

Exposição a agrotóxicos na agricultura e doença de Parkinson em usuários de um serviço público de saúde do Paraná, Brasil

Exposure to pesticides in agriculture and Parkinson's disease in users of a public health service in Paraná, Brazil

Paula Renata Olegini Vasconcellos¹ , Maria Lucia Frizon Rizzotto¹ , Phallcha Luízar Obregón² ,
Herling Gregorio Aguilar Alonzo³ 

¹Programa de Mestrado de Biociências e Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) - Cascavel (PR), Brasil.

²Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) - Cascavel (PR), Brasil.

³Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Como citar: Vasconcellos PRO, Rizzotto MLF, Obregón PL, Alonzo HGA. Exposição a agrotóxicos na agricultura e doença de Parkinson em usuários de um serviço público de saúde do Paraná, Brasil. *Cad Saúde Colet*, 2020;28(4):567-578. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202028040109>

Resumo

Introdução: A doença de Parkinson e a exposição a agrotóxicos vêm sendo cada vez mais estudadas, haja vista o aumento do consumo dos agrotóxicos, ignorando os efeitos nocivos ao meio ambiente e à saúde humana. **Objetivo:** Analisar a associação entre exposição a agrotóxicos e a ocorrência da doença de Parkinson em indivíduos acompanhados pelo Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário do Oeste do Paraná. **Método:** Pesquisa de série de casos transversal, com levantamento de dados nos sistemas eletrônicos do hospital, para identificar os usuários com diagnóstico da doença que utilizaram o serviço de 2012 a 2017, desenvolvida por meio de entrevistas. **Resultados:** De 48 indivíduos identificados, 32 foram entrevistados, verificando-se os seguintes aspectos: a maioria (87,48%) eram idosos; com baixa escolaridade (53,13%); sem casos de familiares com a doença (87,48%); com alguma atividade agrícola ao longo da vida (78,11%); teve contato com agrotóxico (74,98%) e, destes, 50% relataram que o contato foi direto; o tempo decorrido entre a exposição a agrotóxicos e o início dos sintomas da doença foi maior que 20 anos em 75% dos casos, e foram citados 16 tipos de agrotóxicos. **Conclusão:** Por meio dos resultados encontrados, não pode se rejeitar uma possível associação entre a exposição a agrotóxicos e a ocorrência da doença de Parkinson. **Palavras-chave:** Agrotóxicos; Doença de Parkinson; Envelhecimento.

Abstract

Background: Parkinson's disease and exposure to pesticides have been increasingly studied given the increased consumption of pesticides, and disregard for harmful effects on the environment and human health. **Objective:** To analyze the association between exposure to pesticides and the occurrence of Parkinson's in patients of the neurology outpatient clinic of the University Hospital of Western Paraná. **Method:** Cross-sectional case series survey with data collected from hospital electronic systems to identify users diagnosed with the disease who used the service from 2012 to 2017, developed through interviews. **Results:** Thirty two out of 48 individuals identified were interviewed, most were elderly (87.48%); with low education (53.13%); no familial history of the disease (87.48%), had some type of life-long agricultural activity (78.11%); had contact with pesticide (74.98%). From the individuals that had been exposed to pesticides, 50% had direct contact, and the time elapsed between exposure to pesticides and onset of disease symptoms was longer than 20 years in 75% of cases. Sixteen types of



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Trabalho realizado no Hospital Universitário do Oeste do Paraná e Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) - Cascavel (PR), Brasil.

Correspondência: Paula Renata Olegini Vasconcellos. E-mail: paula.vasconcellos@unioeste.br.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: Abr. 02, 2019. Aprovado em: Dez. 02, 2019

pesticides were mentioned. **Conclusion:** Our results suggest a possible association between exposure to pesticides and the occurrence of Parkinson's disease.

Keywords: Pesticide; Parkinson's disease; Aging.

INTRODUÇÃO

Os agrotóxicos são produtos químicos utilizados para matar ou controlar organismos considerados nocivos na agricultura, na pecuária e na silvicultura, e para controle de vetores na saúde pública e no ambiente doméstico¹. A expansão do uso de agrotóxicos no Brasil se deu a partir dos anos 1960 e 1970, com a revolução verde, cujo pacote tecnológico inclui a mecanização, a utilização de agrotóxicos e fertilizantes, o desenvolvimento de variedades de sementes e plantas geneticamente modificadas, e a irrigação, visando modernizar o campo e aumentar a produtividade. A revolução verde acarretou, contudo, sérios problemas socioambientais, especificamente em relação aos agrotóxicos, na medida em que se ignoraram os efeitos nocivos ao meio ambiente e à saúde humana².

O modelo de desenvolvimento econômico brasileiro fundamentado na agricultura de exportação, nas monoculturas e no uso intensivo do solo transformou o País em um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo, chegando, em 2008, a ser o primeiro da lista^{2,3}. O estado do Paraná, em 2015, foi o segundo maior consumidor do País, com 135 milhões de litros de agrotóxicos consumidos no ano⁴. Dos 399 municípios paranaenses, 132 municípios (33%) consomem acima da média do estado, sendo o município de Cascavel, um grande produtor agrícola, o maior consumidor da região oeste de agrotóxicos, com a média de 3.665 toneladas anuais^{5,6}.

A exposição aos agrotóxicos pode ocorrer no ambiente laboral, incluindo as fábricas e as empresas que transportam e comercializam, além de ocorrer na produção agrícola e pecuária, no tratamento de madeiras, na desinsetização e na capina urbana. Também ocorre a exposição no caso de moradores que residem próximos a áreas rurais ou urbanas, sendo atingidos pela contaminação do ar, do solo e da água⁷.

