

Kelly Ferreira Dos Santos Lima<sup>1</sup>, Ana Maria Silva de Melo<sup>2</sup>, Aírís Barbosa de Lima<sup>3</sup>, Clécia Rodrigues Santos<sup>4</sup>, Livia Rafaella de Almeida Silva<sup>5</sup>

Professor(a) Orientador(a): Meirielly Kellya Holanda da Silva<sup>6</sup>

### Resumo:

A exposição aos agrotóxicos na agricultura pode afetar a saúde humana, especialmente de agricultores sem proteção adequada. Isso tem sido objeto de análises quanto aos impactos na imunidade humana. Tendo como objetivo analisar as implicações ao sistema imune humano ocasionadas pela exposição prolongada aos agrotóxicos. Na metodologia foram encontrados 166 artigos selecionados e, após critérios de inclusão e exclusão, apenas 9 foram elegíveis e examinados na íntegra, com a extração dos artigos realizada por meio da plataforma Start e organizados no fluxograma PRISMA. Os resultados indicam que os agrotóxicos podem causar danos oxidativos, distúrbios na imunidade fetal, comprometimento do sistema antioxidante, aumento da secreção de TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , além de danos diretos ao DNA. Concluiu-se que a exposição prolongada aos agrotóxicos pode prejudicar o sistema imunológico humano, tornando o organismo mais propenso a infecções ou respostas exacerbadas.

**Palavras-chave:** Agroquímicos; imunidade humana; exposição a praguicidas.

### Introdução:

Mediante a proposta de aumentar a produção e a qualidade das culturas, controlando pragas e doenças transmitidas por vetores, o uso de agrotóxicos tem se difundido na agricultura mundial (RAMOS et al, 2021). O Brasil, por sua vez, por ser um dos maiores produtores agropecuários do mundo (PIGNATI et al, 2017), mantém sua produção utilizando intensivamente produtos xenobióticos, se tornando um dos países que mais consomem agrotóxicos, onde apenas em 2019, foram autorizados 439 produtos, número este o mais significativo dos últimos 10 anos (RAMOS et al, 2021).

Os agroquímicos podem ser absorvidos de diversas formas e têm impactos na saúde humana que variam de acordo com a substância, tempo de exposição e quantidade absorvida. Os efeitos podem ser agudos, como irritação da pele e náuseas, ou crônicos, como problemas respiratórios e disfunção hepática. A relação entre o aumento do uso de agrotóxicos e a incidência de câncer, depressão e suicídio vem sendo cada vez mais evidenciada. Estudos mostram que os efeitos nocivos dos agrotóxicos podem ser difíceis de

<sup>1</sup> Graduanda em Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, kelly.lima@arapiraca.ufal.br.

<sup>2</sup> Graduanda em Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, anamariamelo765@gmail.com

<sup>3</sup> Graduanda em Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, airis.lima@arapiraca.ufal.br.

<sup>4</sup> Graduanda em Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, clecia.santos@arapiraca.ufal.br.

<sup>5</sup> Graduanda em Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, livia.silva@arapiraca.ufal.br.

<sup>6</sup> Docente do curso de enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, meirielly.silva@arapiraca.ufal.br

distinguir a curto e a longo prazo e que eles podem afetar diversos sistemas do organismo. Nessa ótica, Novato-Silva et al (2021, p. 2) relatam alguns efeitos sistêmicos dos agrotóxicos:

Os efeitos deletérios se manifestam principalmente sobre os sistemas nervoso, geniturinário, digestivo, respiratório e imunológico, tendo sido associado ao aumento da incidência de doenças neurológicas, tumores, malformações congênitas, redução das respostas imunes humorais e celulares e muitos outros distúrbios

