



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Alfenas / UNIFAL-MG
Programa de Pós-graduação – Ciências Ambientais

Rua Gabriel Monteiro da Silva, 714. Alfenas - MG - CEP 37130-000
Fone: (35) 3299-1379 (Coordenação) / (35) 3701-9268 (Secretaria)
<http://www.unifal-mg.edu.br/ppgca/>



KAYNARA TREVISAN

**O USO INDISCRIMINADO DO GLIFOSATO PODERIA AUMENTAR A
PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER?**

ALFENAS/MG
2022

KAYNARA TREVISAN

**O USO INDISCRIMINADO DO GLIFOSATO PODERIA AUMENTAR A
PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER?**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais (PPGCA).

Orientador: Prof. Dr. Tales Alexandre Aversi Ferreira.

**ALFENAS/MG
2022**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Trevisan, Kaynara.

O uso indiscriminado do pesticida Glifosato poderia aumentar a prevalência da doença de Alzheimer? / Kaynara Trevisan. - Alfenas, MG, 2022.

31 f. -

Orientador(a): Tales Alexandre Aversi Ferreira.

Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2022.

Bibliografia.

1. Demências. 2. Doença de Alzheimer. 3. Pesticidas. 4. Glifosato. I. Aversi Ferreira, Tales Alexandre, orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

KAYNARA TREVISAN

“O USO INDISCRIMINADO DO GLIFOSATO PODERIA AUMENTAR A PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER?”

Aprovada em: 27 de julho de 2022.

Prof. Dr. Tales Alexandre Aversi-Ferreira

Instituição: Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL)

Profa. Dra. Sylla Figueredo da Silva

Instituição: Faculdade de Palmas (FAPAL)

Profa. Dra. Tainá de Abreu

Instituição: Universidade Federal do Tocantins (UFT)

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Ambientais.



Documento assinado eletronicamente por **Tales Alexandre Aversi Ferreira, Professor do Magistério Superior**, em 27/07/2022, às 10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Sylla Figueredo da Silva, Usuário Externo**, em 27/07/2022, às 10:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Tainá de Abreu, Usuário Externo**, em 27/07/2022, às 10:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site: https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador: 0778449 e o código: CRC C8120041.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – código de financiamento 001.

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, pelas oportunidades, sobretudo a de poder buscar o conhecimento, pela saúde, inspiração e força concedidas diariamente.

Gratidão à minha mãe Nina, ao meu irmão João Humberto e ao meu pai Edwaldo por todo incentivo, confiança, apoio, sustento e amor incondicional.

Ao meu amado noivo, Paulo, obrigada por todo apoio, companheirismo, paciência e amor que teve e tem comigo diariamente.

Aos meus familiares e amigos, agradeço pelo incentivo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Aversi, gratidão eterna pela oportunidade de aprender, pela confiança e por acreditar em mim, pela amizade, ensinamentos e inspiração para que busquemos sempre o melhor em nós e nos outros.

E a todos que de alguma forma foram importantes, tanto no convívio diário, quanto na realização deste trabalho, muito obrigada.

RESUMO

Pesticidas consistem numa ampla classe de contaminantes ambientais que podem causar efeitos agudos e crônicos à saúde aos indivíduos a eles expostos. Esses efeitos podem variar desde uma simples irritação da pele ou dos olhos até aqueles mais graves, como afetar os sistemas nervoso e reprodutor e causar câncer. As demências, incluindo a doença de Alzheimer (DA), têm chamado a atenção de pesquisadores nas últimas décadas devido à sua alta incidência em todo o mundo. A etiologia da DA ainda não é bem conhecida; entretanto, o papel do meio ambiente como um fator de risco ganhou importância. Mais preocupante é a evidência de que exposições pré e pós-natais a fatores ambientais predispõem ao aparecimento de demências no decorrer da vida. Em diversos estudos os pesticidas têm sido envolvidos na DA devido à sua capacidade de aumentar o peptídeo Beta-amiloide e a fosforilação da proteína Tau (P-Tau), causando elevação na quantidade de placas senis/amiloides e emaranhados neurofibrilares (NFTs) característicos de DA. Esta revisão tem como objetivo verificar de modo prospectivo se os dados da literatura podem ser utilizados para informar à sociedade e, especificamente aos profissionais da saúde, sobre os cuidados de prevenção e tratamento de pessoas e animais que estão submetidos ao contato com o glifosato, inclusive na alimentação.

Palavras-chave: Demências; Doença de Alzheimer; Glifosato; Pesticidas.

ABSTRACT

Pesticides consist of a wide class of environmental contaminants that can cause acute and chronic health effects to individuals exposed to them. These effects can range from simple skin or eye irritation to more serious ones, such as affecting the nervous and reproductive systems and causing cancer. Dementias, including Alzheimer's disease (AD), have attracted the attention of researchers in recent decades due to their high incidence worldwide. The etiology of AD is still not well understood; however, the role of the environment as a risk factor has gained importance. More worrying is the evidence that prenatal and postnatal exposures to environmental factors predispose to the onset of dementia later in life. In several studies, pesticides have been involved in AD due to their ability to increase the Beta-amyloid peptide and the phosphorylation of the Tau protein (P-Tau), causing an increase in the amount of senile/amyloid plaques and neurofibrillary tangles (NFTs) characteristic of AD. This review aims to prospectively verify whether literature data can be used to inform society and, specifically, health professionals, about preventive care and treatment of people and animals that are subjected to contact with glyphosate, including in food.

Keywords: Dementia; Alzheimer's disease; Glyphosate; Pesticides.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	08
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3 RESULTADOS.....	13
4 DISCUSSÃO.....	21
5 CONCLUSÕES.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

Agrotóxicos, pesticidas, defensivos químicos ou agrícolas são todos sinônimos de substâncias utilizadas na agricultura para o manejo das pragas agrícolas. Os Agrotóxicos possuem tal nomenclatura para evidenciar sua toxicidade ao ambiente, aos seres humanos e animais (SANTOS; POLINARSKI, 2012).

A agricultura como atividade voltada para o comércio teve início no século XX (FROTA; SIQUEIRA, 2021) devido ao aumento da população mundial e o aumento na densidade urbana com concomitante necessidade de maior oferta de alimentos.

Em 2025 serão 8,4 bilhões de pessoas dependentes de alimentos provenientes da zona rural (ONU, 2019) pressionando o aumento da produtividade agrícola em termos tecnológicos e organizacionais (JOBIM *et al.*, 2010), para diminuir a perda nos processos desde a lavoura até o consumidor final, não prescindindo esse processo do uso de agrotóxicos (FARIA, 2003).

Historicamente, em 1908, o químico alemão Fritz Haber desenvolveu a técnica de síntese da amônia a partir do nitrogênio e do hidrogênio atmosféricos. Já os agrotóxicos, ainda pouco usados, foram desenvolvidos e aprimorados durante a primeira metade do século XX pela indústria química para serem utilizados como armas na Segunda Guerra Mundial, principalmente na Alemanha (FARIAS, 2005; SANTOS; POLINARSKI, 2012), mas, com o fim da guerra a indústria das armas químicas se transformou em indústria de fertilizantes e defensivos agrícolas (JOBIM *et al.*, 2010; SANTOS; POLINARSKI, 2012).

A Europa pós-guerra era um campo de pobreza alimentar decorrente da escassez de alimentos devido à destruição dos campos de plantio e de pastagens. A “revolução verde” foi proposta em 1950 para expandir a produção agrícola no velho continente, mas, no Brasil o estímulo à agricultura chegou em meados da década de 1960 somente, pois o Brasil não sofreu as consequências da Guerra em seu território e fornecia/exportava mercadorias para a Europa, no entanto, o fomento agrícola era necessário para a economia e crescimento econômico. A indústria do agrotóxico foi beneficiada pelo governo brasileiro que instituiu o financiamento bancário para compra de sementes associada à compra de fertilizantes e agrotóxicos (SANTOS; POLINARSKI, 2012).

Não obstante a importância dos pesticidas para a saúde da lavoura e produção de alimentos para nutrir a população, a saúde de humanos e animais pode estar em risco, pois foram verificados diversos tipos de patologias (FROTA; SIQUEIRA, 2021), relacionadas aos efeitos dos agrotóxicos como o aumento do número de casos de doenças neurológicas,

psiquiátricas, distúrbios relacionados à memória e atenção (WANG *et al.*, 2011), câncer (IARC, 2015).