O impacto da exposição crônica a agrotóxicos merece ser investigado, dada a sua associação a doenças, como Alzheimer, Parkinson, câncer, alterações hormonais e esterilidade. Além disso, os efeitos crônicos dos agrotóxicos podem demorar a se manifestar por meses ou anos após a exposição, apresentando um desafio para o acesso a um eficaz tratamento, assim como para intervenções preventivas^{8,9}.

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ficando atrás somente da doença de Alzheimer, entre as patologias do sistema nervoso central (SNC)¹⁰. Resulta da perda dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do encéfalo, o que leva a falta ou redução da dopamina (neurotransmissor), afetando assim o padrão de descargas neurais. Por conseguinte, os movimentos do paciente sofrem alterações, provocando tremores de repouso, lentidão de movimentos (bradicinesia), rigidez muscular e instabilidade postural. A DP também se apresenta com sintomas não motores, como distúrbios autonômicos, sensoriais, do sono, cognitivos e psiquiátricos^{11,12}.

Quanto à origem do desenvolvimento da doença, é reconhecido que a DP tem uma etiologia multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais, sendo pouco provável que um único fator de exposição seja, por si só, a causa da degeneração nigroestriada e, conseqüentemente, acarretar a DP^{13,14}.

O começo da DP varia entre os 35 e 80 anos, sendo seu maior pico de ocorrência em torno dos 60 anos¹¹. No mundo, a incidência e a prevalência da doença por 100 mil habitantes variam entre 4,5 e 20 casos por ano, e 100 a 200 casos, respectivamente¹⁵. A DP está associada a fatores de risco, como história familiar positiva, sexo masculino, traumas na cabeça, exposição a agrotóxicos, consumo de água de poço e viver na área rural¹¹.

Quanto aos agrotóxicos, a suspeita de sua relação com a DP foi aventada pela primeira vez em 1976, quando a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), que possui uma estrutura química semelhante à do herbicida paraquat, foi observada em experimento e chamou

a atenção por promover efeitos tóxicos no modelo, destruindo neurônios dopaminérgicos de forma permanente, causando sintomas parecidos com a DP¹⁶.

Destaca-se um aumento de estudos na literatura mundial com base populacional, que têm demonstrado associação entre exposição a agrotóxicos e risco aumentado para DP^{17,18}, como também estudos dos mecanismos de neurotoxicidade dos agrotóxicos que causam distúrbios neurodegenerativos, incluindo a DP¹⁹.

O comprometimento do SNC vem sendo cada vez mais estudado. Alterações cognitivas comportamentais e distúrbios do movimento podem estar associados a esses agentes, apesar de que ainda são necessários mais estudos que confirmem esses achados. Os compostos organofosforados (OF) possuem agentes com ação tóxica aguda e crônica no SNC e no sistema nervoso periférico (SNP). Estes são absorvidos na pele, no trato respiratório e no trato gastrointestinal, e, após serem absorvidos, os OF se distribuem por todos os tecidos, inclusive o SNC, uma vez que atravessam a barreira hematoencefálica²⁰.

Observa-se a relevância de estudar esses fatores de risco para compreender os mecanismos da doença e sua heterogeneidade. A DP começa muitos anos antes do aparecimento dos sinais motores clássicos; assim, conseqüentemente, a identificação das condições socioeconômicas e os fatores associados favorecem a prevenção, o diagnóstico e a promoção da saúde na população²¹.

Também deve ser considerado o aumento da expectativa de vida da população, pois o próprio processo de envelhecimento acarreta uma diminuição do número de neurônios, podendo-se desenvolver patologias neurodegenerativas, como por exemplo, a DP; assim, evidencia-se o problema para a saúde pública no País, haja vista o impacto socioeconômico da doença e a redução da qualidade de vida destes indivíduos^{13,22,23}.

Esses aspectos mostram a importância de identificar os possíveis efeitos à saúde decorrentes da exposição a agentes tóxicos, bem como a realização de estudos que abordem a temática de doenças crônicas, como o caso da DP, e sua relação com a exposição a agrotóxicos, haja vista que são escassos os estudos no Brasil.

A presente pesquisa teve como objetivo analisar a exposição a agrotóxicos e a ocorrência de DP em usuários do Sistema Único de Saúde acompanhados pelo serviço do Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), na cidade de Cascavel, Paraná, Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de pesquisa de série de casos transversal, realizada junto ao Ambulatório de Neurologia do HUOP, em Cascavel, Paraná, Brasil, vinculado à Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) e inaugurado em 2001, cuja finalidade é atender pacientes com diversas doenças neurológicas, principalmente doença de Parkinson e Alzheimer, procedentes da 10ª Regional de Saúde do Paraná, composta por 25 municípios, totalizando 507.385 habitantes²⁴.

Para identificar os indivíduos com diagnóstico da DP idiopática que utilizaram o serviço entre 2012 e 2017, em janeiro de 2018, foi realizado levantamento de dados nos prontuários pelo sistema TASY[®] (software para a gestão em saúde, consistindo em um sistema de prontuário eletrônico) e no Serviço de Arquivo Médico e Estatísticas (SAME), para confirmação de diagnóstico da DP quando não existente no TASY[®].

