

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE – DOUTORADO

PAULA RENATA OLEGINI VASCONCELLOS VARIZA

**DOENÇA DE PARKINSON, MORTALIDADE E USO DE AGROTÓXICOS NO
BRASIL**

CASCAVEL - PR
MARÇO/2024

PAULA RENATA OLEGINI VASCONCELLOS VARIZA

**DOENÇA DE PARKINSON, MORTALIDADE E USO DE AGROTÓXICOS NO
BRASIL**

DEFESA apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde - Doutorado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Políticas de saúde.

ORIENTADORA: Prof.^a Dr.^a Maria Lucia Frizon Rizzotto

COORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Taglietti

CASCADEL - PR

MARÇO/2024

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Olegini Vasconcellos Variza, Paula Renata
Doença de Parkinson, mortalidade e uso de agrotóxicos no Brasil / Paula Renata Olegini Vasconcellos Variza; orientadora Maria Lucia Frizon Rizzotto; coorientador Marcelo Taglietti. -- Cascavel, 2024.
134 p.

Tese (Doutorado Campus de Cascavel) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em BioCiências e Saúde, 2024.

1. doença de Parkinson. 2. agrotóxicos. 3. saúde pública. I. Frizon Rizzotto, Maria Lucia, orient. II. Taglietti, Marcelo, coorient. III. Título.



unioeste

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Reitoria

CNPJ 78.680.337/0001-84

Rua Universitária, 1619, Jardim Universitário

Tel.: (45) 3220-3000 - Fax: (45) 3225-4590 - www.unioeste.br

CEP: 85819-110 - Cx. P.: 701

Cascavel - PARANÁ



PAULA RENATA OLEGINI VASCONCELLOS VARIZA

Doença de Parkinson, mortalidade e uso de agrotóxicos no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Doutora em Biociências e saúde, área de concentração Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde, linha de pesquisa Práticas e políticas de saúde, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:

Orientador(a) - Maria Lucia Frizon Rizzotto

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Documento assinado digitalmente



MARIA LUCIA FRIZON RIZZOTTO

Data: 06/03/2024 08:23:04-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rose Meire Costa

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Documento assinado digitalmente



CAROLINA PANIS

Data: 07/03/2024 15:13:46-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Francisco Beltrão (UNIOESTE)

Documento assinado digitalmente



MARCIA LEOPOLDINA MONTANARI CORREA

Data: 06/03/2024 12:05:57-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Universidade Federal de Mato Grosso
(UFMT)

Documento assinado digitalmente



ALINE DUARTE FOLLE

Data: 07/03/2024 15:00:03-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF)

Cascavel, 6 de março de 2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Paulo e Clare, que sempre me incentivaram a estudar para que eu me tornasse alguém no mundo, e ao meu marido João, que foi meu alento em todas as horas e deixou a trajetória mais leve. Vocês foram a base principal para que eu pudesse alcançar mais este título. Amo muito vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que por meio da fé está sempre ao meu lado, abençoando-me e orientando-me ao longo dos trajetos da vida.

Aos meus pais, Paulo e Clare, que sempre me apoiaram nas minhas escolhas, e que me deram apoio incondicional para cursar o doutorado, tolerando minhas ausências.

Ao meu esposo João, por todo amor, dedicação e paciência nessa jornada na qual embarcou junto. A conquista é nossa.

À Professora Dra. Maria Lucia Frizon Rizzotto, pela orientação e desenvolvimento da pesquisa, mais uma vez. Obrigada pelos ensinamentos em me auxiliar a trilhar o caminho das Políticas de Saúde com tanta maestria.

Ao professor Dr. Marcelo Taglietti, pela coorientação, conhecimento compartilhado e pelas palavras de incentivo e apoio durante a jornada.

Aos professores que compuseram a banca de defesa, pela disponibilidade e contribuição ao partilhar conhecimentos.

A todos os professores que tive a honra de cursar disciplinas na UNIOESTE, UFMT, UFBA e UFSCar, que com excelência enfrentaram a pandemia e um novo jeito de transmitir o conhecimento.

Aos colegas do doutorado, pela troca de informações, mesmo que de forma virtual, pois enfrentamos uma pandemia já no início do curso.

À minha família Vasconcellos e Variza, irmão, cunhadas, sogros e sobrinhos, pois muitas vezes estive ausente para poder me dedicar a essa fase, mas sempre me apoiaram com muito amor.

Às minhas amigas Fernanda, Lizyana e Patrícia, que têm sido parte integrante da minha jornada desde os tempos de graduação. A presença de vocês em mais uma caminhada acadêmica foi fundamental. E à amiga Gabriela, que a profissão me presenteou, por ouvir e acolher muitos choros e lamentações, mas por sempre estar ali para me incentivar.

À UNIOESTE, que desde a graduação possibilitou trilhar os primeiros caminhos da vida acadêmica e agora obter mais um título.

À CAPES: o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Estudo ecológico de caráter analítico, descritivo, com abordagem quantitativa que teve como objetivo geral: analisar a mortalidade pela doença de Parkinson e sua relação com o consumo de agrotóxicos no Brasil e objetivos específicos: construir uma série histórica da morbidade hospitalar e mortalidade por doença de Parkinson (DP) no Brasil no período de 2008 a 2020; analisar a mortalidade por doença de Parkinson nas mesorregiões geográficas do Paraná e o uso de agrotóxicos de 2013 a 2020 e analisar a associação entre as taxas de mortalidade por DP e o uso de agrotóxicos nos estados e regiões brasileiras no período de 2010 a 2021. Os dados foram coletados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datapus) para cálculo das taxas de morbidade e mortalidade de pessoas com Parkinson no período de 2008 a 2021 e no Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos do Estado do Paraná (Siagro) para dados sobre venda de agrotóxicos dos municípios do estado do Paraná. Já para identificar a comercialização de agrotóxicos, utilizou-se o estudo de Ribeiro *et al.* (2022), que calcularam a quantidade de ingredientes ativos em quilogramas (kg) e área plantada por hectares (ha) nos estados brasileiros. Os resultados são apresentados em três artigos: (1) Associação da mortalidade por doença de Parkinson e a comercialização de agrotóxicos no Brasil, cujos resultados apontaram para uma tendência estatisticamente significativa de crescimento nas taxas de mortalidade em todas as regiões, com incidência mais alta de óbitos entre indivíduos do sexo masculino. Na região Sul, observou-se aumento pronunciado na mortalidade para ambos os sexos ao longo do período analisado. A análise revelou uma autocorrelação espacial global da taxa de mortalidade por DP entre os estados brasileiros durante o período de 2010 a 2021, sendo que o estado do Rio Grande do Sul apresentou correlação significativa entre DP e consumo de agrotóxicos. (2) Mortalidade por Doença de Parkinson e comercialização de agrotóxicos no estado do Paraná. A maior taxa média de mortalidade foi encontrada no Norte Central, com pico em 2019 de 3,80 óbitos/100mil habitantes. Foi encontrada associação significativa de mortalidade em todas as mesorregiões com a comercialização de agrotóxicos, idade, escolaridade e Índice Ipadres de Desempenho Municipal. (3) Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020, cujos resultados evidenciaram uma média de internações de 875 ± 166 por ano, com queda em 2020. A faixa etária mais acometida foi entre 60 e 79 anos, em homens, mas observou-se aumento dos casos em pessoas mais jovens. A mortalidade encontrada foi de 3333 ± 759 ao ano, com crescimento da curva ao longo do tempo estatisticamente significativo e maiores taxas no Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro. Conclui-se que a associação entre DP e uso de agrotóxicos deve continuar a ser investigada com estudos de abrangência nacional, no sentido de contribuir com dados empíricos e evidências científicas que favoreçam a adoção de medidas de promoção, prevenção e tratamento da doença, assim como de medidas de controle do uso de agrotóxicos em nosso país. O atual modelo hegemônico de produção agrícola dependente de agrotóxicos deve ser substituído por outro, como por exemplo, a agroecologia, que preserva o meio ambiente e a saúde humana.