Nesse contexto, a exposição aos agroquímicos pode ter efeitos deletérios no sistema imunológico humano. Segundo Novato-Silva et al. (2021), a capacidade de resposta à infecção viral pode ser reduzida em indivíduos expostos a esses produtos, o que os torna mais suscetíveis às infecções. Além disso, os agrotóxicos podem causar imunotoxicidade, resultando em imunossupressão ou respostas imunes exageradas, aumentando o estresse oxidativo e prejudicando a resposta imune antiviral. Isso pode desencadear uma tempestade de citocinas associadas a manifestações inflamatórias no indivíduo (RAJAK et al., 2021). Diante disso, considerando a intensidade da utilização de agroquímicos e seus efeitos tóxicos na saúde humana, especialmente na imunidade, o objetivo deste trabalho é analisar as implicações ao sistema imune humano ocasionadas pela exposição prolongada aos agrotóxicos.

### **Metodologia:**

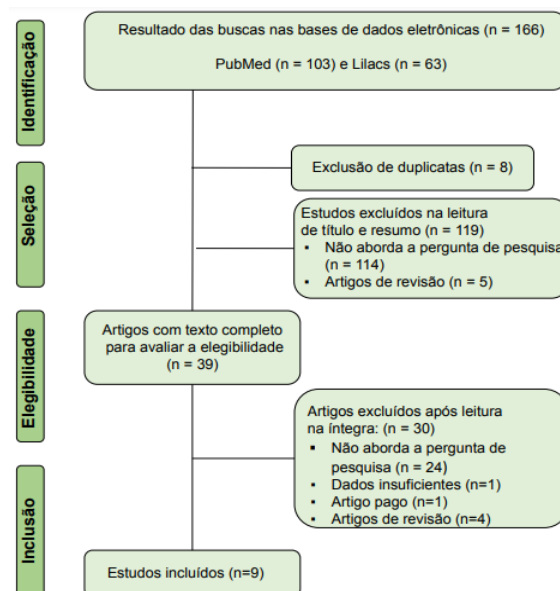
Esta é uma revisão integrativa de seis etapas: identificação do tema ou pergunta de pesquisa, critérios de elegibilidade, tipos de dados extraídos, avaliação dos artigos, interpretação e apresentação dos resultados (SOUSA et al, 2017). A pergunta de pesquisa foi formulada seguindo o acrônimo PECO (LATORRACA et al, 2019), onde P (População): população exposta cronicamente aos agrotóxicos; E (Exposição): exposição aos agrotóxicos; C (Comparador): não exposto a agrotóxicos; O (desfecho): impactos no sistema imune humano; com a seguinte questão: Quais os impactos ao sistema imune humano causados pela exposição prolongada aos agrotóxicos? Os descritores utilizados foram Agrochemicals/pesticides, Immune System and Pesticide Exposure, combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR”. A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed e Lilacs em janeiro de 2023. Os critérios de inclusão foram artigos completos, grátis, publicados nos últimos 5 anos, que respondessem à pergunta de pesquisa e estivessem disponíveis na íntegra.

A extração dos estudos das bases de dados foi realizada pela plataforma Start. A construção do fluxograma PRISMA (LIBERATI et al, 2009) incluiu as seguintes variáveis: autor, ano, país, bases de dados, objetivo do estudo, tipo de estudo, população observada, tipo de pesticida e relação entre imunidade e agrotóxicos. Esta pesquisa é parte do projeto de iniciação científica (PIBIC/UFAL) Exposição a agrotóxicos e COVID-19, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) através do parecer 4.482.481 e segue a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

### Resultados e Discussão:

Foram identificados 166 artigos nas bases de dados eletrônicas, sendo 103 na PubMed e 63 na Lilacs. Precedeu-se a remoção das duplicatas (n=8). Após a leitura do título e resumo foram excluídos 119 artigos, considerando que não abordaram a pergunta de pesquisa (n=114) ou se tratavam de artigos de revisão (n=5). Na etapa seguinte, 39 estudos foram avaliados quanto à elegibilidade através da leitura na íntegra. Foram excluídos 30 estudos por serem artigos que não abordam a pergunta de pesquisa (n=24), continham dados insuficientes (n=1), artigo pago (n=1) e artigos de revisão (n=4). Desta forma, 9 artigos compõem a amostra do presente estudo, conforme apresentado na Figura 01.