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos, de ambos os gêneros, de todas as idades, com diagnóstico de Parkinson idiopática feito por neurologista, que houvessem frequentado ao menos uma vez o serviço do Ambulatório de Neurologia do HUOP no período do estudo, residentes nos municípios da 10ª Regional de Saúde e que aceitaram participar da pesquisa. Definiu-se como critérios de exclusão: falta ou número incorreto de telefones nos prontuários que impedisse o contato para a realização da entrevista.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista telefônica utilizando formulário com questões fechadas e abertas, elaborado pelos pesquisadores em colaboração com cinco profissionais (médico, enfermeiro, fisioterapeuta, bioquímico, e engenheiro agrícola) com conhecimentos na área de agrotóxicos ou DP. Posteriormente, foi realizado teste piloto

para ajustes finais. O formulário incluiu levantamento de dados sobre a caracterização sociodemográfica, o histórico da DP, a história laboral e a exposição, direta ou indireta, a agrotóxicos classificados de acordo com a Norma Regulamentadora 31²⁵.

A entrevista foi realizada com 32 (66,67%) pacientes dos 48 identificados no serviço. Os motivos de exclusão dos 16 pacientes que não participaram foram por terem mudado de número telefônico e/ou não conseguir contato com o paciente ou responsável, ou ainda por falta do número telefônico no prontuário.

Os dados foram digitados e armazenados em planilha Excel, foram calculadas as frequências absoluta e relativa, mostradas em tabelas, bem como as medidas de dispersão. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa com seres humanos da Unioeste sob parecer nº 2.414.998 de 2017, respeitando a Resolução 466/2012 CNS. Todos os indivíduos que foram contatados via telefônica, o TCLE foi substituído pelo consentimento verbal, obtido por ocasião dos contatos telefônicos com os entrevistados, sendo gravada a autorização.

RESULTADOS

Entre 2012 e 2017, foram atendidos 507 pacientes no Ambulatório de Neurologia da HUOP, dos quais 48 apresentavam o diagnóstico de doença de Parkinson, sendo então 32 (66,67%) entrevistados.

Na Tabela 1, apresentam-se os dados sobre a caracterização sociodemográfica dos sujeitos, cuja idade variou entre 46 e 92 anos, com mediana de 72,5, sendo que a faixa etária mais frequente foi de 60 anos ou mais (87,48%). Destaque-se que houve a homogeneidade de gêneros. Ainda em relação à idade, quatro indivíduos tinham menos que 60 anos, sendo duas mulheres com 56 anos, um homem com 46 e outro com 49 anos. O estado civil casado foi citado pela maioria (74,96%). De acordo com a escolaridade, 9,39% não alfabetizados e 43,74% estudaram menos de 04 anos. Quanto ao local atual de moradia, 62,50% residiam em Cascavel e 12,52% ainda moravam na área rural.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos sujeitos. 10ª Regional de Saúde do Paraná-PR, 2012 a 2017

Variáveis	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Faixa etária						
60 anos ou mais	14	43,74	14	43,74	28	87,48
46 a 59 anos	2	6,26	2	6,26	4	12,52
Estado civil						
casado	13	40,58	11	34,38	24	74,96
solteiro	1	3,13	2	6,26	3	9,39
separado	1	3,13	1	3,13	2	6,26
viúvo	0	0	3	9,39	3	9,39
Escolaridade						
sem escolaridade	1	3,13	2	6,26	3	9,39
≤ 4 anos	6	18,74	8	25	14	43,74
> 5 anos	8	25	7	21,87	15	46,87
Município de residência atual						
Cascavel	11	34,38	9	28,12	20	62,5
outros	4	12,5	8	25	12	37,5
Local moradia atual						
urbana	14	43,74	14	43,74	28	87,48
rural	1	3,13	3	9,39	4	12,52

n: número

De acordo com a Tabela 2, 46,87% dos indivíduos citaram ter alguma comorbidade, sendo a mais recorrente a hipertensão arterial sistêmica, com 37,51% dos casos; destes, 28,12% eram mulheres. Em relação à ocorrência da DP em familiares dos entrevistados, 87,48% afirmaram não ter nenhum caso na família com a doença. Os quatro que afirmaram ter familiar com a doença, os acometidos eram pai, mãe e irmãos.

Tabela 2. Comorbidades e relação familiar com a doença de Parkinson. 10ª Regional de Saúde do Paraná-PR, 2012 a 2017

Variáveis	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Faixa etária						
60 anos ou mais	14	43,74	14	43,74	28	87,48
46 a 59 anos	2	6,26	2	6,26	4	12,5
Estado civil						
casado	13	40,58	11	34,38	24	74,96
solteiro	1	3,13	2	6,26	3	9,39
separado	1	3,13	1	3,13	2	6,26
viúvo	0	0	3	9,39	3	9,39
Escolaridade						
sem escolaridade	1	3,13	2	6,26	3	9,39
≤ 4 anos	6	18,74	8	25	14	43,74
> 5 anos	8	25	7	21,87	15	46,87
Município de residência atual						
Cascavel	11	34,38	9	28,12	20	62,5
outros	4	12,5	8	25	12	37,5
Local moradia atual						
urbana	14	43,74	14	43,74	28	87,48
rural	1	3,13	3	9,39	4	12,52

n: número

Ao questionar sobre o primeiro sintoma como característica inicial da doença (dados não constam em tabela), o sintoma mais citado (81,25%) foi o tremor de mãos, seguido de enrijecimento dos braços e instabilidade postural.

A maioria dos sujeitos, 25 indivíduos (78,11%), teve atividade laboral na agricultura e 21,89% citaram ter trabalhado na construção civil, no comércio, em serviços gerais e como marceneiro, bancário, motorista, representante comercial, administrativo e do lar. A maioria 28 (87,48%) dos sujeitos morou na área rural, sendo que mais da metade ali morou de 11 a 30 anos (Tabela 3).