Palavras-Chave: doença de Parkinson; mortalidade; agroquímicos; agroindústria; saúde pública.

ABSTRACT

Parkinson's Disease, Mortality, and Pesticide Use in Brazil

Ecological study of an analytical, descriptive nature, with a quantitative approach aimed to: analyze mortality from Parkinson's disease and its relationship with pesticide consumption in Brazil, and specific objectives: build a historical series of hospital morbidity and mortality from Parkinson's disease (PD) in Brazil from 2008 to 2020; analyze mortality from Parkinson's disease in the geographic mesoregions of Paraná and pesticide use from 2013 to 2020; and analyze the association between mortality rates from PD and pesticide use in Brazilian states and regions from 2010 to 2021. Data were collected from the Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) to calculate morbidity and mortality rates of people with Parkinson's from 2008 to 2021 and from the Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos do Estado do Paraná (Siagro) for data on pesticide sales in municipalities of Paraná state. To identify pesticide sales, the study by Ribeiro *et al.* (2022) was used, which calculated the quantity of active ingredients in kilograms (kg) and planted area in hectares (ha) in Brazilian states. The results are presented in three articles: (1) Association of Parkinson's disease mortality and pesticide sales in Brazil, whose results showed a statistically significant trend of increasing mortality rates in all regions, with higher incidence of deaths among males. In the South region, a pronounced increase in mortality for both sexes were observed over the analyzed period. The analysis revealed a global spatial autocorrelation of PD mortality rate among Brazilian states from 2010 to 2021, with the state of Rio Grande do Sul showing significant correlation between PD and pesticide consumption. (2) Parkinson's disease mortality and pesticide sales in the state of Paraná. The highest average mortality rate was found in the North Central region, peaking in 2019 with 3.80 deaths/100,000 inhabitants. Significant association of mortality was found in all mesoregions with pesticide sales, age, education, and the Índice Iparades de Desenvolvimento Municipal. (3) Hospital morbidity and mortality from Parkinson's disease in Brazil from 2008 to 2020, whose results showed an average of 875 ± 166 hospitalizations per year, with a decrease in 2020. The most affected age group was between 60 and 79 years, in males, but an increase in cases was observed in younger people. The found mortality was 3333 ± 759 per year, with a statistically significant curve growth over time and higher rates in Rio Grande do Sul and Rio de Janeiro. It is concluded that the association between PD and pesticide use should continue to be investigated with national scope studies, aiming to contribute empirical data and scientific evidence to support the adoption of promotion, prevention, and treatment measures for the disease, as well as measures to control pesticide use in our country. The current hegemonic model of agricultural production dependent on pesticides should be replaced by another, such as agroecology, which preserves the environment and human health.

Keywords: Parkinson disease; mortality; pesticides; agribusiness; public health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1- Classificação dos agrotóxicos quanto a sua finalidade	28
Quadro 2- Toxicidade dos agrotóxicos para a saúde humana	29
Quadro 3- Classificação de agrotóxicos utilizado no Brasil com relação ao desenvolvimento da DP	38
Figura 1- Divisões das mesorregiões do estado do Paraná	42
Figura 1- Diagramas de dispersão com reta de regressão ajustada para taxa de mortalidade por Parkinson por região no Brasil entre 2010 e 2021 (ARTIGO 1)	76
Figura 2- Diagramas de dispersão com reta de regressão ajustada para taxa de mortalidade por Parkinson por região no Brasil entre 2010 e 2021 para o sexo masculino e feminino (ARTIGO 1)	78
Figura 3- <i>Local indicator of Spatial Association (LISA)</i> dos estados do Brasil das variáveis taxa de mortalidade por Parkinson e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal por estado (ARTIGO 1)	81
Figura 4- <i>Local indicator of Spatial Association (LISA)</i> dos estados do Brasil das variáveis taxa de mortalidade por Parkinson e Índice de Envelhecimento (ARTIGO 1)	82
Figura 5- <i>Local indicator of Spatial Association (LISA)</i> dos estados do Brasil das variáveis taxa de mortalidade por Parkinson e consumo de agrotóxicos (ARTIGO 1)	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição populacional e área territorial por região, no Brasil	41
Tabela 1- Coeficientes dos modelos de regressão linear para taxa bruta de mortalidade por Parkinson (ARTIGO 1)	76
Tabela 2- Coeficientes dos modelos de regressão linear para taxa bruta de mortalidade por Parkinson no sexo masculino e feminino (ARTIGO 1)	79
Tabela 3- Índice de Moran de cada variável em relação à taxa de mortalidade por Parkinson (ARTIGO 1)	80

LISTA DE ABREVIATURAS

ABA	Associação Brasileira de Agroecologia
ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
ADAPAR	Agência de Defesa Agropecuária do Paraná
AHS	<i>Agricultural Health Study</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DP	Doença de Parkinson
EUA	Estados Unidos da América
FAME	<i>Farming and Movement Evaluation</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GHS	<i>Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals</i>
I	Índice de Moran
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPDM	Índice de Desempenho Municipal
MATOPIBA	Maranhão, Tocantins, Piauí e Bahia
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial de Saúde
RS	Rio Grande do Sul
SESA	Secretária de Estado de Saúde

SIAGRO	Sistema de Controle do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Estado do Paraná
SINDIVEG	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
UE	União Europeia
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS.....	20
2.1 Geral.....	20
2.2 Específico	20
3. REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 Doença de Parkinson: fisiopatologia, fatores causais e tratamento.....	21
3.2 Agrotóxicos: breve histórico	26
3.3 Agrotóxicos: impacto no ambiente e na saúde humana	33
3.4 A associação entre doença de Parkinson e exposição aos agrotóxicos	35
3.5 Regiões brasileiras, estados e produção agrícola	39
3.6 O estado do Paraná e o uso de agrotóxicos	42
3.7 Agroecologia como estratégia para práticas sustentáveis	44
4. MÉTODO.....	47
4.1 Tipo de estudo	47
4.2 Delineamento do estudo	47
4.2.1 Base de dados	47
4.2.2 Variáveis selecionadas para série histórica da DP	48
4.2.3 Variáveis selecionadas para relações com agrotóxicos	49
4.3 Processamento e análise dos dados	50
4.4 Aspectos éticos	52
REFERÊNCIAS GERAIS	53
ARTIGO 1- Associação da mortalidade por Doença de Parkinson e a comercialização de agrotóxicos no Brasil.....	71

ARTIGO 2 - Mortalidade por Doença de Parkinson e comercialização de agrotóxicos no estado do Paraná.....	97
ARTIGO 3- Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020.....	119
CONCLUSÕES GERAIS	133

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC). Estima-se que 10 milhões de pessoas sofram no mundo com a doença, ficando apenas atrás da doença de Alzheimer e sendo a mais recorrente no mundo entre as doenças neurodegenerativas, acometendo de 1 a 3% da população mundial com mais de 60 anos. Devido ao envelhecimento da população, acredita-se que o número de pessoas com a DP dobrará em 2050. Dado que a expectativa de vida da população está aumentando, é provável que haja um acréscimo do número de pessoas que sofrem de DP em estágios avançados, demandando tratamentos complexos (Chien; Barsottini, 2017; Ball *et al.*, 2019; Dahal, 2022).