De fato, os pesticidas são substâncias utilizadas para controlar e mitigar pragas (KAMEL; HOPPIN, 2004), empregados em atividades de controle de vegetação em estradas, jardins, parques, em sistemas de água (SOLOMON; THOMPSON, 2003) e, finalmente, na agricultura, em que o uso dos pesticidas consiste na maior fonte de contaminação ambiental (NASCIMENTO; MELNYK, 2016; RODRIGUES *et al.*, 2011).

Dos pesticidas usados no mundo, o Glifosato (N-fosforometilglicina) é o mais consumido, é um organofosforado derivado da glicina utilizado como herbicida não-específico (HENDERSON *et al.*, 2010). Seu mecanismo de ação ocorre através do direcionamento da via do ácido chiquímico, agindo na inibição da 5-enolpiruvil-siquimato-3-fosfato-sintetase (EPSPS), enzima responsável por sintetizar fenilalanina, tirosina e triptofano, aminoácidos aromáticos essenciais para a sobrevivência das plantas (NASCIMENTO; MELNYK, 2016; STEINRÜCKEN; AMERHEIN, 1980), que está ausente em animais (BUSSE *et al.*, 2001; KANEKO; SAWADA; SAWAMOTO, 2017).

A ação herbicida do Glifosato foi utilizada para a formulação do produto mundialmente conhecido por *Roundup*, que foi introduzido no mercado pela companhia Monsanto a partir de 1974 (DUKE; POWLES, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2009); ainda é um dos herbicidas mais utilizados no mundo (BENBROOK, 2016; USDA, 2014), indicado para as lavouras de soja, café, cana, cítricos e arroz. Ressalta-se ainda que, ele é persistente no ambiente, pois foi detectado em águas subterrâneas (FAVA *et al.*, 2005) e superficiais (SKARK *et al.*, 2004).

Apesar de ser considerado um pesticida de baixa toxicidade, tanto ambiental como para a saúde humana e de animais, dentre aqueles disponíveis no mercado (EPA-2021), estudos sugeriram que o glifosato pode causar malformações crônicas em algumas espécies de animais, como galinhas, sapos e mamíferos (ANTONIOU *et al.*, 2012; TABATA; NAGATA, 2016).

Nesse sentido, o uso do glifosato gera apreensão na saúde, pois é um contaminante ambiental de águas, solos, animais (SAWADA *et al.*, 1988), além de que a extensiva aplicação deste pesticida pode tornar os organismos capazes de resistir contra os demais herbicidas não-seletivos (BUSSE *et al.*, 2001).

A exposição crônica ao *Roundup* mostrou ter causado a lise de eritrócitos humanos (RODRIGUES *et al.*, 2011) e alta genotoxicidade nas células da medula óssea de camundongos Swiss (CHOY, 2001), dentro das concentrações recomendadas pelo fabricante e, no ano de

2015, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 2015) concluiu que existem fortes evidências de que o glifosato é carcinogênico.

Geralmente, organofosforados persistem no ambiente por menos tempo do que os organoclorados. Enquanto aqueles persistem por um período variado entre 12 a 60 dias, estes permanecem no ambiente por aproximadamente 30 anos. A intoxicação por essas substâncias pode ocorrer por exposição aos produtos via inalação, ingestão ou absorção através da pele, podendo levar a graves problemas de saúde (NASCIMENTO; MELNYK, 2016).

A dispersão destes pesticidas na lavoura ocorre por pulverização, e, por efeito dos ventos, pode espalhar por áreas de 1 km a 2 km. O meio aquático é contaminado por três vias: I. Despejo de resíduos industriais ou descargas de efluentes na água; II. Infiltração de resíduos tóxicos no solo, contaminando os mananciais de águas; III. Escoamento superficial durante a pulverização na aplicação do produto no solo (NASCIMENTO; MELNYK, 2016).

Outros estudos mostraram que a exposição crônica ao glifosato pode levar a distúrbios neurodegenerativos, como as doenças de Alzheimer [DA] (ROSSETTI; STOKER; RAMOS, 2020) e Parkinson (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015; WANG *et al.*, 2011) e diminuição nos níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina no córtex pré-frontal, hipotálamo e hipocampo de roedores (MARTÍNEZ *et al.*, 2018), o que pode causar prejuízo para os processos de aprendizagem e memória (WANG; CAI, 2006).

As doenças demenciais gastam mais com os cuidados do que com a prevenção e geram profundo sofrimento aos pacientes, sua família e cuidadores, e por esses motivos e cuidados sociais, devem ser prevenidas (TREVISAN *et al.*, 2019).

A DA, inicialmente descoberta pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer (KOROLEV, 2014) em 1906 é a principal causa de demência senil com efeitos neurodegenerativos heterogêneos e não apresenta diagnóstico definitivo ao longo da vida, e dentre as diversas causas, a DA está ligada a fatores ambientais e genéticos (TREVISAN *et al.*, 2019).

Diversos estudos associaram a DA ao envelhecimento (TREVISAN *et al.*, 2019), evidentemente porque a maioria (em cerca de 90% dos casos) (HERRUP, 2015) de DA atinge pessoas a partir dos 65 anos e a cada 5 anos sua prevalência é dobrada provocando um aumento exponencial dependente do tempo (CHARCHAT *et al.*, 2001 e TREVISAN *et al.*, 2019).

Em função dos efeitos degenerativos neurais, a DA gera diminuição da cognição como linguagem, práxis, perda de memória (como a incapacidade de reconhecer rostos e recordar nomes), perda de julgamento e estabilidade emocional, alterações de personalidade, perda

progressiva de neurônios e aumento das placas senis e emaranhados neurofibrilares nos que resistem, destruição da rede neuronal e atrofia hipocampal evidente (KOROLEV, 2014).

Pesquisas recentes mostram que as doenças neurodegenerativas, a citar o Alzheimer e a doença de Parkinson, têm aumentado sua prevalência nos últimos anos (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015). Como mencionado, a etiologia dessas doenças ainda não é clara; entretanto, o papel do meio ambiente como um provável fator de risco tornou-se importante. O que mais preocupa é a evidência de que exposições pré e pós-natais a fatores ambientais predispõem ao acometimento por doenças neurodegenerativas ao longo da vida (BIBLE, 2014).

Nesse sentido de associar os efeitos de pesticidas à prevalência de DA, a exposição de animais e humanos a essas substâncias têm sido envolvidos na DA devido à sua capacidade de aumentar o peptídeo beta-amiloide (Ab) e a fosforilação da proteína Tau (P-Tau), atuantes na formação de placas senis/amiloides e emaranhados neurofibrilares (NFTs) comuns na DA. Ademais, mecanismos epigenéticos por complemento materno de nutrientes bem como exposição a metais e pesticidas têm sido propostos para elevar a diversidade fenotípica e suscetibilidade às doenças neurodegenerativas (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015).

Uma das possíveis causas do aumento na prevalência de DA é que mesmo fatores ambientais “leves” (como estresse comportamental ou físico), e a exposição abaixo do limite a poluentes e produtos químicos como é o caso de pesticidas, podem aumentar o risco de DA (NICOLIA; LUCARELLI; FUSO, 2015).

Considerando o atual uso de pesticidas, que no Brasil tem sido liberado sem uma análise toxicológica/ambiental eficiente pelos órgãos públicos e de análises ambientais, via decreto presidencial (BRASIL, 2020), em especial o glifosato, é razoável hipotetizar que deve existir uma relação entre o aumento do uso ou da concentração de pesticidas (glifosato) com o aumento na prevalência de DA.