Os tipos de cultivos mais referidos foram milho, soja e feijão; entretanto, a maioria dos entrevistados relatou lidar com vários tipos de cultivos ao longo da vida, como arroz, trigo, fumo, café, algodão, amendoim, mandioca, verduras, batatas, pêssego, uva, aveia, maçã e abóbora. Quanto ao contato com o agrotóxico, 74,98% dos sujeitos afirmaram contato com agrotóxico, com proporções idênticas em ambos os sexos e tipos de contato – direto e indireto. Um dos indivíduos que afirmou trabalhar na agricultura durante a vida relatou não ter tido contato com agrotóxico. Dos que relataram contato direto, 25% referiram uso de algum equipamento de proteção individual (EPI), como bota e máscara (Tabela 3).

Ao analisar o tempo de latência entre a exposição direta aos agrotóxicos e o surgimento dos primeiros sintomas da DP, o tempo variou de 10 a 60 anos, sendo a mediana de 30 e a média de 29,57 anos. Cinco indivíduos (41,67%) continuaram expostos após aparecimento dos sintomas.

Foram referidos 16 nomes comerciais de agrotóxicos (Quadro 1), sendo que alguns sujeitos nomearam mais de um e utilizados ao mesmo tempo. Destes, quatro estão atualmente proibidos

Tabela 3. Caracterização dos sujeitos relacionada a agricultura e exposição aos agrotóxicos. 10ª Regional de Saúde do Paraná-PR, 2012 a 2017

Variáveis	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Atividade laboral						
agricultura	10	31,24	15	46,87	25	78,11
não relacionada à agricultura	5	15,63	2	6,26	7	21,89
Tempo moradia na área rural						
< 10 anos	0	0	2	7,14	2	7,14
11 a 30 anos	7	25	9	32,14	16	57,14
31 a +	6	21,43	4	14,29	10	35,72
Contato com agrotóxicos						
sim	10	31,24	14	43,74	24	74,98
não	5	15,63	3	9,39	8	25,02
Forma de contato						
direto	5	20,83	7	29,17	12	50
indireto	5	20,83	7	29,17	12	50
Uso EPI contato direto						
sim	3	25	0	0	3	25
não	2	16,67	7	58,33	9	75

n: número

Quadro 1. Caracterização dos agrotóxicos, número e proporção de citações

Nome comercial*	Princípio ativo**	Grupo químico**	Situação legal**	Número de Citações*	%*
BHC	hexaclorobenzeno	organoclorado	proibido	5	31,25
Roundup	glifosato	glicina substituída	autorizado	5	31,25
Formicida	sulfluramida	sulfonamida fluoralifática	autorizado	3	18,75
Folidol	paration metílico	organofosforado	proibido	2	12,50
Paraquat	dicloreto de paraquate	bipiridílio	uso restrito desde 22/09/2017	2	12,50
Nuvacron	metamidofós	organofosforado	proibido	1	6,25
2,4D Nortox	2,4D	ácido ariloxialcanoico	autorizado	1	6,25
Curacron	profenofós	organofosforado	autorizado	1	6,25
DDT	clorofenotano, dicofano, zerdano	organoclorado	proibido	1	6,25
Neguvon	triclorfone	organofosforado	autorizado	1	6,25
Polytrin	profenofós, cipermetrina	organofosforado/ piretroide	autorizado	1	6,25
Confidor S	imidacloprido, beta-ciflutrina	neonicotinoide/ piretroide	autorizado	1	6,25
Orthene 750 BR	acefato	organofosforado	mantido com restrições no registro	1	6,25
Decis 25 EC	deltametrina	piretroide	autorizado	1	6,25
Manzate	mancozebe/ manzeb	ditiocarbamato	autorizado	1	6,25
Sulfato de cobre	sulfato de cobre	inorgânico	autorizado	1	6,25

Fonte: *dados da pesquisa de campo (2018) e **ANVISA²⁶

no País: hexaclorobenzeno, diclorodifeniltricloroetano, paration metílico e metamidofós. Quanto ao número de citações, alguns sujeitos nomearam mais de um e utilizados ao mesmo tempo, sendo os mais frequentes, o hexaclorobenzeno (31,25%) e o glifosato (31,25%), seguidos da sulfluramida (18,75%) e do dicloreto de paraquate (12,50%). E destaque-se também o número de organofosforados citados, como paration metílico, metamidofós, profenofós, triclorfone e acefato.

DISCUSSÃO

A prevalência da DP aumenta com idade, sendo menor a ocorrência abaixo dos 50 anos, semelhante à distribuição etária dos casos deste estudo. Em estudo realizado no Irã, com 987 pacientes diagnosticados com DP, a maioria dos pacientes tinha entre 61 e 70 anos, porém os homens representavam o dobro da amostra em relação às mulheres²⁷. Concordando também com outros estudos, em relação à maior parte de indivíduos com a doença serem homens^{17,28}.

No presente estudo, 53,13% tinham uma baixa escolaridade. É fato relevante, o baixo índice de escolaridade dos trabalhadores rurais brasileiros e, por consequência, isso pode acarretar um nível de conhecimento insatisfatório, que dificulta o entendimento das recomendações técnicas e práticas de segurança contidas nos rótulos dos produtos. Dessa forma, essa população é altamente suscetível aos riscos de acidente com agrotóxicos, como também é aumentado o risco de intoxicações, gerando danos à saúde e até mesmo os efeitos no ambiente^{8,29,30}.

Salari et al.²⁷ também verificaram, em estudo de indivíduos com DP, a hipertensão arterial sistêmica como a comorbidade mais prevalente, em 37,50% dos casos, como também esta mostrou-se predominante no estudo de Fernandes et al.³¹, de indivíduos com DP, reforçando o encontrado na presente pesquisa. Estes achados contrastam com o esperado na população idosa, que é mais susceptível a hipertensão arterial e confirmam a sua maior associação com o gênero feminino³². No Brasil, segundo dados no Ministério da Saúde³³, a prevalência da hipertensão é de 60,9% na população acima de 65 anos.