**Figura 01:** Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos através das bases de dados.



Fonte: Autoras, 2023

Dos nove estudos incluídos, um se trata de estudo de coorte, um estudo transversal, um estudo descritivo, dois estudos mistos e quatro estudos observacionais, conforme a Tabela 01. Ainda nesta tabela, nota-se os diferentes objetivos dos estudos, no entanto, todos convergem para identificar os efeitos nocivos dos agrotóxicos na saúde humana, aos quais são melhor detalhados na Tabela 02, em especial no sistema imune humano, tanto em células *in vitro*, quanto em seres vivos humanos.

**Tabela 01.** Distribuição dos artigos selecionados segundo autor, ano, país, base de dados, objetivo do estudo, tipo de estudo e nível de evidência (2018 – 2023).

Autor/ano	País	Base de dados	Objetivo do estudo	Tipo de estudo
1. Prah et al (2021)	Uganda	Pubmed	Analisar a absorção e transferência do bendiocarbe no sistema imunológico fetal, em mães e bebês de estudo randomizado sobre tratamento preventivo intermitente da malária na gravidez.	Coorte
2. Ramos et al (2021)	Brasil	Lilacs	Avaliar o impacto da exposição a agrotóxicos na saúde de trabalhadores rurais nas regiões sudeste e sudoeste de Goiás, Brasil, por meio de testes de genotoxicidade, imunotoxicidade e suscetibilidade.	Estudo transversal
3. Ryu et al (2018)	Coreia do Sul	Lilacs	Analisar a relação entre as concentrações de OCPs e a imunossenescência em participantes humanos, utilizando células T como marcadores.	Descritivo
4. Santana et al (2018)	Chile	Lilacs	Determinar o padrão de atividade de acetilcolinesterase (AChE) e da butirilcolinesterase (BChE) populações com diferentes tipos de exposição crônica a OP/CB	Estudo misto
5. Arif et al (2021)	India	Pubmed	Determinar os efeitos de diferentes concentrações de bioaletrina em linfócitos humanos em condições <i>in vitro</i> .	Observacional
6. Young et al (2020)	EUA	Pubmed	Examinar os efeitos dos compostos organoclorados (OC) altamente implicados, oxiclordano e trans-nonaclo, na função geral dos macrófagos	Observacional
7. Martin et al (2019a)	EUA	Pubmed	Verificar se a exposição a PCP ou DDT estimula a secreção de IL-6 e se isso ocorre devido ao aumento da produção de células de IL-6..	Observacional
8. Martin et al (2019b)	Itália	Pubmed	Verificar se o aumento da secreção de IL-1 $\beta$ pelo PCP e DDT é causado pelo aumento na produção desta citocina pelo composto.	Observacional
9. Imperato et al (2019)	EUA	Pubmed	Verificar a possível influência do uso de agrotóxicos na saúde humana, levando em consideração a hiperativação e auto-modificação de PARP como biomarcadores de dano ao DNA	Estudo misto

Fonte: Autoras, 2023.

**Tabela 2.** Distribuição dos artigos selecionados segundo autor, ano, população observada, tipo de pesticida, relação entre imunidade e agrotóxicos (2018 – 2023).