Portanto, o objetivo deste trabalho é verificar de modo prospectivo se os dados da literatura podem ser utilizados para informar à sociedade e, especificamente aos profissionais da saúde, sobre os cuidados de prevenção e tratamento de pessoas e animais que estão submetidos ao contato com o glifosato, inclusive na alimentação.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

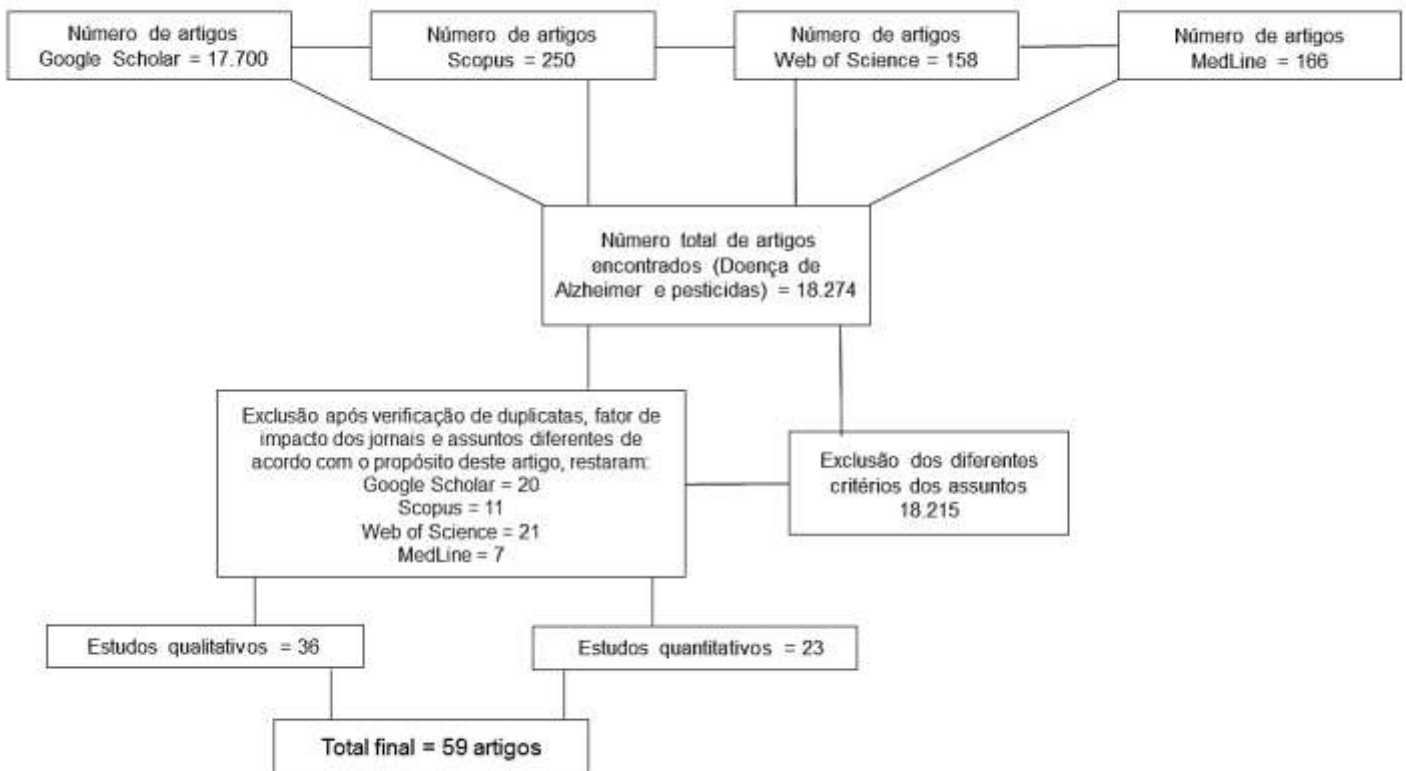
Para fins desta revisão, artigos a partir de 2012 com as associações *doença de Alzheimer e pesticidas*; *doenças neurodegenerativas e pesticidas*, foram procurados inicialmente na plataforma de periódicos CAPES que contém as bases Web of Science, Scopus e MedLine; e na plataforma Google Scholar, durante o mês de janeiro do ano de 2022, para formarem a base epistemológica da revisão num total 18274 artigos.

Destes, foram utilizados os artigos considerados mais adequados ao objetivo da presente revisão, i.e., aqueles cujo tema estava associado aos efeitos dos pesticidas, em especial o Glifosato, sobre as demências, em particular a doença de Alzheimer. As bases de escrutínio para a escolha de artigos que tratavam de assuntos semelhantes foi o fator de impacto da revista igual ou superior a 4 e a retirada de artigos duplicados feitos pelo programa EndNote da Web of Science de acesso livre. Artigos e livros sobre história e aqueles fora do escopo da relação agrotóxico/DA não seguiram o critério de terem fator de impacto igual ou superior a 4.

A partir dessa análise e considerando temas mais próximos do objetivo desse trabalho, os critérios de exclusão foram o fator de impacto da revista inferior aos fatores de impacto 4 e duplicatas, dentro das palavras-chave *pesticidas e demências* (30); *pesticidas e doença de Alzheimer* (27); *glifosato e demências* (2), tal que 20 foram derivados do Google Scholar, 21 da Web of Science, 11 do SCOPUS e 7 do MedLine (tabela 1).

3 RESULTADOS

A partir dos 18274 artigos refinados com os critérios de exclusão feito com artigos advindos de revistas cujo fator de impacto foi igual ou menor que 4 e a inclusão feita com os assuntos mais pertinentes aos objetivos desse trabalho, 18215 artigos foram excluídos, restando 59, dos quais 36 foram de escopo qualitativo e 23 quantitativo, mostrados na tabela 1, em que os temas estão associados aos artigos e na figura 1 com o fluxograma dos critérios de exclusão. Figura 1 - Diagrama de critérios de inclusão e exclusão dos artigos utilizados neste trabalho.



Fonte: Autores (2022).

A tabela 1 associa os dados de identificação dos artigos em acordo com o sistema de referências, os temas derivados das palavras-chave e os aspectos qualitativos e quantitativos dos 59 artigos após o escrutínio.

Tabela 1 - Associação entre a identificação, temas e aspectos dos artigos com fator de impacto maior que 4.

ARTIGOS	TEMA	QUAL.	QUANT.
LEE, D. H. <i>et al.</i> Association between background exposure to organochlorine pesticides and the risk of cognitive impairment: A prospective study that accounts for weight change. Environment International , v. 89, n. 90, p. 179-184, 2016.	Pesticidas e demências		X

TÍTULO	TEMA	QUAL.	QUANT.
KIM, K. S. <i>et al.</i> Associations between organochlorine pesticides and cognition in U.S. elders: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. Environment International , v. 75, p. 87-92, 2015.	Pesticidas e demências		X
LI, C. Q. <i>et al.</i> Biotic/Abiotic Stress Driven Alzheimer's disease. Frontiers in cellular neuroscience , v. 10, n. 269, p. 1-6, 2016.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
VAN-ASSEMA, D. <i>et al.</i> Blood–brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer's disease. Brain: A Journal of Neurology , v. 135, p. 181-189, 2012.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
HAMIDPOUR, R. <i>et al.</i> Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematocidal, acaracidal, and repellent activities. Journal of Traditional and Complementary Medicine , v. 5, p. 66-70, 2015.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
NICOLIA, V.; LUCARELLI, M.; FUSO, A. Environment, epigenetics and neurodegeneration: Focus on nutrition in Alzheimer's disease. Experimental Gerontology , v. 68, p. 8-12, 2015.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
DEKOSKY, S. T.; GANDY, S. Environmental Exposures and the Risk for Alzheimer Disease: Can We Identify the Smoking Guns? JAMA Neurology , v. 71, n. 3, p. 273-275, 2014.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
WAINAINA, M. N.; CHEN, Z.; ZHONG, C. Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. Neuroscience Bulletin , v. 30, n. 2, p. 253-270, 2014.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
CHIN-CHAN, M.; NAVARRO-YEPES, J.; QUINTANILLA-VEJA, B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson disease. Frontiers in cellular Neuroscience , v. 9, n. 124, p. 1-22, 2015.	Pesticidas e demências	X	