Em relação à ocorrência da DP em familiares dos pacientes entrevistados, 12,52% afirmaram ter algum caso na família com a doença, dado um pouco maior se comparado com 9,20% registrados por Salari et al.²⁷. Investigações epidemiológicas têm evidenciado que os fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da doença estão relacionados com fatores comportamentais e ambientais. Estudos trazem conclusões de que 90% dos casos de DP não têm nenhuma causa genética que possa ser identificada ou relacionada^{13,34}.

Entretanto, estudos populacionais mostram que quando existe parente com DP, há risco de 2,3 a 3,7 vezes maior de desenvolver a doença¹⁵. Também, alguns estudos apresentam dados da interação entre mutações de genes que podem predispor à doença e a exposição a múltiplos fatores tóxicos do meio ambiente e a disfunção mitocondrial, acarretando alterações dos mecanismos epigenéticos, sendo uma das hipóteses para a causa do desenvolvimento da doença^{35,36}.

Os sujeitos com DP desta pesquisa, em sua maioria (78,11%), afirmaram alguma atividade laboral exercida na agricultura, sendo que mais da metade morou de 11 a 30 anos na área rural. Ao se compararem populações rurais e urbanas quanto à incidência da DP, estudo na Finlândia mostrou resultados em que a incidência da DP continua sendo mais alta nas regiões rurais quando comparada com as áreas urbanas³⁷. Os fatores ambientais rurais continuam a afetar a epidemiologia da DP e estão associados a um longo período pré-diagnóstico e/ou a uma longa latência entre a exposição e o início do processo neurodegenerativo³⁷.

Os tipos de cultivo mais mencionados neste estudo foram milho, soja, feijão e fumo. Este perfil de culturas chama a atenção para o problema de saúde pública diante da hipótese de contribuir para a maior ocorrência da DP na população rural. Na atualidade, os maiores volumes de utilização de agrotóxicos no Paraná coincidem com as regiões de maior ocorrência de monoculturas de soja e milho³⁸. Vale destacar que, no ano de 2015, no Brasil, a soja foi a cultura que mais utilizou agrotóxicos, seguida do milho e da cana-de-açúcar. Já o fumo foi o que empregou a maior quantidade de litros de agrotóxicos por hectare⁴.

Pesquisa realizada na França constatou que a incidência da DP aumenta progressivamente com a proporção de solo cultivado na agricultura, sendo as áreas de vinhedos com maior associação à doença. A associação foi confirmada também em indivíduos que não eram agricultores, mas que vivem em locais próximos à agricultura, sugerindo também a exposição ambiental atribuída ao agrotóxico³⁹.

Em relação ao tipo de cultivos, Moisan et al.¹⁷ investigaram a relação entre a prevalência da DP e o tipo de cultivo em cinco distritos franceses. Observaram que a ocorrência aumentou com a idade e foi maior em homens do que nas mulheres, como também foi mais observada nos locais com menor renda. Referente ao tipo de cultura, observaram maior incidência em fazendas especializadas em frutos e culturas permanentes que utilizam agrotóxicos.

No presente estudo, 24 (74,98%) indivíduos afirmaram contato com agrotóxico. Wang et al.⁴⁰ realizaram um estudo no Vale Central da Califórnia em indivíduos expostos e com incidência de DP idiopática diagnosticada, com o objetivo de examinar o risco de desenvolvimento de DP associado a agrotóxicos específicos de OF e seus mecanismos de toxicidade. A exposição ambiental a cada OF avaliado separadamente aumentou o risco de desenvolver DP. No entanto, a maioria dos participantes foi exposta a combinações de OF em vez de um único agrotóxico, gerando forte evidência de que OF estão implicados na etiologia da DP idiopática. Além disso, a exposição ambiental ao OF nos locais de trabalho e a exposição ambiental combinada em residências e locais de trabalho parecem ser especialmente importantes.

O uso do EPI para os indivíduos da pesquisa que relataram contato direto com o veneno foi de 25,00% dos sujeitos, com o uso de bota e máscara. É importante ressaltar que os indivíduos do estudo, em sua grande maioria, tiveram contato com os agrotóxicos nas décadas de 1970 e 1980. No Brasil, o Ministério do Trabalho, em 1978, mediante a portaria da Norma Regulamentadora 6, tornou obrigatório o uso do EPI^{41,42}.

Em 1992, a Organização Mundial da Saúde, em publicação com ampla bibliografia datada das décadas 1970 e 1980, apontou que até mesmo nos países desenvolvidos, na maioria das vezes, as roupas de proteção não são utilizadas de forma adequada. Já nos países em desenvolvimento, além de não vestirem toda a roupa necessária para aplicação do agrotóxico, acabam usando a roupa contaminada por mais tempo⁴³.

Furlong et al.⁴⁴ realizaram estudo nos Estados Unidos da América (EUA) a fim de relacionar o uso de luvas de proteção e outros EPI, e as práticas de higiene na utilização de agrotóxicos com o desenvolvimento de DP. Concluiu-se que o uso de luvas de proteção e práticas de higiene são importantes modificadores da associação entre agrotóxicos e DP, e podem reduzir o risco de DP associado a certos agrotóxicos, como paraquat, permetrina e trifluralina.

Porém, em outro estudo realizado nos EUA com a exposição a vários tipos de agrotóxicos e a sua relação com a DP e o uso da luvas como EPI, foi notado que os indivíduos que as usam estavam com maior risco da DP, o que mostra que estas não são suficientes para uma proteção adequada²⁸.