Esta doença desenvolve-se quando há diminuição da dopamina, que é um neurotransmissor responsável pelo movimento, acarretando alterações motoras (Luz; Coronago, 2017). Os sinais clássicos da doença são: tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia (movimentos lentos) ou perda do movimento e instabilidade postural (Ball *et al.*, 2019). A etiologia da doença ainda não é totalmente conhecida, pois os fatores são inúmeros, principalmente a interação de fatores genéticos e ambientais que causam estresse oxidativo celular combinado com alterações cerebrais devido ao processo natural de envelhecimento, gerando lesão neuronal progressiva (Ball *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2011).

Em estudos *in vitro* e *in vivo* foram encontrados efeitos tóxicos nas vias dopaminérgicas pelo uso de alguns agrotóxicos em diferentes fenótipos, provocando efeito negativo da interação entre o meio ambiente e a hereditariedade (Zeng; Geng; Jia, 2018; Belvisi *et al.*, 2020). Em exames realizados em pacientes com DP foi possível observar uma limitação da atividade das mitocôndrias da substância negra, aumentando o estresse oxidativo, o que pode ter relação com a exposição de toxinas ambientais (Silva *et al.*, 2021).

Há evidências epidemiológicas que a exposição a agrotóxicos, ou a metais pesados, como manganês ou chumbo, pode aumentar o risco de desenvolvimento da doença. Deve-se ainda levar em consideração a epigenética, que manifesta as

alterações na expressão gênica sem afetar a sequência de DNA que ocorrem ao longo da vida devido à associação com a exposição a fatores ambientais, dentre eles os agrotóxicos, especialmente o maneb e o paraquate (Angelopoulou *et al.*, 2022).

Segundo Dorsey *et al.* (2018), mesmo não sendo a DP uma patologia infecciosa, pode ser considerada pandêmica, pois ocorre em inúmeras áreas geográficas no mundo com um crescimento exponencial, o qual pode ser causado pelo envelhecimento populacional, com um incremento da incidência conforme aumenta a idade. A média do início dos sintomas ocorre aos 65 anos (Hoogland; Post; Bie, 2019), sendo que a mortalidade geral da doença está associada a uma idade maior no início dos sintomas, sendo predominante no sexo masculino. Outro fator relevante é o alto nível do uso global de agrotóxicos, como por exemplo, o paraquate, que já é proibido em vários países por ter relação comprovada com o desenvolvimento da DP, porém com a utilização ainda persistindo em vários países (Dorsey *et al.*, 2018).

O uso intensivo de agrotóxicos no Brasil tem como objetivo aumentar a produtividade das monoculturas de milho, soja, trigo e arroz, das quais o país é um grande produtor e exportador (Mazoyer; Roudart, 2010). Desde 2008 o Brasil ocupa uma posição de destaque como um dos maiores consumidores de agrotóxicos no mundo, havendo, na última década, uma ampliação de 190% na comercialização desses produtos (Lopes; Albuquerque, 2018).

Em 2023 o Projeto de Lei 1.459, também conhecido como PL do Veneno, foi aprovado, promovendo alterações nas normas referentes à aprovação e à comercialização dos agrotóxicos. Este projeto também visa a flexibilização do registro de tais substâncias, o que propicia a expansão das opções para sua circulação e utilização em território nacional (Agência Câmara de Notícias, 2023; Agência Senado, 2023).

A exposição aos agrotóxicos pode provocar efeitos adversos à saúde humana e animal, como intoxicações agudas e crônicas. As agudas surgem logo após a exposição, ou em até 24 horas depois do contato com o agrotóxico. A sintomatologia das intoxicações crônicas pode demorar semanas, meses, ou anos após o contato com o produto e geralmente provocam doenças que afetam o SNC e o Sistema

Nervoso Periférico (SNP), como exemplo a DP (Porto; Soares, 2012; Carneiro *et al.*, 2015; Rigotto; Aguiar, 2015; Paraná, 2018).

A DP tornou-se, assim, uma carga global devido ao processo de envelhecimento e à contaminação ambiental, sendo observadas altas taxas da doença em agricultores, moradores de áreas rurais e consumidores de águas de poços particulares. A China e o Estados Unidos da América (EUA) são os países com maiores populações com DP, sendo também os maiores consumidores de agrotóxicos no mundo. O Brasil ocupa o quinto lugar mundial com indivíduos com DP, sendo o terceiro maior consumidor de agrotóxicos. As regulamentações sobre o uso de agrotóxicos variam de um país para outro, sendo os danos maiores em locais onde a legislação é mais branda (De Miranda *et al.*, 2022). Atenta-se para o fato de que no Brasil são frequentemente introduzidos novos agrotóxicos sem que sejam dimensionados os impactos sobre a saúde humana (Fiocruz, 2018; Medeiros *et al.*, 2020).

Vale ressaltar que a DP possui uma grande repercussão na funcionalidade e na mobilidade do paciente, sendo uma doença incurável com um impacto negativo na individualidade e no convívio social. Estudos sugerem que há uma associação da doença com a exposição a agrotóxicos, o que mostra a importância de ampliar as investigações sobre esse fator (Aloizou *et al.*, 2020).

No que se refere à associação entre os agrotóxicos e o desenvolvimento de DP, várias pesquisas internacionais evidenciaram uma associação positiva entre a exposição a agrotóxicos e a ocorrência da doença, como os estudos transversais realizados por Norkaew *et al.* (2015) na Tailândia e por Dardiotis *et al.* (2020) na Grécia, os estudos longitudinais feitos por Wang *et al.* (2014) e Chuang *et al.* (2016) em Taiwan, por Isotalo *et al.* (2017) na Finlândia, por Kab *et al.* (2017) na França, por Tufail *et al.* (2019) no Paquistão, por Shrestha *et al.* (2020) nos EUA e por Poortvliet *et al.* (2021) na Austrália. No Brasil foram feitas poucas pesquisas com esse tema, enfatizando os realizados por Vasconcellos *et al.* (2020) no Paraná, por Medeiros *et al.*, (2020) no Rio Grande do Sul e por Santos *et al.* (2021) sobre as hospitalizações no país. Tal lacuna justifica a realização de estudos que possibilitem gerar informações científicas relevantes sobre a relação entre agrotóxicos e doenças

crônicas como a DP, cujos resultados ampliarão o conhecimento sobre a temática e poderão subsidiar políticas públicas intersetoriais.

