evident (HATCHER; PENNELL; MILLER, 2008).

Among the most used pesticides are paraquat, 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid), mancozeb, acephate and glyphosate. Paraquat acts by inducing dopaminergic neurodegeneration due to the increase of reactive oxygen species (YAN et al., 2018). Glyphosate is a pesticide that had its consumption increased for cultivation of transgenic soybeans. After its metabolism, one of its products, glyoxylate, inactivates proteins by glycation, a process that has been related to DP development (SAMSEL; SENEFF, 2015). 2,4-D also has its mechanism of action associated with impairments on dopaminergic neurons, leading to an important neurodegenerative process (TANNER et al., 2009). Mancozeb, similarly to paraquat, induces degeneration of dopaminergic neurons. Moreover, formulations of these substances generally contain zinc and manganese, thus they also contribute to the formation of free radicals, resulting in mitochondrial inhibition (HARRISON BRODY et al., 2013). Acephate, characterized as an organophosphate, acts mainly by causing oxidative stress and inhibition of acetylcholinesterase (WANG et al., 2014).

The incorrect use and, especially, the non-use of PPE (personal protective equipment), are an important issue in pesticide exposure. The low level of education of rural workers leads to difficulties in understanding the safety guidelines contained on product labels, and in instructions on how to use PPE. The incorrect use of these equipment results in partial or total ineffectiveness of them, and, also, the surveillance of rural establishments is flawed, thus favoring the misuse probably by the lack of knowledge about the importance of the proper use of PPE (TANGAMORNSUKSAN et al., 2019; VASCONCELLOS et al., 2020). Given such evidence, an alternative for reducing harm to workers exposed to pesticides would be to reinforce the inspection

and suggest continuing education programs for these workers to highlight the importance and risks of inappropriate use of PPE.

Our results also demonstrated a positive correlation between the prevalence of PD and the population over 60 years, which is expected, since age is the principal risk factor for PD (FREIRE; KOIFMAN, 2012). The positive correlation between PD prevalence and rural population reinforces our hypothesis that rurality, and more specifically pesticide exposure, is a risk factor for the disease. Ayton and colleagues, in an ecological study, demonstrated that the increase in the PD prevalence was associated with the production of vegetables. Besides that, other studies have already shown a positive correlation between rural life and PD (AYTON et al, 2018; PEZZOLI; CEREDA, 2013). The total number of inhabitants per municipalities presented a negative correlation with PD prevalence. One of the hypotheses for the negative correlation observed would be the fact that cities with a lower number of inhabitants have an economy based on agricultural production. A 2013 study conducted by EMBRAPA (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária) about the geographical concentration of family farming in Brazil presented a list of municipalities with the highest density of rural family establishments in 2006. The list considered cities with less than 15 thousand inhabitants (CHARLOTTE et al., 2013).

The main limitation of this study is the fact that the data on the demands of antiparkinsonians in the state of Rio Grande do Sul relate only to the drugs that make up the specialized list (dopamine agonists other levodopa and enzyme inhibitors). However, most of the patients do not buy directly their medications, especially those included in the specialized list, because of their high cost. Thus, the next steps of this research are the survey of demand data for levodopa + benzerazide with pharmaceutical companies.

The results obtained in this work, with emphasis on the positive correlation among exposure to 2,4-D, glyphosate, acephate, mancozeb and paraquat and the occurrence of PD, reinforce the risks of occupational exposure to pesticides. By this, it is possible to qualify the debate on public policy formulation in Brazil, improving the control over the use of pesticides and the correct use of personal protective equipment.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. Programa De Análise De Resíduos De Agrotóxicos Em Alimentos. **Pesticidas: R. Ecotoxicol. Meio Amb.**, [s. l.], 2015.

AYTON, D. et al. Parkinson's disease prevalence and the association with rurality and agricultural determinants. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], 2019.

BALTAZAR, M. T. et al. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach. **Toxicology Letters**, [s. l.], 2014.

BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). **Movement Disorders**, [s. l.], 2006.

BASTÍAS-CANDIA, S.; ZOLEZZI, J. M.; INESTROSA, N. C. Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], 2019.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 3200, de 06 de outubro de 2015. Revoga as Leis nº 7.802, de 1989 e 9.974, de 2000. Dispõe sobre a Política Nacional de Defensivos Fitossanitários e de Produtos de Controle Ambiental, seus Componentes e Afins, bem como 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 defensivos fitossanitários e de produtos de controle ambiental, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados, 2015. Disponível em:

<https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=1996620>. Acesso em: 29 mar. 2021.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 6299, de 13 de março de 2002. Altera os artigos 3º e 9º da Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, 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. Brasília: Câmara dos Deputados, 2002. Disponível em:

<https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=46249>.