TÍTULO	TEMA	QUAL.	QUANT.
COLLOTA, M.; BERTAZZI, P. A.; BOLLATI, V. Epigenetics and Pesticides. <i>Toxicology</i> , v. 307, p. 35-41, 2013.	Pesticidas e demências	X	
MIRANDA, H. V. <i>et al.</i> Glycation in Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease. Movement Disorders , v. 31, n. 6, p. 782-790, 2016.	Pesticidas e demências	X	
YADAV, R. S.; TIWARI, N. K. Lipid integration in neurodegeneration: An Overview of Alzheimer's Disease. Molecular Neurobiology , 2014.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
VENKATESAN, R. <i>et al.</i> Malathion increases apoptotic cell death by inducing lysosomal membrane permeabilization in N2a neuroblastoma cells: a model for neurodegeneration in Alzheimer's disease. Cell Death Discovery , v. 3, 2017.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
MACDONALD, R. <i>et al.</i> Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically? Biochemical Society Transactions , v. 46, n. 4, p. 891-909, 2018.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? The Lancet Neurology , v. 16, p. 478-488, 2017.	Pesticidas e demências	X	
YADAV, S. S.; SINGH, M. K.; YADAV, R. S. Organophosphates induced Alzheimer's disease: An Epigenetic Aspect. Journal of clinical Epigenetics , v. 2, n. 1, p. 1-10, 2016.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
WINGO, T. S. <i>et al.</i> Paraoxonase 1 polymorphisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and AD-PD spectrum diseases. Neurobiology Aging , v. 33, n. 1, p. 1-4, 2013.	Glifosato e demências		X
BALTASAR, M. T. <i>et al.</i> Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases - A mechanistic approach. Toxicology Letters , v. 230, p. 85-103, 2014.	Pesticidas e demências	X	
CHEN, N. N. <i>et al.</i> Pesticides induce spatial memory deficits with synaptic impairment and an imbalanced Tau phosphorylation in rats. Journal of Alzheimer's Disease , v. 30, p. 585-594, 2012.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X

TÍTULO	TEMA	QUAL.	QUANT.
SARAVI, S. S. S.; DEHPOUR, A. R. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. Life Sciences , v. 145, p. 255-264, 2016.	Pesticidas e demências	X	
BIBLE, E. High serum levels of the pesticide metabolites DDE – a potential environmental risk factor for Alzheimer disease. Nature reviews neurology , v. 10, n. 125, 2014.	Pesticidas e demências	X	
POHANKA, M. Diagnoses of Pathological States Based on Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. Curent Medicinal Chemistry , v. 27, p. 2994-3011, 2020.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
MEDEHOUEYOU, T. C. M. <i>et al.</i> Exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of dementia, Alzheimer's disease and cognitive decline in an older population: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. Environmental Health , v. 18, n. 57, p. 2-11, 2019.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
TANG, B. L. Neuropathological Mechanisms Associated with Pesticides in Alzheimer's disease. Toxics , v. 8, n. 21, p. 1-16, 2020.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
VOORHEES, J. R. <i>et al.</i> Occupational-like organophosphate exposure disrupts microglia and accelerates deficits in a rat model of Alzheimer's diseases. NPJ Aging and Mechanisms of Disease , v. 5, n. 3, p. 1-14, 2019.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
YAN, D. <i>et al.</i> Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Nature - Scientific Reports , v. 6, p. 1-9, 2016.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
LEE, Y. <i>et al.</i> The association between toxic pesticide environmental exposure and Alzheimer's disease: A scientometric and visualization analysis. Chemosphere , v. 263, p. 1-13, 2021.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
ROSSETTI, M. F.; STOKER, C.; RAMOS, J. G. Agrochemicals and Neurogenesis. Molecular and Cellular Endocrinology , v. 510, p. 1-8, 2020.	Pesticidas e demências	X	

TÍTULO	TEMA	QUAL.	QUANT.
FAITH, A. L. <i>et al.</i> Bbc3 Loss Enhances Survival and Protein Clearance in Neurons Exposed to the Organophosphate Pesticide Chlorpyrifos. Toxicological Sciences , v. 183, n.2, p. 378-392, 2021.	Pesticidas e demências		X
RAHMAN, M. A. <i>et al.</i> Emerging risk of environmental factors: insight mechanisms of Alzheimer's diseases. Environmental Science and Pollution Research , v. 27, p. 44659-44672, 2020.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
SCHMIDT, S. Fungicide Exposure and Amyloid Plaques in Mice: Further Evidence of an Environmental Risk Factor for Alzheimer's Disease. Environmental Health Perspectives , v. 128, n. 9, p. 094006-1 – 094006-2, 2020.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
LAFON, P. A. <i>et al.</i> Fungicide Residues Exposure and b-amyloid Aggregation in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. Environmental Health Perspectives , v. 128, n. 1, p. 017011-1 – 017011-20, 2020.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
SINGH, N.; GAUTAM, P. Neurodegenerative Diseases: Impact of Pesticides. Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences , v. 9, n. 5, p. 572-579, 2021.	Pesticidas e demências	X	
FARKHONDEH, T. <i>et al.</i> Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide-induced neurotoxicity and its amelioration: a review. Environmental Science and Pollution Research , 2020.	Pesticidas e demências	X	
ALOIZOU, A. M. <i>et al.</i> Pesticides, cognitive functions and dementia: A review. Toxicology Letters , v. 326, p. 31-51, 2020.	Pesticidas e demências	X	
XIAO, J. <i>et al.</i> Pesticides Exposure and Dopaminergic Neurodegeneration. Exposure and Health , v. 13, p. 295-306, 2020.	Pesticidas e demências	X	
MIR, R. H. <i>et al.</i> Role of environmental pollutants in Alzheimer's disease: a review. Environmental Science and Pollution Research , v. 27, p. 44724-44742, 2020.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
VINCENZA, A. <i>et al.</i> A patent review of Butyrylcholinesterase inhibitor and reactivators 2010-2017. Expert Opinion on Therapeutic Patents , p. 1744-1774, 2018.	Pesticidas e demências	X	