Diante dessa situação, as pesquisas em saúde têm o potencial de fornecer *insights* que investiguem a distribuição de agrotóxicos no Brasil e os consequentes problemas de saúde, visando influenciar as políticas públicas em vigor em prol da preservação da saúde e do meio ambiente. A complexidade do tema exige uma abordagem interdisciplinar que envolve a integração de múltiplas disciplinas com o enfoque voltado ao problema, exigindo mais do que apenas a perspectiva de uma única área, mas também uma abordagem estratégica para a compreensão de assuntos complexos (Minayo, 2010).

Além disso, o Brasil está passando por uma rápida transição demográfica devido à queda da taxa de fecundidade e ao aumento da expectativa de vida, mudando a pirâmide etária nacional devido ao importante crescimento da população idosa. Como os idosos são frequentemente mais afetados por doenças crônicas como a DP, ressalta-se a importância de políticas públicas que visem atender às necessidades de saúde dessa população (Bovolenta; Felicio, 2017).

Considerando os riscos dos agrotóxicos à saúde humana, a provável relação causal com a DP, e o alto consumo desses produtos no país, justificam-se estudos que possibilitem gerar informações científicas relevantes sobre a relação entre agrotóxicos e doenças crônicas, no caso a DP.

A hipótese deste trabalho é a existência de uma associação positiva entre o consumo de agrotóxicos e a mortalidade por DP no Brasil.

A tese está estruturada em cinco partes. Na primeira, a introdução, é problematizado o tema da pesquisa, delimitado o problema e apresentada a hipótese. Na segunda estão definidos o objetivo geral e os específicos. A terceira compreende a revisão de literatura composta por sete itens, a saber: Doença de Parkinson: fisiopatologia, fatores causais e tratamento; Agrotóxicos: breve histórico; Agrotóxicos: impacto no ambiente e na saúde humana; A associação entre doença de Parkinson e exposição aos agrotóxicos; Regiões brasileiras, estados e produção agrícola; O estado do Paraná e o uso de agrotóxicos e Agroecologia como estratégia para práticas sustentáveis. Na quarta parte está descrito o método de investigação empregado,

composto pelos seguintes itens: tipo de estudo; delineamento do estudo; base de dados; variáveis selecionadas para série histórica da DP; variáveis selecionadas para relações com agrotóxicos; processamento e análise dos dados e aspectos éticos. A quinta parte apresenta as referências gerais utilizadas no trabalho. Os resultados são apresentados no formato de três artigos. O primeiro tem como título: “Associação da mortalidade por Doença de Parkinson e a comercialização de agrotóxicos no Brasil” e objetivou analisar a mortalidade por DP de 2010 a 2021 e sua associação com a comercialização de agrotóxicos nos estados brasileiros; o segundo está intitulado como: “Mortalidade por Doença de Parkinson e comercialização de agrotóxicos no estado do Paraná” e visou analisar a associação entre a mortalidade por Doença de Parkinson (DP) e a comercialização de agrotóxicos nas mesorregiões geográficas do estado do Paraná no período de 2013 a 2020; e o terceiro foi: “Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020”, e teve por objetivo analisar a morbimortalidade da doença e a distribuição por estados e regiões do Brasil de 2008 a 2020.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Analisar a mortalidade pela doença de Parkinson e sua relação com o consumo de agrotóxicos no Brasil.

2.2 Objetivos Específicos

- Construir uma série histórica da morbidade hospitalar e mortalidade por doença de Parkinson no Brasil no período de 2008 a 2020;
- Analisar a mortalidade por doença de Parkinson nas mesorregiões geográficas do Paraná e a comercialização de agrotóxicos de 2013 a 2020;
- Analisar a relação entre as taxas de mortalidade por doença de Parkinson de 2010 a 2021 e o uso de agrotóxicos nos estados e regiões brasileiras no período de 2000 a 2014.

3. REVISÃO DA LITERATURA

O presente estudo aborda a relação da DP com o consumo de agrotóxicos. No auxílio à compreensão do tema, o texto foi organizado em itens que buscam, de forma articulada, apresentar os elementos necessários a essa concepção e análise, sendo eles: (1) Doença de Parkinson: fisiopatologia, fatores causais e tratamento; (2) Agrotóxicos: breve histórico; (3) Agrotóxicos: impacto no ambiente e na saúde humana; (4) A associação entre doença de Parkinson e exposição aos agrotóxicos; (5) Regiões brasileiras, estados e produção agrícola; (6) O estado do Paraná e o uso de agrotóxicos e (7) Agroecologia como estratégia para práticas agrícolas sustentáveis.

3.1 Doença de Parkinson: fisiopatologia, fatores causais e tratamento

O parkinsonismo é considerado um grupo de distúrbios neurológicos com alterações de movimento, como a atrofia de múltiplos sistemas, a paralisia supranuclear progressiva, o parkinsonismo induzido por drogas e a DP como o tipo mais recorrente (Armstrong; Okun, 2020).

A doença foi descoberta por um cirurgião médico britânico chamado James Parkinson, sendo descrita pela primeira vez em 1817 no estudo de observação e análise de seis casos clínicos, denominado “*An Essay on the Shaking Palsy*”, traduzido como “Um ensaio sobre a Paralisia Agitante” (Parkinson, 2002). Cinquenta anos mais tarde, Jean-Martin Charcot, um importante neurologista francês responsável pela definição de vários sinais semiológicos em neurologia, descreveu detalhadamente os sintomas da doença e propôs o nome de “Doença de Parkinson”. Charcot fez diversas contribuições para melhor descrever o quadro clínico, determinando os sinais cardinais da doença e recomendando o primeiro tratamento farmacológico com o uso de levodopa (Teive, 1998; Teive; Parkinson, 2002; Munhoz, 2014).

A DP é uma doença neurológica, progressiva e irreversível, que se apresenta com um distúrbio de movimento. Os sintomas motores chamados de cardinais são: tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Porém, podem ocorrer distúrbios da marcha, "congelamento" chamado de "freezing", micrografia (dificuldades de escrita), distúrbios da fala, hipomímia (redução das expressões faciais), disfagia e alteração no piscar e movimentar os olhos. No quadro clínico há também sinais não motores que variam de sialorreia, distúrbios gastrointestinais, de sono, sensoriais, cognitivos a perturbações neuropsiquiátricas (Balestrino; Schapira, 2020).

O diagnóstico é basicamente clínico, sendo feito por um neurologista pela exclusão de outras doenças neurológicas através de anamnese e exame físico. Podem ser realizados exames complementares como tomografia computadorizada e ressonância magnética. Esta última pode auxiliar na diferenciação da DP e outros parkinsonismos (Goldman; Ausiello, 2009;; Armstrong; Okun, 2020; Balestrino; Schapira, 2020).

Na descrição da fisiopatologia da doença há a degeneração de neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal e o acúmulo da alfa-sinucleína intracelular de forma desordenada nos corpos de Lewy, sendo estas características importantes da doença (Perfeito; Rego, 2012; Balestrino; Schapira, 2020). A alfa-sinucleína é uma proteína que está localizada nos terminais pré-sinápticos cujas fibrilas estão presentes nos corpos de Lewy, caracterizando uma possibilidade de degeneração neural grave associada à DP (Perfeito; Rego, 2012). A morte das células dopaminérgicas pode ser originada tanto pela agregação de alfa-sinucleína, como pela redução da atividade mitocondrial (Moretto; Colosio, 2013).