Acesso em: 29 mar. 2021.

CARNEIRO, F. F. et al. - Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde. In: **Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte.** [s.l: s.n.], 2015

CHARLOTTE, E. et al. Documentos 155 Concentração Geográfica da Agricultura Familiar No Brasil. [s. l.], 2013. Disponível em: <[www.cnpms.embrapa.br](http://www.cnpms.embrapa.br)>. Acesso em: 21 mar. 2021.

FREIRE, C.; KOIFMAN, S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: Epidemiological evidence of association. **NeuroToxicology**, [s. l.], 2012.

HARRISON BRODY, A. et al. Mancozeb-induced behavioral deficits precede structural neural degeneration. **NeuroToxicology**, [s. l.], 2013.

HATCHER, J. M.; PENNELL, K. D.; MILLER, G. W. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s. l.], 2008.

INCA, I. N. do C. Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva acerca dos agrotóxicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], 2015.

KALIA, L. V; LANG, A. E. Parkinson's disease Lorraine. **Lancet**, [s. l.], 2015.

KOREN, G. et al. Chronic Use of  $\beta$ -Blockers and the Risk of Parkinson's Disease. **Clinical Drug Investigation**, [s. l.], 2019.

MARRAS, C.; CANNING, C. G.; GOLDMAN, S. M. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. **Movement Disorders**, [s. l.], 2019.

MOSTAFALOU, S.; ABDOLLAHI, M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s. l.], 2013.

- NANDIPATI, S.; LITVAN, I. Environmental exposures and Parkinson's disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], 2016.
- NARAYAN, S. et al. Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. **Environment International**, [s. l.], 2017.
- PEZZOLI, G.; CEREDA, E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. **Neurology**, 2013.
- PRINGSHEIM, T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, 2014.
- SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. **Surgical Neurology International**, [s. l.], 2015.
- TANGAMORNSUKSAN, W. et al. Paraquat exposure and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Environmental and Occupational Health**, [s. l.], 2019.
- TANNER, C. M. et al. Occupation and risk of parkinsonism: A multicenter case-control study. **Archives of Neurology**, [s. l.], 2009.
- VASCONCELLOS, P. R. O. et al. Exposição a agrotóxicos na agricultura e doença de Parkinson em usuários de um serviço público de saúde do Paraná, Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], 2020.
- WANG, A. et al. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. **Occupational and Environmental Medicine**, [s. l.], 2014.
- YAN, D. et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [s. l.], 2018.

#### 4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:

Realizamos um estudo ecológico que teve como unidade de observação os municípios do estado do Rio Grande do Sul. Larissa Bombardi, na publicação “Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Européia”, já mostrava que, entre os 10 ingredientes ativos mais vendidos no Brasil, estavam glifosato e seus sais, 2,4 - D e acefato em primeiro, segundo e terceiro lugar, respectivamente, e, logo após, mancozebe (BOMBARDI, 2017). Nossos resultados evidenciam uma correlação positiva entre os agrotóxicos testados (2,4 - D, paraquat, mancozebe, acefato e glifosato) e a prevalência de DP (estimada por uma variável de aproximação). Também podemos observar nos mapas coropléticos que obtivemos que as regiões de maior prevalência de DP estão sobrepostas às regiões de maior uso de agrotóxicos. Ainda na publicação da USP, é possível visualizar o mapa de estabelecimentos agrícolas que utilizam agrotóxicos no RS, e este, é muito similar ao mapa que obtivemos em nosso estudo (BOMBARDI, 2017).

Nossos resultados demonstram também uma correlação positiva entre prevalência de DP e população acima de 60 anos. Esse resultado já era esperado, uma vez que o envelhecimento é o principal fator de risco para a doenças, o que aumenta nossa confiança nos dados coletados. Ainda, observamos correlação positiva entre população rural e a prevalência da DP, o que vai de encontro aos nossos principais resultados e reforça a hipótese do papel dos agrotóxicos como fator de risco para a doença estudada.

Observamos ainda uma correlação negativa entre a população dos municípios e a prevalência da DP. Uma das hipóteses para esse resultado seria o fato de cidades com menor número de habitantes terem uma economia basicamente baseada na produção agrícola. Um estudo da Embrapa, de 2013, sobre a concentração geográfica da agricultura familiar no Brasil apresentou uma lista de municípios com maior densidade de estabelecimentos familiares no ano de 2006. Essa lista é composta por municípios que possuem menos de 15 mil habitantes (CHARLOTTE et al., 2013).

A associação entre o desenvolvimento de DP e a ruralidade e a exposição a agrotóxicos já foi estabelecida por diversos estudos no mundo (AYTON et al., 2018). O

aumento da demanda de agrotóxicos devido a produção de transgênicos vem ocorrendo de forma cada vez mais significativa no Brasil e, com isso, temos a probabilidade de aumento da incidência de doenças neurodegenerativas (BOMBARDI, 2017).