Autor/ano	População observada	Tipo de pesticida	Relação entre imunidade e agrotóxicos
1. Prah et al (2021)	300 mulheres e seus bebês cujas casas foram pulverizadas com o pesticida (bendiocarbe) durante a gravidez	Pesticida carbamato (Bendiocarbe)	Níveis elevados de bendiocarbe no sangue periférico e no cordão umbilical afetaram o sistema imunológico fetal, incluindo a diminuição das células reguladoras CD4 e aumento da produção de citocinas inflamatórias por células T, indicando uma resposta inflamatória e diminuição da tolerância materno-fetal.
2. Ramos et al (2021)	180 indivíduos: 100 diretamente e 80 indiretamente expostos a agrotóxicos e no grupo controle 180 indivíduos, sem exposição a agrotóxicos.	-	No grupo exposto a pesticidas o dano ao DNA foi maior ( $p < 0,05$ ), tanto no caso de exposição direta quanto indireta, e esses problemas estão associados à idade, sexo, intoxicação e não uso de EPI.
3. Ryu et al (2018)	95 adultos coreanos com idades entre 30 e 64 anos	Pesticidas organoclorados (OCPs)	A senescência dos linfócitos T CD8 + foi a mais consistentemente associada aos OCPs. Sendo a exposição crônica a OCPs de baixa dosagem um novo fator de risco para imunossenescência de células T.
4. Santana et al (2018)	Homens e mulheres com idades entre 18 e 50 anos.	Organofosforados (OP) e os carbamatos (CB)	Pessoas expostas a OP/CB mostraram aumento da atividade de BChE, mas houve diminuição durante a estação de pulverização, principalmente no grupo EE. A população rural próxima a áreas agrícolas tem alta exposição ambiental a agrotóxicos.
5. Arif et al (2021)	Linfócitos humanos em condições in vitro	Bioaletrina	A bioaletrina causa dano oxidativo e compromete o sistema antioxidante levando a danos no DNA, toxicidade celular e de organelas, resultando em apoptose e necrose de linfócitos humanos
6. Young et al (2020)	Macrófagos humanos	Organoclorados (OC) (oxiclordano e trans-nonacloro)	A exposição ao oxiclordano diminuiu significativamente a fagocitose dos macrófagos, enquanto ambos os compostos OC aumentaram significativamente a geração de Espécies reativas de oxigênio (ROS). A exposição ao trans-nonacloro aumentou significativamente a secreção do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e da interleucina-6
7. Martin et al (2019a)	Células humanas (células NK enriquecidas, uma mistura de linfócitos NK e T e uma Mistura de linfócitos e monócitos)	Pesticidas Organoclorados Pentaclorofenol (PCP) e Diclorodifeniltri	Ambos aumentam o risco de tumores malignos e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Também aumentam a secreção de IL-6 em células imunológicas humanas.

		cloroetano (DDT)	
8.Martin et al (2019b)	PBMCs humanas foram isoladas de filtros de leucócitos (PALL-RCPL ou FLEX) do banco de sangue da Cruz Vermelha.	Pesticidas Pentaclorofenol (PCP) e Diclorodifeniltri cloroetano (DDT)	A produção de IL-1 $\beta$ aumentou cerca de 2 vezes em cada nível de PCP. Em todas as concentrações testadas, as células mostraram um aumento consistente na produção de IL-1 $\beta$ , indicando que o PCP estimula a produção dessa substância em PBMCs em até 6 horas após a exposição.
9. Imperato et al (2019)	Voluntários expostos direta e indiretamente a agrotóxicos pessoas matriculadas na Unidade de Imunohematologia e Transfusão da Unidade Local de Saúde.	-	Danos ao DNA

Fonte: Autoras, 2023.

A utilização de agrotóxicos é recorrente no meio rural, sendo amplamente utilizados no combate às pragas que assolam as plantações. No entanto, essa exposição gera riscos à saúde humana, afetando os variados sistemas orgânicos, sobretudo em agricultores que utilizam incorretamente ou não utilizam os Equipamentos de Proteção Individual. Os impactos causados pela exposição a esses agentes químicos e sua relação com a imunidade humana tornou-se alvo de diversas análises.

Os autores citam como implicações dos agrotóxicos ao sistema imune humano danos oxidativos e efeitos neurocomportamentais, distúrbios na imunidade fetal em exposição in utero, imunossenescência de células TCD8+, superestimulação dos receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos, comprometimento do sistema antioxidante, aumento da secreção do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), da interleucina-6 e da interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ). Além disso, estudos demonstraram danos diretos ao DNA, influenciando o sistema imunológico.