Em relação ao tempo decorrido entre a exposição direta ao agrotóxico e o início dos sintomas da DP referidos pelos entrevistados, 75,00% relataram um tempo maior do que 20 anos. É importante ressaltar que três homens ainda estavam em contato com o agrotóxico após o início dos sintomas da doença.

Gunnarsson e Bodin⁴⁵ realizaram metanálise de estudos da exposição a qualquer tipo de agrotóxicos com relação ao desenvolvimento da DP, por meio da análise de estimativa risco, sendo significativa estatisticamente a elevada exposição a inseticida e herbicida, e observaram que há um risco maior que 50% para desenvolver a doença entre os expostos. Também em outra metanálise realizada por Yan et al.⁴⁶ com estudos observacionais, analisando a incidência da doença e o risco relativo, pela duração média e exposição cumulativa, foi possível identificar que a exposição a agrotóxicos foi um fator de risco para desenvolver a doença, sendo que a duração da exposição por 5 e 10 anos aumentava o risco da DP em 5% e 11%, respectivamente.

Elbaz e Moisan⁴⁷ relatam, em estudo realizado na França, que a exposição tanto profissional quanto ambiental a agrotóxicos precisa ser investigada, já que está cada vez mais claro que a DP se inicia muitos anos antes de ocorrer o diagnóstico. Como a DP é uma doença de início

tardio, podendo apresentar sintomas até 20 anos após contato com o agrotóxico, a associação observada nos dias de hoje provavelmente não reflete as exposições passadas e pode envolver produtos que não são mais comercializados, visto que já se tem a proibição de alguns na Europa. Assim, fazem-se necessários estudos adicionais para agrotóxicos recentes.

Na presente pesquisa, dos agrotóxicos que foram citados pelos entrevistados, destacam-se o hexaclorobenzeno, o glifosato e o dicloreto de paraquate. Note-se que também são citados alguns que estão proibidos no País pela legislação vigente, como o hexaclorobenzeno, o diclorodifeniltricloroetano, o paration metílico e os metamidofós. O hexaclorobenzeno é um tipo de agrotóxico que tem seu uso proibido no Brasil desde 1985. Um estudo realizado no Paraná, em 2013, com agricultores, observou o uso clandestino do produto. Dos entrevistados da pesquisa, 92,6% afirmaram saber sobre a proibição do produto, porém continuam utilizando. Alguns destes afirmaram que tinham o produto armazenado há mais de 20 anos e outros informaram que adquiriram a propriedade rural e depois verificaram a presença do estoque do agrotóxico. Também houve relatos de que obtiveram o hexaclorobenzeno através de doação ou empréstimos de vizinhos e amigos. Assim, denota-se a baixa percepção do risco com o uso e o armazenamento do agrotóxico, aumentando o contato e a exposição com produto ilegal³⁰.

Já o glifosato é o ingrediente ativo mais vendido no País. A *Internacional Agency for Research on Cancer* (IARC) classificou o agrotóxico como provável carcinogênico para os seres humanos⁴⁸. Na metanálise de Zhang et al.⁴⁹, avaliando o risco relativo da exposição cumulativa em indivíduos com alta exposição ao glifosato, observaram um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer do tipo linfoma não Hodgkin.

Estudo de base populacional realizado na Califórnia, EUA, com 228 indivíduos com DP que trabalhavam ou moravam em área rural e tiveram contato com agrotóxicos, sendo a maioria homens (86,7%) com mais de 60 anos, expostos a agrotóxicos, principalmente o dieldrin e o benomil, tanto em ambiente domiciliar quanto laboral, apontou o aumento do risco da doença de 46% e 68%, respectivamente. Já para os indivíduos que usaram de maneira laboral, o risco aumentou de 29 a 89% a ocorrência da DP. A amostra estudada relatou o uso de 149 agrotóxicos diferentes, sendo que 35% dos indivíduos da amostra não lembravam qual agrotóxico foi utilizado. Observou-se que mais anos de uso no ambiente laboral – em contato direto com mistura e carregamento do agrotóxico – resultaram em exposições mais altas. Os produtos mais citados foram DDT, 2,4-D, malation e glifosato, porém estes não foram previamente relacionados a DP²⁸.

Wang et al.⁵⁰ realizaram investigação sobre o uso de agrotóxicos específicos no vale central da Califórnia e concluíram que a exposição combinada aos agrotóxicos zirame e paraquat, bem como a exposição ambiental combinada a maneb e paraquat, em ambos locais de trabalho e residências, aumentaram consideravelmente o risco de DP. Os resultados sugerem que agrotóxicos estariam afetando diferentes mecanismos que contribuem para a morte do neurônio dopaminérgico, podendo aumentar o risco de DP.

Para alguns agrotóxicos, como, por exemplo, o paraquat, já se tem evidências científicas da sua associação com a DP, como apresentado em revisão sistemática que confirmou associações positivas para a intoxicação⁵¹. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁵², em setembro de 2017, decidiu pelo banimento da comercialização e do uso do herbicida paraquat, a partir de 2020, utilizado, por exemplo, nas plantações de milho, soja, arroz e algodão, com base nas evidências disponíveis em estudos experimentais e epidemiológicos, sugerindo que o herbicida está associado ao desenvolvimento da DP. A agência alega que, mesmo o produto sendo utilizado em níveis aceitáveis, ele pode induzir ao parkinsonismo. Assim, não é possível determinar que a dose usada seja praticada em um limite seguro, haja vista que a DP é uma doença grave e irreversível.