Os pesticidas abordados no nosso estudo estão entre os mais utilizados no país, sendo eles, paraquat, 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético), acefato, mancozebe e glifosato. O paraquat atua induzindo a neurodegeneração dopaminérgica devido ao aumento de espécies reativas de oxigênio (YAN et al., 2018). O glifosato é um pesticida que teve seu consumo aumentado para o cultivo da soja transgênica. Após seu metabolismo, um de seus produtos, o glioxilato, inativa proteínas por glicação, processo que tem sido relacionado ao desenvolvimento de DP (SAMSEL; SENEFF, 2015). O 2,4-D também tem seu mecanismo de ação associado a deficiências nos neurônios dopaminérgicos, levando a um importante processo neurodegenerativo (TANNER et al., 2009). O mancozebe, assim como o paraquat, induz degeneração de neurônios dopaminérgicos. Além disso, as formulações dessas substâncias geralmente contêm zinco e manganês, portanto, também contribuem para a formação de radicais livres, resultando em inibição mitocondrial (HARRISON BRODY et al., 2013). O acefato, caracterizado como organofosforado, atua principalmente causando estresse oxidativo e inibição da acetilcolinesterase (WANG et al., 2014).

O uso incorreto, ou até mesmo o não uso de EPIs é abordado nos estudos vistos. O baixo índice de escolaridade dos trabalhadores rurais acarreta em dificuldade de entendimento das orientações de segurança contidas nos rótulos dos produtos, e ainda, nas instruções de modo de uso de EPIs. O uso incorreto desses equipamentos acarreta em parcial ou total inefetividade dos mesmos, e, somado a isso, temos que a vigilância desses locais é falha, favorecendo assim o mal uso até mesmo por falta de conhecimento sobre a importância do uso adequado desses equipamentos (TANGAMORNSUKSAN et al., 2019; VASCONCELLOS et al., 2020). Tendo em vista tais evidências, uma alternativa para redução de danos dos trabalhadores expostos a agrotóxicos, seria reforço da fiscalização e educação continuada dos trabalhadores para salientar a importância e os riscos do uso inadequado desses equipamentos, bem como sempre garantir que todos

os envolvidos no trabalho sejam conhecedores da forma de uso correto de tais equipamentos.

A principal limitação deste estudo é o fato de que os dados de demandas de antiparkinsonianos no estado do Rio Grande do Sul dizem respeito apenas aos medicamentos que compõem o elenco especializado, ao passo que, a primeira linha de tratamento para DP é levodopa+benzerazida, medicação que compõem a REMUME de alguns municípios e também está disponível no programa Farmácia Popular do Brasil. Ainda, muitos pacientes não adquirem seus medicamentos através do SUS. Assim, os próximos passos dessa pesquisa são o levantamento de dados de demanda de levodopa+benzerazida junto a Roche, principal produtora do medicamento em questão.

Os resultados obtidos nesse projeto, com ênfase na correlação positiva entre exposição a 2,4-D, glifosato, acefato, mancozebe e paraquat e desenvolvimento de DP, reforçam ainda mais os riscos de exposição ocupacional a agrotóxicos. Com isso é possível qualificar o debate sobre a formulação de políticas públicas em nosso país, com o potencial de maior controle no uso de agrotóxicos, diminuição da prevalência da doença de Parkinson e dos custos relacionados à saúde e à perda de capacidade produtiva.

## REFERÊNCIAS:

ANVISA. Programa De Análise De Resíduos De Agrotóxicos Em Alimentos. **Pesticidas: R. Ecotoxicol. Meio Amb.**, [s. l.], 2015.

WILLIAM LANGSTON, J. et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**, [s. l.], 1983.

AYTON, D. et al. Parkinson's disease prevalence and the association with rurality and agricultural determinants. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], 2019.

BALTAZAR, M. T. et al. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach. **Toxicology Letters**, [s. l.], 2014.

BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). **Movement Disorders**, [s. l.], 2006.

BASTÍAS-CANDIA, S.; ZOLEZZI, J. M.; INESTROSA, N. C. Revisiting the Paraquat-Induced Sporadic Parkinson's Disease-Like Model. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], 2019.

BOMBARDI, L. M. Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia. São Paulo/ SPFFLCH-USP, 2017.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 3200, de 06 de outubro de 2015. Revoga as Leis nº 7.802, de 1989 e 9.974, de 2000. Dispõe sobre a Política Nacional de Defensivos Fitossanitários e de Produtos de Controle Ambiental, seus Componentes e Afins, bem como 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 defensivos fitossanitários e de produtos de controle ambiental, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília: Câmara dos Deputados, 2015. Disponível em:

<https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=1996620>.