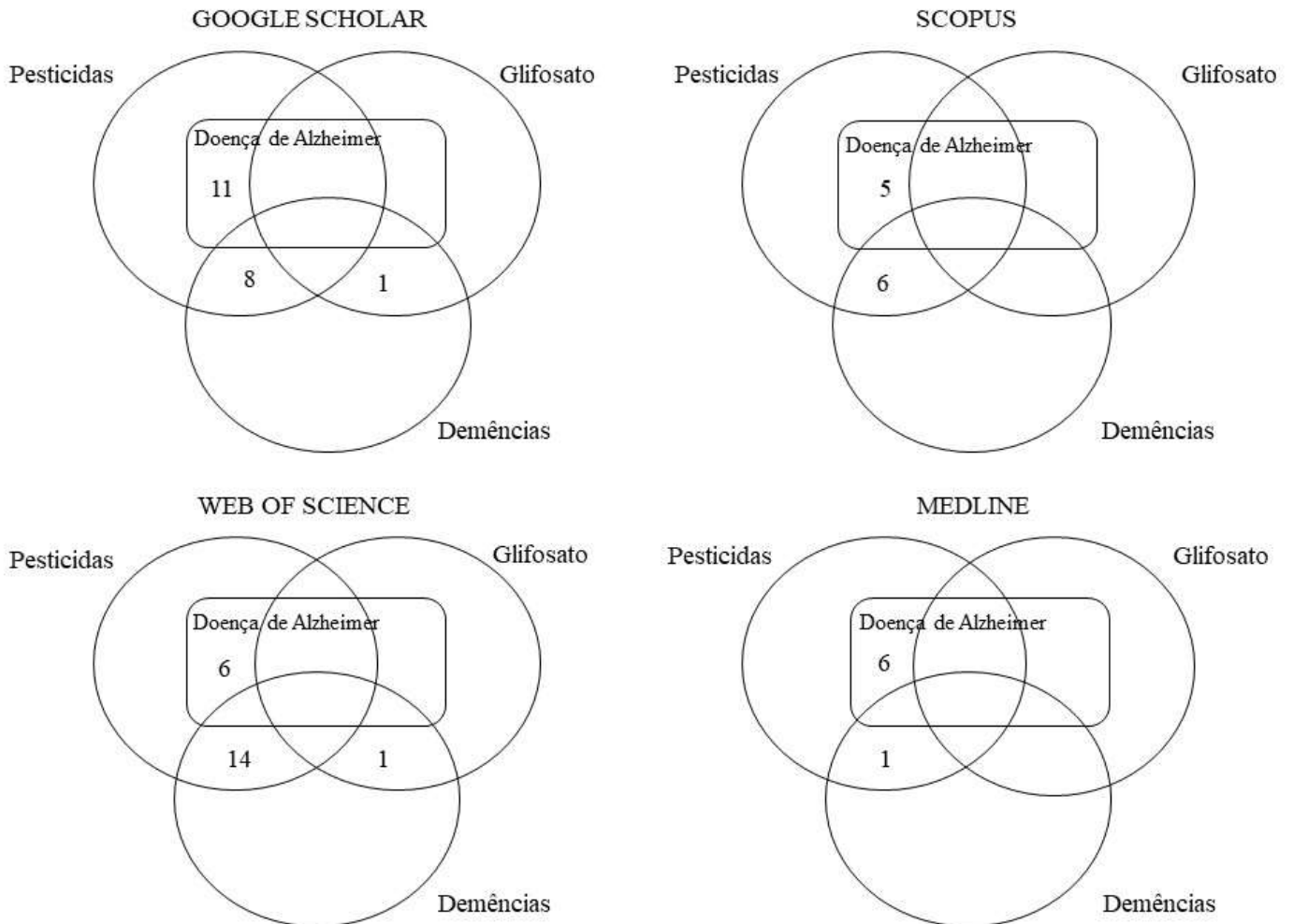
TÍTULO	TEMA	QUAL.	QUANT.
COLOVIC, M. B. <i>et al.</i> Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. Current Neuropharmacology , v. 11, p. 315-335, 2013.	Pesticidas e demências	X	
TEMEYER, K. B. <i>et al.</i> Acetylcholinesterases of blood-feeding flies and ticks. Chemico-Biological Interactions , v. 203, p.319-322, 2013.	Pesticidas e demências		X
SOREQ, H. Checks and balances on cholinergic signaling in brain and body function. Trends in Neurosciences , v. 38, n. 7, 2015.	Pesticidas e demências	X	
WU, D. <i>et al.</i> Dichlorodiphenyltrichloroethane Impairs Amyloid Beta Clearance by Decreasing Liver X Receptor Alfa Expression. Frontiers in aging neuroscience , v. 13, p. 1-9, 2021.	Glifosato e demências		X
PATEL, S. Disruption of aromatase homeostasis as the cause of a multiplicity of ailments: A comprehensive review. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology , v. 168, p. 19-25, 2017.	Pesticidas e demências	X	
RICHARDSON, J. R. <i>et al.</i> Elevated Serum Pesticide Levels and Risk for Alzheimer Disease. JAMA Neurology , v. 71, n. 3, p. 284-290, 2014.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
KANTHASAMY, A. <i>et al.</i> Emerging Neurotoxic Mechanisms in Environmental Factors - Induced Neurodegeneration. Neurotoxicology , v. 33, n.4, p. 833-837, 2012.	Pesticidas e demências	X	
FRANCO, F. C. <i>et al.</i> Evaluating genotoxic risks in Brazilian public health agents occupationally exposed to pesticides: a multi-biomarker approach. Environmental Science Pollutant Research , v. 23, p. 19723-19734, 2016.	Pesticidas e demências		X
CERVELLATI, C. <i>et al.</i> Evaluating the link between Paraoxonase-1 levels and Alzheimer's disease development. Minerva Medical , v. 110, n. 3, p. 238-250, 2019.	Pesticidas e doença de Alzheimer	X	
TERRY, A. V. Functional Consequences of Repeated Organophosphate Exposure: Potential Non-Cholinergic Mechanisms. Pharmacology & Therapeutics , v. 134, n. 3, p. 355-365, 2012.	Pesticidas e demências	X	
EID, A.; MHATRE, I.; RICHARDSON, J. R. Gene-environment interactions in Alzheimer's Disease: A potential path to precision medicine. Pharmacology & Therapeutics , v. 199, p. 173-187, 2019.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X

TÍTULO	TEMA	QUAL.	QUANT.
CARTER, C. J. Genetic, Transcriptome, Proteomic, and Epidemiological Evidence for Blood-Brain Barrier Disruption and Polymicrobial Brain Invasion as Determinant Factors in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease Reports , v. 1, p. 125-157, 2017.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
SABARWAL, A.; KUMARA, K.; SINGH, R. P. Hazardous effects of chemical pesticides on human health—Cancer and other associated disorders. Environmental Toxicology and Pharmacology , v. 63, p. 103-114, 2018.	Pesticidas e demências	X	
PEARSON, B. L. <i>et al.</i> Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration. Nature communications , v. 7, p. 1-12, 2016.	Pesticidas e demências		X
HEYS, K. A. <i>et al.</i> Levels of Organochlorine Pesticides Are Associated with Amyloid Aggregation in Apex Avian Brains. Environmental Science & Technology , v. 51, p. 8672-8681, 2017.	Pesticidas e doença de Alzheimer		X
ZAGANAS, I. <i>et al.</i> Linking pesticide exposure and dementia: What is the evidence? Toxicology , v. 307, p. 3-11, 2013.	Pesticidas e demências	X	
STEENLAND, K. <i>et al.</i> Occupational pesticide exposure and screening tests for neurodegenerative disease among an elderly population in Costa Rica. Environmental Research , v. 120, p. 96-101, 2013.	Pesticidas e demências		X
SANCHEZ-SANTED, F.; COLOMINA, M. T.; HERNÁNDEZ, E. H. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. Cortex , v. 74, p. 417-426, 2016.	Pesticidas e demências	X	
MEDEHOUEYOU, T. C. M. <i>et al.</i> Plasma polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in dementia: The Canadian Study of Health and Aging. Environment International , v. 69, p. 141-147, 2014.	Pesticidas e demências		X
HERNANDÉZ, A. F. <i>et al.</i> Systematic reviews on neurodevelopmental and neurodegenerative disorders linked to pesticide exposure: Methodological features and impact on risk assessment. Environment International , v. 92, n.93, p. 657-679, 2016.	Pesticidas e demências		X

Fonte: Autores (2022).

As palavras-chave *pesticidas*, *glifosato*, *demências* e *doença de Alzheimer* foram associadas em diagrama de Venn para cada plataforma de busca utilizada, após o escrutínio considerando os critérios de exclusão e inclusão, mostrando a interseção dos temas (figura 2).

Figura 2 - Diagrama de Venn de artigos encontrados no Google Scholar, SCOPUS, Web of Science e MedLine após considerar os critérios de exclusão e inclusão.



Fonte: Autores (2022).

4 DISCUSSÃO

De acordo com os dados da literatura observados nesse trabalho, a relação entre a prevalência de demências com a exposição aos agrotóxicos parece ser um tanto especulativa, pois 36 artigos derivados de revistas com fator de impacto maior que 4 são derivados de dados qualitativos e 23 de dados quantitativos.

O tema *pesticidas e demências* (30/59) foi o mais encontrado em um sistema de procura que, dentro dos valores de fator de impacto maior que 4, pode ser considerado parcialmente estocástico, mostrando que o tema é de interesse de pesquisadores em termos mundiais.

A menor quantidade de temas foi *glifosato e demências* (2/59) mostrando que, não obstante à preocupação geral em associar pesticidas e demências, os efeitos do glifosato parecem estar subestimados, basta observar a figura 2 nas interseções entre *pesticidas e glifosato*. Essa ideia é reforçada pelo fato do tema *pesticidas e DA* (27/59) foi o segundo mais encontrado para a proposta desse trabalho.

Nesse sentido, os próprios dados justificam a análise em trabalhos científicos da relação entre o pesticida mais usado no mundo com uma das demências que afetam a população idosa em alta prevalência (VERULAVA; GRDZELISHVILL; MAGALDADZE, 2018).

Os artigos que serviram de base para a epistemologia teórica desse trabalho foram escolhidos para fornecerem dados mais específicos e relacionados a construção do artigo, pois alguns mostram dados quantitativos dos efeitos do glifosato sobre a fragilidade osmótica de eritrócitos que ocorreu dentro das concentrações recomendadas pelo fabricante (RODRIGUES *et al.*, 2011) e sobre os aspectos que associam diretamente as teorias do envelhecimento com a DA (TREVISAN *et al.*, 2019).