Existem várias alterações e diversos mecanismos na patogênese da DP, como a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo e a inflamação que podem levar à morte dos neurônios dopaminérgicos (Liu *et al.*, 2020). A patogênese da DP ocorre muitos anos antes de ser detectada clinicamente, sendo que quando os pacientes têm o diagnóstico, a degeneração já se espalhou para outras regiões do sistema nervoso (Balestrino; Schapira, 2020). Quando os sintomas aparecem, estima-se que 60% dos neurônios dopaminérgicos já foram degradados (Silva *et al.*, 2021).

A DP pode ter um início precoce entre 21 e 40 anos, com alguns autores considerando até 50 anos, havendo também a DP juvenil, que ocorre quando o indivíduo é acometido antes dos 21 anos (Chien; Barsottini, 2017; Post *et al.*, 2020). A prevalência da DP nos países industrializados é de 0,3% na população em geral, 1,0% nas pessoas com mais de 60 anos e 3,0% em pessoas com mais de 80 anos (Balestrino; Schapira, 2020). No Brasil não há dados concretos da prevalência da DP, porém um estudo realizado no país demonstrou que 13.899 indivíduos com DP receberam auxílio pela Previdência Social de 2008 a 2017, havendo um aumento de 36,98% no decorrer destes anos (Santos; Silva, 2020).

A idade é um fator de risco para a doença, já que está associada ao processo de envelhecimento, sendo predominante no sexo masculino com uma idade média de 70 anos no momento da diagnose (Macleod *et al.*, 2018; Balestrino; Schapira, 2020). Quanto ao sexo, a maior recorrência da doença em homens pode ser devida a fatores laborais que causam um aumento do risco da doença (Ball *et al.*, 2019). Nas mulheres o hormônio estrogênio é considerado um fator de proteção para os neurônios dopaminérgicos durante a fase fértil. Durante o envelhecimento, há um declínio hormonal que aumenta a vulnerabilidade das mulheres à DP. Já o hormônio masculino, a testosterona, pode ter relação na piora do processo degenerativo. A população feminina é, em média, 2,1 anos mais velha do que a masculina para o início da doença (Vaidya *et al.*, 2021).

As mulheres apresentam os sintomas motores mais tardiamente, sendo mais comum o tremor de repouso, a rigidez, a instabilidade postural e a suscetibilidade à queda. Nos homens o sintoma de congelamento da marcha é o mais recorrente. Em relação ao risco de desenvolver a doença relacionada ao sexo, há duas vezes mais risco nos homens, porém nas mulheres os sintomas progridem mais rápido e com maior taxa de mortalidade (Cerri; Mus; Blandini, 2019). Existe um período de pelo menos 10 anos antes do início dos sintomas motores e do diagnóstico, o qual é chamado de período prodrômico. Nesta fase os sinais clínicos não estão explícitos, mas a neurodegeneração já existe. Esta fase é importante para detectar pessoas com risco elevado de desenvolver a doença, para implementar intervenções clínicas e para tentar evitar uma rápida progressão, diminuindo as taxas de mortalidade. Durante este período os pacientes podem apresentar quadros de depressão, disfunção olfativa,

constipação e distúrbios de sono. No entanto, não existem intervenções farmacológicas ou não farmacológicas comprovadamente capazes de reduzir a progressão patológica ou clínica (Balestrino; Schapira, 2020; Jankovic; Tan, 2020).

Um indicador utilizado pela *World Health Organization* (WHO), é o DALY (*Disability Adjusted Life Years*), traduzido como: Anos Perdidos Ajustados por Incapacidade. Ele mede o efeito da mortalidade e das alterações de saúde que afetam a qualidade de vida das pessoas, como a morte prematura e os anos vividos com a incapacidade. Em comparação com o ano de 1990, os DALY causados pela DP aumentaram 128,86% em 2019, com um pico de idade de 70 a 84 anos, sendo predominante em homens (Ding *et al.*, 2022).

A etiologia na maioria dos casos é desconhecida, podendo a genética ser um dos fatores de risco (5 a 10%). Como fatores ambientais ressalta-se a exposição a agrotóxicos em áreas rurais (Balestrino; Schapira, 2020; Liu *et al.*, 2020). Yan e colaboradores (2018), em uma metá-análise, identificaram que um período de 5 a 10 anos de exposição aos agrotóxicos aumentava de 5 a 11% o risco de desenvolver a DP. Na revisão sistemática realizada por Belvisi e colaboradores (2020), alguns fatores de risco exibiram evidências epidemiológicas e plausibilidade biológica para o desenvolvimento da DP, como os agrotóxicos, os produtos lácteos e os fármacos agonistas de receptores beta adrenérgicos. O aumento do risco da doença também já foi associado à exposição a metais pesados como o ferro, o chumbo e o manganês, principalmente em soldadores (Simon; Tanner; Brundin, 2020).

O envelhecimento é um fator imutável e de maior relevância associado à DP, tendo uma plausibilidade biológica. Como já citado, os sintomas ocorrem pelo dano das células dopaminérgicas na substância negra e pela redução da dopamina, sendo que o próprio processo de envelhecimento resulta na diminuição da funcionalidade do sistema, podendo ainda ser associado a fatores ambientais para o desencadeamento da doença (Benito-León, 2018). Um estudo realizado na Coreia comparando pacientes sem ou com DP indicou que os últimos apresentaram uma taxa de mortalidade mais alta, de 29,66%, durante um acompanhamento de 10 anos. Houve também um número expressivo de morte de pessoas com DP de mais de 80 anos, o que sugere uma relação com o processo de envelhecimento (Yoon *et al.*, 2021). Em

outro estudo de coorte, a amostra que tinha DP apresentou um aumento dos casos da mortalidade, sendo que as causas mais relevantes foram as doenças infecciosas, acidentes e as relacionadas aos sistemas nervoso, respiratório e circulatório, (Ryu; Han; Cho, 2023).

A mortalidade por DP está ligada a uma idade maior no início dos sintomas, pertencer ao sexo masculino e à presença de demência (Hoogland; Post; Bie, 2019). As estatísticas de mortalidade ligadas à DP vêm acompanhadas de várias restrições. A mais evidente é a falta do diagnóstico que levou ao óbito, considerando que a DP raramente é apontada como causa principal do falecimento (Benito-León, 2018). De acordo com a WHO (2020), em 2019 foi publicada uma estimativa de que a DP causou 329.000 mortes no mundo, desde o ano 2000, provocando um aumento de mais de 100% do número de óbitos. O tempo decorrido desde o surgimento da doença até o falecimento variou entre 7 e 14 anos (Macleod *et al.*, 2018).

Em um estudo sobre dados de hospitalização por DP, Shahgholi *et al.* (2017) abordaram que estas são altas e aumentam caso o paciente já tenha tido internações prévias, o que alerta para o risco de declínio clínico após a hospitalização causando, por consequência, um maior o risco de morte. Em relação à mortalidade da DP, Fernandes e colaboradores (2015) realizaram um estudo de coorte no qual observaram que a idade tardia no diagnóstico da doença e a idade cronológica avançada estão associadas à diminuição da sobrevivência, tendo uma duração média de 11 anos entre a manifestação da doença e a morte. Um estudo observacional no Sul do Brasil revelou que a exposição a agrotóxicos influencia o risco de mortalidade por DP, aumentando em mais de duas vezes a probabilidade de morte (Medeiros *et al.*, 2020).