Como limitação do estudo, ressalta-se a dificuldade dos entrevistados para recordar a história laboral e os nomes dos agrotóxicos utilizados devido ao tempo decorrido, sendo que os que foram expostos de forma indireta também não conseguiram relatar quando encerrou a exposição. Outra limitação do estudo é o número de sujeitos não representando toda uma população. Um aspecto positivo do estudo foi que todos os sujeitos tinham diagnóstico confirmado da doença por um neurologista.

Os resultados mostraram que os sujeitos da pesquisa, de forma prevalente, são idosos, que a maioria morou na área rural e que tiveram atividade laboral na agricultura, tendo sido expostos a agrotóxicos de forma direta ou indireta em 74,98% dos casos. Entre os produtos, tiveram destaque o hexaclorobenzeno, o glifosato e o dicloreto de paraquate, sendo este associado a efeitos neurotóxicos e à ocorrência de DP. O tempo decorrente entre a exposição direta aos agrotóxicos e o início dos sintomas da DP foi maior que 20 anos para 75,00% dos indivíduos.

Os agrotóxicos são reconhecidos pelos efeitos tóxicos no sistema neurológico. Assim, o estudo reforça a relação entre a exposição aos agrotóxicos e a ocorrência da DP, já estudada em várias partes do mundo. Assim, recomendam-se novas investigações no País a respeito da temática.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Guidelines on Public Health Pesticide Management Policy. Pesticide Evaluation Scheme. Geneva: Department of Control of Neglected Tropical Diseases/WHO; 2010. [citado em 2017 ago 20]. Disponível em: http://www.who.int/whopes/resources/SEA_CD_214.pdf
2. Carneiro FF, Augusto LGS, Rigotto RM, Friedrich K, Búrigo AC. Dôssie ABRASCO- Associação Brasileira de Saúde Coletiva: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde [Internet]. Rio de Janeiro: Expressão Popular; 2015.
3. Peres F, Moreira JC. É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente [Internet]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2003. [citado em 2017 ago 20]. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/sg3mt/pdf/peres-9788575413173.pdf>
4. Pignati WA, Lima FANS, Lara SS, Correa MLM, Barbosa JR et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. Ciênc. Saúde Colet. 2017;22(10):3281-93. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320172210.17742017>.
5. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde Centro Estadual de Saúde do Trabalhador. Protocolo de avaliação das intoxicações crônicas por agrotóxicos [Internet]. Curitiba: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná; 2013. [citado em 2017 ago 20]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CEST/Protocolo_AvaliacaoIntoxicacaoAgrotoxicos.pdf
6. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Plano Estadual de Vigilância e Atenção à Saúde de Populações Expostas aos Agrotóxicos [Internet]. Curitiba: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná; 2018 [citado em 2018 jul 2]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Agrotoxicos_CIB_FEV_2018_revisada_2.pdf
7. Rigotto RM, Aguiar ACP. Invisibilidade ou invisibilização dos efeitos crônicos dos agrotóxicos à saúde? Desafios à ciência e às políticas públicas. In: Nogueira RP, Santana JP, Rodrigues VA, Ramos ZVO, organizadores. Observatório Internacional de Capacidades Humanas, Desenvolvimento e Políticas Públicas: estudos e análises. 2. ed. Brasília: UnB/ObservaRH/Nesp - Fiocruz/Nethis; 2015. p. 47-90.
8. Barth VG, Biazon ACB. Complicações decorrentes da intoxicação por organofosforados. SaBios. 2010;5(2):27-33.
9. United Nations. Report of the Special Rapporteur on the right to food [Internet]. USA: United Nations; 2017. [citado em 2018 maio 10]. Disponível em: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G17/017/85/PDF/G1701785.pdf?OpenElement>
10. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JP. Environmental risk factors and parkinson's disease: an umbrella review of meta-analyses. Parkinsonism Relat Disord. 2016;23:1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.12.008>. PMID:26739246.
11. Delong MR, Juncos JL. Parkinson's disease and other extrapyramidal movement disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p. 2549-2559.
12. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicina. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. Vol. 2.
13. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. Eur. j. epidemiol. 2011;26(1):1-58.
14. Pereira D, Garrett C. Fatores de risco da doença de parkinson um estudo epidemiológico. Acta. med. port. 2010;23(1):15-24.
15. Quagliato EMAB. Parkinsonismo e Doença de Parkinson. In: Lopes AC. Tratado de clínica médica. 2. ed. São Paulo: Roca; 2009.