Os problemas neurodegenerativos têm origem familiar (genética) ou ambiental (TREVISAN *et al.*, 2019), com aumento recente da prevalência associada aos fatores ambientais (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEGA, 2015), e se associar essa informação com o aumento do ganho de idade da população mundial (BOTTINO, 2002), em uma análise óbvia, aumentará o tempo de contato do ser humano com fatores ambientais degenerativos.

Nesse escopo, se o glifosato é o pesticida mais usado em termos mundiais (HENDERSON *et al.*, 2010), a população terá maior probabilidade de sofrer seus efeitos no ambiente, local de uso do mesmo, como solos, mananciais (FAVA *et al.*, 2005) e superfícies

(SKARK *et al.*, 2004), ar, alimentos de origem vegetal diretamente, ou indiretamente de origem animal (SAWADA *et al.*, 1988).

Na impossibilidade de impedir o ganho de idade para toda a população em geral, evitar o risco de afetar a saúde requer processos preventivos se considerar que é consenso que os pesticidas em geral causam a DA, o que aparenta ocorrer (ROSSETTI; STOKER; RAMOS, 2020) (tabela 1; figura 2).

As demências tendem a aumentar sua prevalência com o ganho de idade (TREVISAN *et al.*, 2019) devido às deteriorações dos neurônios por causa dos fatores de circulação, principalmente, que veicula tóxicos e podem diminuir a oferta de oxigênio e nutrientes para estes. Nesse sentido, o aumento da fragilidade de eritrócitos gerado pelo glifosato (RODRIGUES *et al.*, 2011) indica que a pressão de oxigênio está diminuída no indivíduo com alta repercussão no tecido neural.

A morte de neurônios está ligada diretamente às demências, o que ocorre na DA principalmente nas áreas cujo neurotransmissor é a acetilcolina (TREVISAN *et al.*, 2019); o glifosato altera o nível de neurotransmissores no córtex, hipotálamo e hipocampo (MARTÍNEZ *et al.*, 2018), diminuindo os processos cognitivos e mnemônicos (WANG; CAI, 2006).

Supondo que os dados dos estudos até agora realizados que o glifosato é tóxico para o sistema neural, o que é fortemente sugerido pelos trabalhos práticos e menos especulativos, é razoável indicar que a exposição a ele deve ser evitada como forma de prevenção de DA e das demências gerais. A DA, devido ao forte aspecto ambiental associado à sua prevalência, parece ser mais preocupante sua afecção.

Logo, pode-se dizer que deve existir uma relação entre o aumento do uso ou da concentração de pesticidas (glifosato) com o aumento na prevalência de DA, como sugerido via hipótese nesse trabalho.

Nesse sentido, as ações governamentais em geral devem dirigir sua atenção para diminuir o uso de agrotóxicos, não obstante a sua necessidade para a produção de alimentos em alta escala (FROTA; SIQUEIRA, 2021) para estimular pesquisas destinadas à produção de insumos biológicos (biopesticidas), e para a produção na agricultura familiar, um tipo de agricultura desenvolvida em pequenas propriedades rurais que no Brasil sustentam cerca de 70% da população. A agricultura familiar está mais ligada aos processos de sustentabilidade por gerar menos danos ambientais e à saúde dos animais e do homem, pois cuidar de pequenas lavouras requer menos pesticidas industriais e permite o uso de biopesticidas.

O processo de prevenção de demências passa pela equipe multidisciplinar da medicina da família para a conscientização dos perigos, para mostrar os cuidados e processos na desintoxicação daqueles que trabalham na lavoura e/ou moram perto delas. A fiscalização ambiental com gerenciamento focado na prevenção é fator determinante para evitar o uso exacerbado de pesticidas. Assim como proposto por Trevisan e colaboradores (2019) as pessoas devem iniciar a prevenção de DA ainda jovens, então, para a DA e outras demências evitar o contato com os agrotóxicos pode diminuir os problemas de saúde e os gastos com as doenças que são maiores que os gastos de prevenção (VERULAVA; GRDZELISHVILL e MAGALDADZE, 2018).

Os dados prospectivos da literatura mostram que a sociedade, os profissionais da saúde, os órgãos governamentais e não governamentais devem agir para que ocorram cuidados de prevenção para pessoas e animais que podem estar submetidos ao contato com o glifosato.

5 CONCLUSÕES

Existe uma relação entre o aumento no uso ou na concentração de pesticidas, sobretudo o Glifosato, com o aumento na prevalência de doença de Alzheimer, como sugerido via hipótese neste trabalho.

Deste modo, as ações governamentais em geral devem dirigir sua atenção para diminuir o uso de pesticidas, não obstante a sua necessidade para a manutenção de lavouras e da produção de alimentos em alta escala. Estimular pesquisas destinadas ao desenvolvimento de insumos biológicos (biopesticidas) e a produção de alimentos na agricultura familiar são alternativas à diminuição da quantidade de pesticidas utilizados.

O processo de prevenção de demências, sobretudo a DA, passa por equipe multidisciplinar de medicina da família para a conscientização dos perigos e para mostrar os cuidados e os processos da desintoxicação daqueles que trabalham na lavoura e/ou moram perto delas. A fiscalização ambiental com gerenciamento focado na prevenção da saúde é fator determinante para evitar o uso indiscriminado de pesticidas.

REFERÊNCIAS

- ALOIZOU, A. M. *et al.* Pesticides, cognitive functions and dementia: A review. **Toxicology Letters**, USA, v. 326, n. 1, p. 31-51, 2020.
- ANDERSON, F. *et al.* Bbc3 Loss Enhances Survival and Protein Clearance in Neurons Exposed to the Organophosphate Pesticide Chlorpyrifos. **Toxicological Sciences**, Oxford, v. 183, n. 2, p. 378-392, 2021.
- ANDRISANO, V. *et al.* A patent review of Butyrylcholinesterase inhibitor and reactivators 2010-2017. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, London, v. 1, n. 1, p. 1744-1774, 2018.
- ANGELOPOULOU, E. *et al.* APOE Genotype and Alzheimer's Disease: The Influence of Lifestyle and Environmental Factors. **American Chemical Society Neuroscience**, New York, v. 12, n. 1, p. 2749-2764, 2021.
- ANTONIOU, M. *et al.* Teratogenic effects of glyphosate-based herbicides: divergence of regulatory decisions from scientific evidence. **Journal Environmental Anal Toxicology**, London, v. 4, n. 6, p. 1-13, 2012.
- BALTASAR, M. T. *et al.* Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases - A mechanistic approach. **Toxicology Letters**, USA, v. 230, n. 1, p. 85-103, 2014.
- BENBROOK, C. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. **Environmental Science Europe**, USA, v. 28, n. 3, p. 1-14, 2016.
- BIBLE, E. High serum levels of the pesticide metabolites DDE – a potential environmental risk factor for Alzheimer disease. **Nature reviews neurology**, USA, v. 10, n. 125, p. 1-9, 2014.
- BOTTINO, C. *et al.* Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer, **Arquivos de Neuropsiquiatria**, Academia Brasileira de Neurologia, v. 60, n. 1, p. 70-79, 2002.
- BRASIL. Congresso, Senado. Decreto nº 10.282 de março de 2020, que regulamenta a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020. **Coleção de Leis da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 2020. Acesso em: 26 fev. 2022. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10282.htm
- BUSSE, M. *et al.* Glyphosate toxicity and the effects of long-term vegetation control on soil microbial communities. **Soil Biology and Biochemistry**, USA, v. 33, n. 1, p. 1777-1789, 2001.
- CARTER, C. Genetic, Transcriptome, Proteomic, and Epidemiological Evidence for Blood-Brain Barrier Disruption and Polymicrobial Brain Invasion as Determinant Factors in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, USA, v. 1, n. 1, p. 125-157, 2017.

CERVELLATI, C. *et al.* Evaluating the link between Paraoxonase-1 levels and Alzheimer's disease development. **Minerva Medical**, California, v. 110, n. 3, p. 238-250, 2019.

CHARCHAT, H. *et al.* Investigação de Marcadores Clínicos dos Estágios Iniciais da Doença de Alzheimer com Testes Neuropsicológicos Computadorizados. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, Brasil, v. 14, n. 2, p. 305–316, 2001.