Acesso em: 29 mar. 2021.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 6299, de 13 de março de 2002. Altera os artigos 3º e 9º da Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, 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. Brasília: Câmara dos Deputados, 2002. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=46249>.

Acesso em: 29 mar. 2021.

CARNEIRO, F. F. et al. - Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde. In: **Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte.** [s.l: s.n.], 2015

CARVALHO, José Alberto Magno de; RODRIGUEZ-WONG, Laura L.. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 597-605, Mar. 2008.

CHARLOTTE, E. et al. Documentos 155 Concentração Geográfica da Agricultura Familiar No Brasil. [s. l.], 2013. Disponível em: <[www.cnpms.embrapa.br](http://www.cnpms.embrapa.br)>. Acesso em: 21 mar. 2021.

Costa, L. G. The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. **Handbook of Clinical Neurology** (1st ed., Vol. 131). Elsevier B.V., 2015

WILLIAM LANGSTON, J. et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**, [s. l.], 1983.

DJALDETTI, R., STEINMETZ, A., RIGBI, A., SCHERFLER, C., POEWE, W., RODITI, Y., LORBERBOYM, M. The role of exposure to pesticides in the etiology of Parkinson's disease: a 18 F-DOPA positron emission tomography study. **Journal of Neural Transmission**, [s.l.], 2018

ERIGUCHI, M., IIDA, K., IKEDA, S., & OSOEGAWA, M. Parkinsonism relating to intoxication with glyphosate : A case report. **Internal Medicine**, [s.l.], 2019.

FREIRE, C.; KOIFMAN, S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: Epidemiological evidence of association. **NeuroToxicology**, [s. l.], 2012.

GUNNARSSON, L., & BODIN, L. (2019). Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases — A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. [s.l.], 2019.

HARRISON BRODY, A. et al. Mancozeb-induced behavioral deficits precede structural neural degeneration. **NeuroToxicology**, [s. l.], 2013.

HATCHER, J. M.; PENNELL, K. D.; MILLER, G. W. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s. l.], 2008.

HEUSINKVELD, H. J., VAN DEN BERG, M.; WESTERINK, R. H. S. In vitro dopaminergic neurotoxicity of pesticides: a link with neurodegeneration? **Veterinary Quarterly**, 34(3), 120–131, 2014.

INCA, I. N. do C. Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva acerca dos agrotóxicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], 2015.

KALIA, L. V; LANG, A. E. Parkinson's disease Lorraine. **Lancet**, [s. l.], 2015.

KOREN, G. et al. Chronic Use of  $\beta$ -Blockers and the Risk of Parkinson's Disease. **Clinical Drug Investigation**, [s. l.], 2019.

LANGSTON, J. et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**, [s. l.], 1983.

MARRAS, C.; CANNING, C. G.; GOLDMAN, S. M. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. **Movement Disorders**, [s. l.], 2019.

- MORETTO, A.; COLOSIO, C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: Epidemiological studies and experimental data. **Toxicology**, 307, 24–34, 2013.
- MOSTAFALOU, S.; ABDOLLAHI, M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s. l.], 2013.
- NANDIPATI, S.; LITVAN, I. Environmental exposures and Parkinson's disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], 2016.
- NARAYAN, S. et al. Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. **Environment International**, [s. l.], 2017.
- PEZZOLI, G.; CEREDA, E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. **Neurology**, 2013.
- POUCHIEU, C., PIEL, C., CARLES, C., GRUBER, A., HELMER, C., TUAL, S., BALDI, I. Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. **International Journal of Epidemiology**, 47(1), 299–310, 2018
- PRINGSHEIM, T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, 2014.
- ROSSI, M., SCARSELLI, M., FASCIANI, I., MAGGIO, R., & GIORGI, F. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) induced extracellular vesicle formation: A potential role in organochlorine increased risk of parkinson's disease. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, 77(2), 113–117., 2017.
- SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. **Surgical Neurology International**, [s. l.], 2015.
- SÁNCHEZ-SANTED, F.; COLOMINA, M. T.; HERRERO HERNÁNDEZ, E. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. **Cortex**, 74, 417–426, 2016.

TANGAMORNSUKSAN, W. et al. Paraquat exposure and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Environmental and Occupational Health**, [s. l.], 2019.

TANNER, C. M. et al. Occupation and risk of parkinsonism: A multicenter case-control study. **Archives of Neurology**, [s. l.], 2009.

VASCONCELLOS, P. R. O. et al. Exposição a agrotóxicos na agricultura e doença de Parkinson em usuários de um serviço público de saúde do Paraná, Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], 2020.

WANG, A. et al. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. **Occupational and Environmental Medicine**, [s. l.], 2014.

YAN, D. et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [s. l.], 2018.