26. Langston JW. The MPTP story. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(s1):S11-19. <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-179006>. PMID:28282815.
27. Moisan F, Spinosi J, Dupupet JL, Delabre L, Mazurie JL, Goldberg M et al. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five french districts. *Mov. Disord.* 2011;26(2):271-9. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23370>.
28. Rugbjerg K, Harris MA, Shen H, Marion SA, Tsui JK, Teschke K. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease – a population-based case–control study evaluating the potential for recall bias. *Scand J Work Environ Health.* 2011 jan;37(5):427-36. <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.3142>. PMID:21240453.
29. Lulla A, Barnhill L, Bitan G, Ivanova MI, Nguyen B, O'Donnell K et al. Neurotoxicity of the Parkinson disease-associated pesticide Ziram is synuclein-dependent in Zebrafish embryos. *Environ. health perspect.* 2016;124(11):1766-75. <http://dx.doi.org/10.1289/EHP141>.
20. Azevedo MFA. Abordagem inicial no atendimento ambulatorial em distúrbios neurotóxicológicos. Parte II – agrotóxicos. *Rev Bras Neurol.* 2010;46(4):21-8.
21. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse med.* 2017;46(2):75-181. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.001>.
22. Steidl SEM, Ziegler JR, Ferreira FV. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. *Disc. scientia.* 2007;8(1):115-29.
23. Rossi A, Berger K, Chen H, Leslie D, Mailman RB, Huang X. Projection of the Prevalence of Parkinson's Disease in the Coming Decades: Revisited. *Mov. disord.* 2017;5(8):1-4.
24. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Hospital Universitário do Oeste do Paraná – ambulatório. Cascavel: UNIOESTE; 2016. [citado em 2018 maio 10]. Disponível em: <https://www5.unioeste.br/portal/huop/servicos/ambulatorio-huop>
25. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria n.º 86, de 03 de março de 2005. NR 31 - segurança e saúde no trabalho na agricultura, pecuária silvicultura, exploração florestal e aquicultura. *Diário Oficial da União, Brasília, 4 de março de 2005.*
26. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Regularização de produtos-agrotóxicos [Internet]. Brasília: ANVISA; 2018. [citado em 2018 jul 8]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/monografia-de-agrotoxicos/autorizadas>
27. Salari M, Mirmosayyeb O, Etemadifar M, Shaygannejad V, Khorvash F, Najafi MR et al. Demographic features and clinical characteristics of patients with Parkinson's disease in Isfahan, Iran. *Iran. J. neurol.* 2018;17(1):6-10. PMID: 30186553.
28. Narayan S, Liew Z, Bronstein JM, Ritz B. Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. *Environ Int.* 2017;107:266-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.04.010>. PMID:28779877.
29. Santana CM, Costa AR, Nunes RMP, Nunes NMF, Peron AP, Melo-Cavalcante AAC et al. Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos. *Cad. saúde colet.* 2016;24(3):301-7. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201600030199>.
30. Buriola AA, Oliveira MLF. Famílias de agricultores convivendo com praguicidas clandestinos no estado do Paraná - Brasil. *Cienc. enferm.* [online]. 2013;19(1):37-47. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95532013000100004>.
31. Fernandes GC, Socal MP, Schuh AFS, Rieder CRM. Clinical and epidemiological factors associated with mortality in Parkinson's Disease in a Brazilian Cohort. *Mov. disord.* 2015;30(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/959304>.
32. Menezes TN, Oliveira ECT, Fischer MATS, Esteves GH. Prevalência e controle de hipertensão arterial em idosos: um estudo populacional. *Rev. port. saúde pública.* 2016;34(2):117-24.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017.* Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
34. Ascherio AA, Schwarzschild M. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet. Neurol.* 2016;15(12):1257-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7).
35. Feng Y, Jankovic J, Wu YC. Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2015;349(1-2):3-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.017>. PMID:25553963.
36. Werneck ALS. Doença de Parkinson: etiopatogenia, clínica e terapêutica. *Rev. Hupe.* 2010;9:10-9.

37. Isotalo J, Vahlberg T, Kaasinen V. Unchanged long-term rural-to-urban incidence ratio of Parkinson's disease. *Mov. disord.* 2017;32(3):474-5. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26862>.
38. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. Indicadores de Desenvolvimento Sustentável por bacias hidrográficas do Estado do Paraná [Internet]. Curitiba: IPARDES; 2017. [citado em 2018 fev 5]. Disponível em: <http://www.ipardes.pr.gov.br/IDS/index.php/IDS2017/article/view/40>
39. Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F et al. Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(3):203-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-017-0229-z>. PMID:28185034.
40. Wang A, Cockburn M, Ly TT, Bronstein JM, Ritz B. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occup. environ. med.* 2014;71(4):275-81. <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101394>.
41. Meirelles LA, Veiga MM, Duarte F. A contaminação por agrotóxicos e o uso de EPI: análise de aspectos legais e de projeto. *Laboreal.* 2016;12(2):75-82. <http://dx.doi.org/10.4000/laboreal.2472>.
42. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. NR 06- equipamento de proteção individual [Internet]. Brasília: Ministério do Trabalho e Emprego; 1978. [citado em 2018 fev 5]. Disponível em: <http://www.trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR6.pdf>
43. Organización Mundial de la Salud. Consecuencias sanitárias del empleo de plaguicidas en la agricultura. Ginebra: OMS; 1992.
44. Furlong M, Tanner CM, Goldman SM, Bhudhikanok GS, Blair A, Chade A et al. Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Environ Int.* 2015;75:144-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.002>. PMID:25461423.
45. Gunnarsson LG, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand. j. work environ. health.* 2017;43(3):197-209. <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.3641>.
46. Yan D, Zhang Y, Liu L, Shi N, Yan H. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: dose-response metaanalysis of observational studies. *Regul. toxicol. pharmacol.* 2018;96:57-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.05.005>.
47. Elbaz A, Moisan F. The scientific bases to consider Parkinson's disease an occupational disease in agriculture professionals exposed to pesticides in France. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(4):319-21. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2015-205455>. PMID:26507749.
48. International Agency for Research on Cancer. Monographs. Lyon: IARC; 2015. (Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides; vol. 112).
49. Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-hodgkin lymphoma: a meta-analysis and supporting evidence. *Mutat Res.* 2019;781:186-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>. PMID:31342895.
50. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur. j. epidemiol.* 2011;26(7):547-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-011-9574-5>.
51. Vaccari C, El Dib R, de Camargo JLV. Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review protocol according to the OHAT approach for hazard identification. *Syst Rev.* 2017;6(1):98. <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0491-x>. PMID:28506248.
52. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017. Dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo. Paraquate em produtos agrotóxicos nopaís e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos. Diário Oficial da União [Internet], Brasília, 2017. [citado em 2018 fev 5]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871639/RDC_177_2017_.pdf/399e71db-5efb-4b34-a344-9d7e66510bce