CHEN, N. N. *et al.* Pesticides induce spatial memory deficits with synaptic impairment and an imbalanced Tau phosphorylation in rats. **Journal of Alzheimer's disease**, San Antonio, v. 30, n. 1, p. 585-594, 2012.

CHIN-CHAN, M.; NAVARRO-YEPES, J.; QUINTANILLA-VEGA, B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. **Frontiers in cellular neuroscience**, México, v. 9, n. 124, p. 1-22, 2015.

CHOY, W. *In*: Choy W. Ed. **Genetic Toxicology and Cancer Risk Assessment**. New York, NY: Marcel Dekker, p. 93-113, 2001.

COLLOTA, M.; BERTAZZI, P. A.; BOLLATI, V. Epigenetics and Pesticides. **Toxicology**, USA, v. 307, n. 2, p. 35-41, 2013.

COLOVIC, M. B. *et al.* Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. **Current Neuropharmacology**, USA, v. 11, n. 2, p. 315-335, 2013.

DEKOSKY, S.; GANDY, S. Environmental Exposures and the Risk for Alzheimer Disease: Can We Identify the Smoking Guns? **JAMA Neurology**, USA, v. 71, n. 3, p. 273-275, 2014.

DOTY, R. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? **The Lancet Neurology**, USA, v. 16, n. 2, p. 478-488, 2017.

DUKE, S.; POWLES, S. Glyphosate: a once-in-a-century herbicide. **Pesticides Management Science**, USA, v. 64, n. 4, p. 319–25, 2008.

EID, A.; MHATRE, I.; RICHARDSON, J. Gene-environment interactions in Alzheimer's Disease: A potential path to precision medicine. **Pharmacology & Therapeutics**, London, v. 199, n. 1, p. 173-187, 2019.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA-US). **Catchment Models and Management Tools for Diffuse Contaminants (Sediment, Phosphorus and Pesticides): DiffuseTools Project**, USA, v. 1, n. 396, p. 1-64, 2021.

FARIA, M. V. C. Avaliação de ambientes e produtos contaminados por agrotóxicos. É veneno ou é remédio? **Agrotóxicos, saúde e ambiente**, Brasil, v. 1, n. 1, p. 137-156, 2003.

FARIAS, R. F. **Para gostar de ler a História da Química**. 2a. ed. Editora Átomo: Campinas, 2005.

FARKHONDEH, T. *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide-induced neurotoxicity and its amelioration: a review. **Environmental Science and Pollution Research**, London, v. 1, n. 1, p. 1-12, 2020.

FAVA, L. *et al.* Pesticide metabolites as contaminants of groundwater resources: assessment of the leaching potential of endosulfan sulfate, 2,6-dichlorobenzoic acid 3,4-dichloroaniline 2,4-dichlorophenol and 4-chloro-2-methylphenol. **Microchem Journal**, USA, v. 79, n. 1, p. 207-211, 2005.

FRANCO, F. C. *et al.* Evaluating genotoxic risks in Brazilian public health agents occupationally exposed to pesticides: a multi-biomarker approach. **Environmental Science Pollutant Research**, London, v. 23, n. 2, p. 19723-19734, 2016.

FROTA, M. T. B. A.; SIQUEIRA, C. E. Agrotóxicos: Os venenos ocultos na nossa mesa. **Reports in public health**, USA, v. 37, n. 2, p. 1-5, 2021.

HAMIDPOUR, R. *et al.* Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematocidal, acaricidal, and repellent activities. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, USA, v. 5, n. 2, p. 66-70, 2015.

HENDERSON, M. *et al.* **Glyphosate Technical Fact Sheet**. National Pesticide Information Center. 2010. [S.I.]. Disponível em: <http://npic.orst.edu/factsheets/archive/glyphotech.html>. Acesso em: 15 jan. 2022.

HERNANDÉZ, A. *et al.* Systematic reviews on neurodevelopmental and neurodegenerative disorders linked to pesticide exposure: Methodological features and impact on risk assessment. **Environment International**, London, v. 92, n. 93, p. 657-679, 2016.

HERRUP, K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. **Nature Neuroscience**, New York, v. 18, n. 6, p. 794-799, 2015.

HEYS, K. *et al.* Levels of Organochlorine Pesticides Are Associated with Amyloid Aggregation in Apex Avian Brains. **Environmental Science & Technology**, London, v. 51, n. 2, p. 8672-8681, 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) **Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides**. Lyon, v. 112, p. 1-2, 2015. Disponível em: <<https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/MonographVolume112-1.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2022.

JOBIM, P. F. C. *et al.* Existe uma associação entre mortalidade por câncer e uso de agrotóxicos? Uma contribuição ao debate. **Ciência e Saúde coletiva**, Porto Alegre, v. 15, n. 1, p. 277-288, 2010.

KAMEL, F.; HOPPIN, J. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. **Environment Health Perspective**, Inglaterra, v. 112, n. 9, p. 950-958, 2004.

- KANEKO, N.; SAWADA, M.; SAWAMOTO, K. Mechanisms of neuronal migration in the adult brain. **Journal of neurochemistry**, New York, v. 141, n. 6, p. 835–847, 2017.
- KANTHASAMY, A. *et al.* Emerging Neurotoxic Mechanisms in Environmental Factors - Induced Neurodegeneration. **Neurotoxicology**, California, v. 33, n. 4, p. 833–837, 2012.
- KIM, K. S. *et al.* Associations between organochlorine pesticides and cognition in U.S. elders: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. **Environment International**, London, v. 75, n. 2, p. 87-92, 2015.
- KOROLEV, I. Alzheimer's Disease: A clinical and basic science review. **Medical Student Research Journal**, USA, v. 4, n. 1, p. 24–33, 2014.
- LAFON, P. A. *et al.* Fungicide Residues Exposure and b-amyloid Aggregation in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Environmental Health Perspectives**, London, v. 128, n. 1, p. 017011-1 – 017011-20, 2020.
- LEE, D. H. *et al.* Association between background exposure to organochlorine pesticides and the risk of cognitive impairment: A prospective study that accounts for weight change. **Environment International**, Inglaterra, v. 89, n. 90, p. 179-184, 2016.
- LEE, Y. *et al.* The association between toxic pesticide environmental exposure and Alzheimer's disease: A scientometric and visualization analysis. **Chemosphere**, USA, v. 263, n. 1, p. 1-13, 2021.
- LI, C. Q. *et al.* Biotic/Abiotic Stress Driven Alzheimer's disease. **Frontiers in cellular neuroscience**, China, v. 10, n. 269, p. 1-6, 2016.
- MACDONALD, R. *et al.* Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically? **Biochemical Society Transactions**, New York, v. 46, n. 4, p. 891-909, 2018.
- MARTÍNEZ, M. A. *et al.* Neurotransmitter changes in rat brain regions following glyphosate exposure. **Environmental Research**, London, v. 161, n. 1, p. 212–219, 2018.
- MEDEHOUEYOU, T. C. M. *et al.* Exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of dementia, Alzheimer's disease and cognitive decline in an older population: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. **Environmental Health**, USA, v. 18, n. 57, p. 2-11, 2019.
- MEDEHOUEYOU, T. C. M. *et al.* Plasma polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in dementia: The Canadian Study of Health and Aging. **Environment International**, California, v. 69, n. 2, p. 141-147, 2014.
- MIR, R. H. *et al.* Role of environmental pollutants in Alzheimer's disease: a review. **Environmental Science and Pollution Research**, London, v. 27, n. 3, p. 44724-44742, 2020.
- MIRANDA, H. V. *et al.* Glycation in Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease. **Movement Disorders**, USA, v. 31, n. 6, p. 782-790, 2016.

NASCIMENTO, L.; MELNYK, A. A química dos pesticidas no meio ambiente e na saúde. **Revista Mangaio Acadêmico**, João Pessoa, v. 1, n. 1, p. 54-61, 2016.

NICOLIA, V.; LUCARELLI, M.; FUSO, A. Environment, epigenetics and neurodegeneration: Focus on nutrition in Alzheimer's disease. **Experimental Gerontology**, Alemanha, v. 68, n. 2015, p. 08-12, 2015.