O tratamento tem como objetivo controlar os sintomas motores, porém não interrompe a progressão da doença. O tratamento padrão ouro é realizado com a medicação levodopa, que atravessa a barreira hematoencefálica e é convertida em dopamina nos neurônios dopaminérgicos restantes (Balestrino; Schapira, 2020). Contudo, ao longo do tempo os indivíduos necessitam de doses maiores de levodopa devido à progressão da DP havendo perda de resposta à medicação, pois o cérebro não tem mais a capacidade de armazenar a dopamina pré-existente ou fornecida pela

medicação para ser usada posteriormente (Armstrong; Okun, 2020). Atualmente a amantadina é o principal medicamento para tratar a discinesia (movimentos involuntários) provocada pelo uso prolongado da levodopa (Jankovic; Tan, 2020).

O tratamento deve ser realizado por uma equipe interdisciplinar com abordagens não farmacológicas, como a fisioterapia para o controle dos sinais motores, a terapia ocupacional para a coordenação motora fina e a fonoaudiologia para o controle da disartria e disfagia. Recentemente observou-se melhora no tremor das mãos, no bruxismo e na sialorreia com o uso da toxina botulínica. Para pacientes que não têm uma boa resposta terapêutica com o tratamento conservador, existe a possibilidade de tratamento cirúrgico através da implantação de um estimulador cerebral profundo que visa diminuir os tremores e as discinesias, com a melhora da qualidade de vida (Armstrong; Okun, 2020; Jankovic; Tan, 2020). No Brasil o tratamento é garantido por meio de políticas públicas do Sistema Único de Saúde (SUS) que fornece medicamentos, cirurgias, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia e nutrição aos pacientes. Porém, em boa parte dos municípios ainda existe uma grande dificuldade de acesso a tratamentos especializados com foco em DP ou em outras neuropatias degenerativas (Bovolenta; Felicio, 2017).

3.2 Agrotóxicos: breve histórico

A história da utilização dos agrotóxicos teve o primeiro registro há 4.500 anos pelos sumérios, com o uso de inseticidas para controle de insetos e ácaros. Os chineses empregavam compostos de mercúrio e arsênio para conter piolhos no corpo há 3.200 anos. Até 1870 era utilizada nas plantações a fumaça provocada por produtos de origem animal, mineral ou plantas a fim de eliminar a ferrugem e o mofo. Após esse período começou-se a usar artigos sintéticos, sendo que o uso dos agrotóxicos no mundo teve um aumento significativo após a II Guerra Mundial, quando o governo estadunidense, associado às indústrias químicas que tinham abastecido a indústria bélica durante a guerra, passaram a incentivar o uso desses produtos na agricultura para o controle de doenças que eram transmitidas por insetos e para

prevenir pragas que pudessem prejudicar a produção agrícola (Serra *et al.*, 2016; Tudi *et al.*, 2021;).

Na segunda metade do século XX ocorreu a chamada “Revolução Verde”, iniciada nos EUA e na Europa, mas que rapidamente se espalhou para o mundo todo, instituindo um modelo de produção agrícola altamente dependente de produtos químicos (adubos e agrotóxicos), com o uso de tecnologias de ponta, mecanização do campo e seleção de sementes visando o aumento da produtividade. Tal modelo avançou rapidamente pelos países desenvolvidos e em alguns em desenvolvimento com grandes extensões de terras, como o Brasil, o México e a Argentina. Em muitos países, os governos, por meio de políticas públicas, incentivaram a adoção deste modelo subsidiando a compra de insumos, máquinas e bonificação de juros dos empréstimos (Mazoyer; Roudart, 2010; Serra *et al.*, 2016; Fiocruz, 2018). No Brasil a primeira regulamentação aconteceu pelo Decreto nº 24.114, de 1934, com a criação de políticas de incentivo a compra e ao uso de agrotóxicos. Desde 1982 o Brasil alcançou altos níveis de consumo de agrotóxicos, sendo que neste mesmo ano houve a proibição da utilização de organoclorados e a obrigatoriedade do receituário agrônômico (Lösch *et al.*, 2022).

Houve um aumento na taxa anual de 10% na comercialização dos agrotóxicos entre as décadas de 1950 e 1980 em todo o mundo. Entre 1975 e 2007 o Brasil esteve entre os seis maiores consumidores de agrotóxicos, sendo que a ampliação do uso esteve relacionada ao aumento das pragas e doenças, ao uso de sementes modificadas e à flexibilização das leis no país (Mattei; Michellon, 2021). A Europa sempre se destacou como um dos maiores consumidores de agrotóxicos, contudo nos últimos anos houve um maior crescimento na América do Sul e na África, especialmente de agrotóxicos proibidos na União Europeia (UE), e que por falta de regulamentação continuam sendo usados nesses continentes (Heinrich-Böll-Stiftung, 2022). Na atualidade a liderança de consumo ocorre pela China, EUA, Brasil e Argentina (Hu, 2020).

O Decreto Lei 4.074 de 4 de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei 7.802 de 1989 no Brasil, define os agrotóxicos como produtos e agentes biológicos, físicos ou químicos, utilizados em todos os setores da produção agrícola e que têm como função

alterar a composição da flora ou da fauna para evitar a ação danosa em seres vivos (Brasil, 2002; 1989).

Os agrotóxicos são classificados de acordo com os organismos alvos, ou com as pragas a serem exterminadas (quadro 1) (Paraná, 2018; Tudi *et al.*, 2021;).

Quadro 1. Classificação dos agrotóxicos quanto a sua finalidade.

Agrotóxico	Organismo-alvo a ser exterminado
Acaricidas	Ácaros
Algicidas	Algas
Fungicida	Fungos
Herbicida	Ervas daninhas
Inseticida	Insetos
Larvicida	Larvas
Moluscicidas	Moluscos
Nematicidas	Parasitas
Rodenticidas	Roedores

Fonte: adaptado Tudi *et al.*, 2021; Paraná, 2018.

Estes também podem ser divididos conforme a sua estrutura/classe química em organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides e triazinas (Mendes *et al.*, 2019). Em 2019 a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) alterou os critérios para avaliação, classificação e rotulagem dos agrotóxicos, baseando-se nos padrões internacionais estabelecidos pelo *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals* (GHS). As categorias de toxicidade aumentaram de 4 para 5, assim, com esta modificação os agrotóxicos antes considerados como “altamente tóxicos” passaram a ter “toxicidade moderada”, além de ser estabelecida uma nova nomenclatura que consiste em: “não classificado” (quadro 2). Anteriormente a imagem de uma caveira estava presente em todos os rótulos, mas agora passou a estar delimitada apenas às embalagens dos agrotóxicos considerados como altamente e extremamente tóxicos. Vale ressaltar também que a palavra “veneno” não é mais utilizada em nenhuma embalagem (Fian Brasil, 2020; Paraná, 2021).

Quadro 2. Toxicidade dos agrotóxicos para a saúde humana.