Segundo o estudo de Pérez e colaboradores (2022), o mecanismo neurotóxico dos OPs além de estar envolvido na transmissão de sinais neurológicos, também influencia na atividade de citocinas e outras moléculas pró-inflamatórias. Uma vez que o OP pode interagir diretamente com os receptores colinérgicos e modular o nível de expressão do receptor, no qual além de inibir a AChE, ocorre a inibição do receptor nicotínico de ACh neuronal, explica os efeitos bloqueadores da inibição das vias metabólicas anti-inflamatória, que pode levar a

um quadro neuroimune em doença inflamatória crônicas. Ademais, estímulos antigênicos induzem a expressão de componentes colinérgicos em leucócitos.

Dessa forma, notou-se que a exposição prolongada aos agrotóxicos pode ter implicações significativas no sistema imunológico humano, predispondo o organismo a diversas infecções ou produzindo respostas exacerbadas. Esses resultados são consistentes com estudos prévios que demonstraram os efeitos maléficos. É necessário, portanto, que sejam tomadas medidas efetivas para minimizar a exposição dos trabalhadores rurais e da população em geral aos agrotóxicos, visando proteger a saúde e o bem-estar de todos os envolvidos.

### Conclusão

Depreende-se, portanto, que a exposição prolongada aos agrotóxicos pode ter implicações significativas no sistema imunológico humano. Esses resultados são consistentes com estudos prévios que demonstraram os efeitos maléficos. Logo, essa revisão integrativa trouxe ainda mais contribuições sobre esse tema, enfatizando as implicações crônicas dessa exposição ao sistema imune humano. Assim, Pode-se observar como implicações dos agrotóxicos ao sistema imune humano os danos oxidativos, imunossenescência de células TCD8+, superestimulação dos receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos, comprometimento do sistema antioxidante, aumento da secreção do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), da interleucina-6, e da interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ). Além disso, estudos demonstraram danos diretos ao DNA, influenciando o sistema imunológico e tornando-o mais suscetível às variadas infecções.

### Referências

- ARIF, A; QUDS, R; MAHMOOD, R. **Bioallethrin enhances generation of ROS, damages DNA, impairs the redox system and causes mitochondrial dysfunction in human lymphocytes**. Aligarh, 2019. v 1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33859309/>. Acesso em: 15 fev. 2023
- ATORRACA, C, L, C.; RODRIGUES, M.; PACHECO, R, L.; MARTINBIANCO, A, L, C.; RIERA, R. **Busca em bases de dados eletrônicas da área da saúde: por onde começar**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Plano diretor. Como **reduzir o consumo de agrotóxicos nos alimentos**. Brasília, 2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Agrotóxico**. Brasília: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/0/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxico>. Acesso em: 22 fev. 2023.

LIBERATTI, A.; ALTMAN, G. D.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GOTZSCHE, P. C.; LOANNIDIS, J. P. A.; CLARKE, M.; DEVEREAUX, P. J.; KLEIJNEN, J.; MOHER, D. **The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration**. Plos med, 2009, n. 7, v. 6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622552/>. Acesso em: 15 de fev. 2023.

NOVATO-SILVA, E.; SILVA, J. M. D.; PINHEIRO, T. M. M. **Efeitos de agrotóxicos sobre o sistema imune: considerações no contexto da pandemia da covid-19 no Brasil**. Belo Horizonte, 2021. v. 3. p. 8-24. Disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/pista/article/view/26617/18355>. Acesso em: 22 fev. 2023.

SOUZA, L. M. M.; MARQUES-VIERA, C. M. V.; SEVERINO, S. S. P.; ANTUNES, A. V. **Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem**. Revista Investigação Enfermagem. 2017, v. 2, p. 17-26.