PATEL, S. Disruption of aromatase homeostasis as the cause of a multiplicity of ailments: A comprehensive review. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, London, v. 168, n. 5, p. 19-25, 2017.

PEARSON, B. *et al.* Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration. **Nature communications**, USA, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2016.

POHANKA, M. Diagnoses of Pathological States Based on Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. **Curent Medicinal Chemistry**, San Antonio, v. 27, n. 1, p. 2994-3011, 2020.

RAHMAN, M. A. *et al.* Emerging risk of environmental factors: insight mechanisms of Alzheimer's diseases. **Environmental Science and Pollution Research**, London, v. 27, n. 1, p. 44659-44672, 2020.

RICHARDSON, J. *et al.* Elevated Serum Pesticide Levels and Risk for Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, USA, v. 71, n. 3, p. 284-290, 2014.

RODRIGUES, H. G. *et al.* Efeitos de pesticidas sobre a fragilidade osmótica de eritrócitos – Uma breve revisão. **Biotemas**, Brasil, v. 1, n. 22, p. 7-16, 2009.

RODRIGUES, H. G. *et al.* Effects of Roundup pesticide on the stability of human erythrocyte membranes and micronuclei frequency in bone marrow cells of Swiss Mice. **The Open Biology Journal**, USA, v. 4, n. 1, p. 54-59, 2011.

ROSSETTI, M. F.; STOKER, C.; RAMOS, J. Agrochemicals and Neurogenesis. **Molecular and Cellular Endocrinology**, New York, v. 510, n. 1, p. 1-8, 2020.

SABARWAL, A.; KUMARA, K.; SINGH, R. Hazardous effects of chemical pesticides on human health—Cancer and other associated disorders. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, New York, v. 63, n. 7, p. 103-114, 2018.

SANCHEZ-SANTED, F.; COLOMINA, M. T.; HERNÁNDEZ, E. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. **Cortex**, México, v. 74, n. 1, p. 417-426, 2016.

SANTOS, J. P.; POLINARSKI, C. A. História dos Agrotóxicos e possíveis impactos do seu uso para a Saúde. **Cadernos PDE Unioeste**, Foz do Iguaçu, v. 1, n. 1, p. 1-21, 2012.

SARAVI, S. S. S.; DEHPOUR, A. R. Potential role of organochlorine pesticides in the

pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. **Life Sciences**, New York, v. 145, n. 4, p. 255-264, 2016.

SAWADA, Y. *et al.* Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate. **The Lancet**, USA, v. 331, n. 8580, p. 255-314, 1988.

SCHMIDT, S. Fungicide Exposure and Amyloid Plaques in Mice: Further Evidence of an Environmental Risk Factor for Alzheimer's Disease. **Environmental Health Perspectives**, London, v. 128, n. 9, p. 094006-1 – 094006-2, 2020.

SINGH, N.; GAUTAM, P. Neurodegenerative Diseases: Impact of Pesticides. **Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences**, Texas, v. 9, n. 5, p. 572-579, 2021.

SINGH-YADAV, S.; KUMAR-SINGH, M.; SINGH-YADAV, R. Organophosphates induced Alzheimer's disease: An Epigenetic Aspect. **Journal of Clinical Epigenetics**, USA, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2016.

SKARK, C. *et al.* Contribution of non-agricultural pesticides to pesticide load in surface water. **Pesticide Management Science**, Texas, v. 60, n. 6, p. 525-530, 2004.

SOLOMON, K.; THOMPSON, D. Ecological risk assessment for aquatic organisms from over-water uses of glyphosate. **Journal of Toxic and Environmental Health**, California, v. 6, n. 3, p. 211-246, 2003.

SOREQ, H. Checks and balances on cholinergic signaling in brain and body function. **Trends in Neurosciences**, USA, v. 38, n. 7, p. 1-12, 2015.

STEENLAND, K. *et al.* Occupational pesticide exposure and screening tests for neurodegenerative disease among an elderly population in Costa Rica. **Environmental Research**, USA, v. 120, n. 60, p. 96-101, 2013.

STEINRÜCKEN, H. C.; AMRHEIN, N. The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvyl-shikimic acid-3-phosphate synthase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, London, v. 94, n. 1, p. 1207–1212, 1980.

TABATA, H.; NAGATA, K. I. Decoding the molecular mechanisms of neuronal migration using in utero electroporation. **Medical Molecular Morphology**, New York, v. 49, n. 2, p. 63–75, 2016.

TANG, B. L. Neuropathological Mechanisms Associated with Pesticides in Alzheimer's disease. **Toxics**, London, v. 8, n. 21, p. 1-16, 2020.

TEMEYER, K. *et al.* Acetylcholinesterases of blood-feeding flies and ticks. **Chemico-Biological Interactions**, California, v. 203, p. 319-322, 2013.

TERRY, A. V. Functional Consequences of Repeated Organophosphate Exposure: Potential Non-Cholinergic Mechanisms. **Pharmacology & Therapeutics**, USA, v. 134, n. 3, p. 355-365, 2012.

TREVISAN, K. *et al.* Theories of aging and prevalence of Alzheimer's disease. **BioMed research international**, London, v. 2019, n. 1, p. 1-10, 2019.

ONU. **United Nations**, 2019. Department of Economic and Social Affairs. World populations prospect 2019. Disponível em: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/> Acesso em: 15 jan. 2022.

USDA. United States department of agriculture: pesticide use in U.S. agriculture-21 selected crops, 1960-2008. **Economic Information Bulletin**, USA, v. 124, n. 1, p. 1–80, 2014.

VAN-ASSEMA, D. *et al.* Blood–brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer’s disease. **Brain: A Journal of Neurology**, California, v. 135, n. 25, p. 181-189, 2012.

VENKATESAN, R. *et al.* Malathion increases apoptotic cell death by inducing lysosomal membrane permeabilization in N2a neuroblastoma cells: a model for neurodegeneration in Alzheimer’s disease. **Cell Death Discovery**, New York, v. 3, n. 1, p. 1-17, 2017.

VERULAVA, T. *et al.* Social Problems of Alzheimer Patients and Their Family Members. **Home Health Care Management & Practice**, USA, v. 30, n. 4, p. 175-178, 2018.

VOORHEES, J. *et al.* Occupational-like organophosphate exposure disrupts microglia and accelerates deficits in a rat model of Alzheimer’s diseases. **NPJ Aging and Mechanisms of Disease**, USA, v. 5, n. 3, p. 1-14, 2019.

WAINAINA, M.; CHEN, Z.; ZHONG, C. Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer’s disease. **Neuroscience Bulletin**, London, v. 30, n. 2, p. 253-270, 2014.

WANG, G. W.; CAI, J. X. Disconnection of the hippocampal - prefrontal cortical circuits impairs spatial working memory performance in rats. **Behavior Brain Research**, Alemanha, v. 175, n. 1, p. 329–336, 2006.

WANG, G. W. *et al.* Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate. **Parkinsonism related disorder**, London, v. 17, n. 1, p. 486–487, 2011.

WINGO, T. *et al.* Paraoxonase 1 polymorphisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and AD-PD spectrum diseases. **Neurobiology Aging**, USA, v. 33, n. 1, p. 1-4, 2013.

WU, D. *et al.* Dichlorodiphenyltrichloroethane Impairs Amyloid Beta Clearance by Decreasing Liver X Receptor Alfa Expression. **Frontiers in aging neuroscience**, London, v. 13, n. 2, p. 1-9, 2021.

XIAO, J. *et al.* Pesticides Exposure and Dopaminergic Neurodegeneration. **Exposure and Health**, Texas, v. 13, n. 3, p. 295-306, 2020.

YADAV, R. S.; TIWARI, N. K. Lipid integration in neurodegeneration: An Overview of Alzheimer’s Disease. **Molecular Neurobiology**, San Diego, v. 2, n. 1, p. 23-42, 2014.

YAN, D. *et al.* Pesticide exposure and risk of Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. **Nature - Scientific Reports**, New York, v. 6, n. 2, p. 1-9, 2016.

ZAGANAS, I. *et al.* Linking pesticide exposure and dementia: What is the evidence? **Toxicology**, USA, v. 307, n. 30, p. 3-11, 2013.