Classe	Toxicidade	Faixa
I	Produto extremamente tóxico	Vermelha
II	Altamente tóxico	Vermelha
III	Moderadamente tóxico	Amarela
IV	Pouco tóxico	Azul
V	Improvável de causar dano agudo	Azul
Não classificado	Não classificado	Verde

Fonte: Anvisa, 2020.

O GHS defende um padrão de regulação internacional e sua implantação no Brasil, trazendo teoricamente um sistema de informações mais harmonizado e acessível aos fabricantes, trabalhadores e usuários (Anvisa, 2020). Porém, alguns críticos defendem que a mudança de rótulo foi inadequada devido ao baixo nível escolar no meio rural, causando dificuldades de compreensão sobre a toxicidade dos produtos, além da nova definição de categorias desprezar os impactos de médio e longo prazo na utilização dos agrotóxicos (Fian Brasil, 2020).

Na lista de monografias autorizadas pela Anvisa em 2020 havia 404 ingredientes ativos químicos e 51 biológicos, sendo que desses 404, ao menos 121 não têm permissão de uso na UE. É importante destacar também que dos 404 ingredientes, apenas 88 possuem dados nos boletins anuais de venda de agrotóxicos no ano de 2018. Segundo o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), a explicação para a falta dos outros ingredientes nas bases de dados é que são publicados somente os dados dos agrotóxicos que tenham no mínimo 3 empresas que registrem o produto devido ao sigilo comercial. As leis brasileiras referentes aos agrotóxicos são muito tolerantes, permitindo um alto consumo dos produtos e aumentando, por consequência, o risco de intoxicações (Hess; Nodari; Lopes-Ferreira, 2021).

Atualmente 3 milhões de toneladas de agrotóxicos são usados no mundo todos os anos. Destes, apenas 1% é efetivamente usado para controlar as pragas nos plantios, sendo que o restante acomete o ambiente e plantas não-alvo. A utilização em grande escala na agricultura pode trazer impactos na qualidade da água, do ar, do solo e na segurança alimentar, gerando contaminação no meio ambiente e alterações negativas na saúde humana (Tudi *et al.*, 2021).

Os severos malefícios causados pelos agrotóxicos já são comprovados, porém a forma de atuação destes é complexa devido à dificuldade de dimensionar todas as consequências da sua utilização e de estabelecer uma relação causal direta. Durante a aplicação, acredita-se que haja uma dispersão do produto até mesmo pelos ventos e chuvas, gerando consequências em locais indeterminados do meio ambiente, contaminando solos, rios e fauna (Serra *et al.*, 2016).

As principais implicações do uso dos agrotóxicos na saúde humana são as alterações nos sistemas imunológico, nervoso, circulatório, gástrico, respiratório, endócrino entre outros. Há também alterações físicas e mentais, acidentes de trabalho, mortes e suicídios. É importante destacar ainda que a ingestão de alimentos que utilizaram agrotóxicos na sua produção traz riscos para saúde (Serra *et al.*, 2016; Fiocruz, 2018;).

A discussão sobre os riscos derivados do uso de agrotóxicos no Brasil foi mudando ao longo dos anos. Primeiramente teve um foco voltado à eficiência agrônômica, já a partir da década de 1960 começou-se a observar as relações ambientais e seus riscos. Na década de 1970 pesquisas foram iniciadas buscando avaliar os efeitos dos agrotóxicos na saúde das populações e no ambiente (Fiocruz, 2018).

O consumo de agrotóxicos aumentou exponencialmente no Brasil ao longo dos anos. No período de 2010 a 2021 o consumo foi dobrado, sendo que só em 2015 foram vendidas 887,6 mil toneladas, além da comercialização ilegal dos produtos, que pode atingir até 20% das vendas de agrotóxicos no país. É também importante destacar que o Brasil é um alto consumidor de agrotóxicos proibidos em outros países devido aos danos comprovados, ou potenciais, à saúde humana e ao meio ambiente, não havendo, mesmo assim, a implementação de medidas prudentes e persistindo a autorização de substâncias como: acefato, ametrina, atrazina, brometo de metila, carbendazim, dicloreto de paraquate, fenoxaprope-p-etílico, fipronil, glufosinato, sal de amônio, hexazinona, lactofem, permetrina, procimidona, propanil, propargito, simazina, tebutiuram, tiodicarbe e trifuralina (Fiocruz, 2018; Frota; Siqueira, 2021; Friedrich *et al.*, 2021a; Gaboardi; Candiottto; Panis, 2023).

O Brasil é responsável por 20% dos agrotóxicos consumidos no mundo, sendo que as culturas de soja, milho e cana de açúcar utilizam 72% dos agrotóxicos vendidos no país. O glifosato, que já foi classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um provável cancerígeno para humanos, no Brasil está presente no café e na cana de açúcar em níveis de resíduo 10 vezes mais alto do que o permitido na UE (Bombardi, 2017; 2021).

Destaca-se também a China, que no ano de 2016 consumiu 60% do total de agrotóxicos comercializados no mundo, sendo o país com o maior número de indivíduos com DP no planeta (Islam *et al.*, 2021). Outros exemplos são o acefato, que foi proibido em 2003 na UE devido aos efeitos nocivos à saúde humana por ser genotóxico e ter capacidade de induzir alterações no material genético, e a atrazina, proibida em 2004 por ter relação com o desenvolvimento de câncer, de DP e de infertilidade (Bombardi, 2021).

Bombardi (2023) empregou, em seu livro, a expressão “colonialismo químico”, explicando que indústrias estabelecidas em países desenvolvidos economicamente comercializam agrotóxicos proibidos nos seus locais de origem, com países do Sul global, especialmente os da América Latina. A cada ano ocorre o adoecimento de 385 milhões de pessoas devido ao envenenamento por agrotóxicos, sendo que a maior parte das vítimas está concentrada no Sul global (termo que se refere a países em desenvolvimento), como mulheres, crianças e trabalhadores rurais. O agronegócio representa um dos alicerces econômicos de muitos países do Sul global, destacando-se principalmente na economia brasileira, a qual aproxima a população ao contato a limites máximos de resíduos (Heinrich-Böll-Stiftung, 2022; Bombardi, 2023).

Em 2002 foi apresentado o Projeto de Lei nº 6.299/2002 no Brasil, que desde o princípio tinha o objetivo de flexibilizar a legislação referente aos agrotóxicos, facilitando e ampliando o registro e o uso, sendo adotada a expressão de “Pacote do Veneno” por entidades que são contra o projeto devido a este promover a dispersão dos agrotóxicos pelo solo, ar, água e no próprio alimento. Em 9 de fevereiro de 2022 o projeto foi aprovado na Câmara dos Deputados (Friedrich *et al.*, 2021b; Brasil, 2022a). Já em novembro de 2023 o projeto foi aprovado no Senado, e seguia para a aprovação do presidente Luiz Inácio Lula da Silva, que sancionou o projeto, com

alguns vetos, como por exemplo, mantendo que o IBAMA e a ANVISA seguissem com atribuições referentes à fiscalização do uso dos agrotóxicos. Os vetos serão avaliados pelo Congresso Nacional e assim a legislação vigente sobre agrotóxicos, datada de 1989, terá a maior parte revogada (Agência Senado, 2023; Agência Câmara de Notícias, 2023).

A legislação atual permite uma flexibilização do quadro regulatório dos agrotóxicos, sendo que 80% dos agrotóxicos autorizados no Brasil estão proibidos em pelo menos três países membros da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Com isso o país se solidifica como um mercado de produtos ultrapassados e que podem causar prejuízos ao meio ambiente e à população. Grande parte dos agrotóxicos comercializados aqui estão disponíveis há mais de quatro décadas, o que pode não incitar as indústrias à oferta de produtos mais modernos, priorizando a sua comercialização em países que fiscalizam questões ambientais e sanitárias com maior assiduidade (Friedrich *et al.*, 2021a).

Os registros de agrotóxicos merecem um destaque, pois enquanto na Europa há proibições de determinados produtos, no Brasil há um aumento de novos registros. Entre 2005 e 2015 houve uma média de 140 registros, a partir de 2016 foi para 277 novos registros, já em 2019 foram registrados 474 novos agrotóxicos, sendo que destes, 110 foram considerados extremamente tóxicos. Em 2020 foram registrados 493 novos agrotóxicos, sendo 13 novos no país (Ipea, 2020; Nunes *et al.*, 2021).

Essa flexibilização nos registros e conseqüente comercialização foi objeto de muitas manifestações de pesquisadores e entidades como a Abrasco (Associação Brasileira de Saúde Coletiva), Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz), Inca (Instituto Nacional de Câncer), ABA (Associação Brasileira de Agroecologia), Anvisa, IBAMA entre outras. Estas instituições alegaram que as mudanças pretendidas com o “Pacote do Veneno” ocultam o risco do uso de agrotóxicos, trazendo uma falsa sensação de segurança (Friedrich *et al.*, 2021b).

O uso de agrotóxicos aumentou em todas as áreas, principalmente nos latifúndios, mas sendo também observado um incremento na agricultura familiar. Os trabalhadores rurais, principalmente os da agricultura familiar, são os mais vulneráveis devido à forma de aplicação (costal) que os expõem diretamente aos agrotóxicos. Já

nas grandes propriedades rurais que utilizam a pulverização aérea em larga escala e à deriva, a população que reside próxima pode ser atingida, causando problemas de saúde (Ipea, 2020).

Outro fato a ser considerado no uso de agrotóxicos é que o Brasil possui uma vasta área de cultivo de sementes transgênicas que usam uma biotecnologia geneticamente modificada, provocando preocupações que refletem na toxicidade ao ambiente e à saúde humana. Essas sementes aumentam o uso de agrotóxicos, uma vez que os cultivos de monoculturas possuem uma alta tolerância a vários herbicidas altamente tóxicos (Fiocruz, 2018; Fian Brasil, 2020). Esse modelo de produção gerou superpragas de alta resistência aos agrotóxicos já utilizados, suscitando pressões para importação de agrotóxicos até então proibidos no Brasil (Rigotto; Vasconcelos; Rocha, 2014).

O plantio da soja transgênica aumentou a aplicação do herbicida glifosato na lavoura. No país, mais de 90% da soja cultivada é geneticamente modificada e houve a substituição de outros plantios para o crescimento da área plantada de milho e soja, principalmente transgênicas, estimulando o consumo de agrotóxicos. Uma grande parte dos agrotóxicos altamente tóxicos produzidos na Europa não são permitidos, sendo geralmente utilizados na América Latina (Fiocruz, 2018; Fian Brasil, 2020; Bombardi, 2023).

3.3 Agrotóxicos: impacto no ambiente e na saúde humana

O impacto do uso de agrotóxicos no meio ambiente independentemente do modo de uso pode afetar o habitat natural de insetos, peixes e a qualidade da água e do solo. Há ainda o escoamento de agrotóxicos do solo para reservatórios e bacias de água devido aos ventos e às águas das chuvas, contaminando as floras aquáticas (Lopes; Albuquerque, 2018).

O uso indiscriminado de agrotóxicos gera uma ameaça ao meio ambiente, havendo resíduos espalhados por todo o território que comprometem a biodiversidade e o ecossistema e causam uma crescente redução dos polinizadores. Um exemplo

são os morcegos, responsáveis por serviços ecológicos como a polinização e a disseminação de sementes e que estão sendo ameaçados pela exposição principalmente a inseticidas organoclorados (Torquetti; Guimarães; Soto-Blanco, 2021). Há também um importante polinizador, as abelhas, que cooperam para o equilíbrio do meio ambiente e para a produção de alimentos, sendo consideradas bioindicadores de qualidade ambiental pela sua presença no meio. Porém, o contato sucessivo com agrotóxicos como herbicidas e fungicidas acarretam na contaminação da produção do mel e na morte das próprias abelhas (Faita; Chaves; Nodari, 2021).

Em estudos experimentais com ratos, os resultados apontaram que quando há exposição materna ao glifosato durante a gravidez e lactação, ocorre a diminuição do número de espermatozoides na prole de machos, aumentando o risco de infertilidade masculina pelo fato do agrotóxico ser um desregulador endócrino (Teleken *et al.*, 2020). O potencial poder carcinogênico do glifosato também foi analisado através de uma metanálise, sendo observado que através de altas e cumulativas exposições, aumenta-se o risco de desenvolver o linfoma não-Hodgkin em humanos (Zhang *et al.*, 2019).

Os agrotóxicos são uma ameaça à saúde dos indivíduos através da exposição dérmica, respiratória, oral, ocular e até mesmo pela ingestão de alimentos e água contaminados (Hu, 2020). Na saúde humana o consumo intensivo de agrotóxicos pode ser um preditivo para aumentar o risco do desenvolvimento de doenças como malformações congênitas devido às alterações cromossômicas que provocam (Dutra; Ferreira, 2019).

Estudo realizado por Cochak *et al.* (2021) no Brasil, com o objetivo de caracterizar a prevalência cromossômica por região relacionada à ocupação do solo, demonstrou uma forte associação de regiões que possuem vastas áreas de pasto e lavoura com maiores casos de doenças cromossômicas, sendo que a região Sul teve a maior ocorrência de casos (6/100mil habitantes), seguido pela Centro-Oeste (4/100 mil habitantes), ambas com vários estabelecimentos agropecuários e elevado consumo de agrotóxicos.

No Mato Grosso, considerado um estado alto consumidor de agrotóxicos, foi realizado um estudo com mulheres expostas a agrotóxicos no período

periconcepcional (seis meses antes da fecundação), sendo que nesta população, a exposição materna apresentou-se associada ao aumento do risco de malformações congênitas nos fetos (Oliveira *et al.*, 2014).

Varghese *et al.* (2020) em uma revisão sistemática, concluíram que pessoas aplicadoras de agrotóxicos tinham o risco aumentado de desenvolver câncer, principalmente de pulmão, próstata, mieloma múltiplo e cólon. Os agrotóxicos com maior associação foram os pertencentes às classes de organoclorados e organofosforados, como por exemplo, a atrazina, que está relacionado ao câncer de pulmão, próstata e mieloma múltiplo, sendo este último também associado ao glifosato.

Dutra *et al.* (2020), realizaram um estudo com a distribuição de agrotóxicos em estados com predomínio de monoculturas, como Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo, e sua relação com as taxas de mortalidade por câncer de mama, útero e próstata. Encontrou-se uma associação do aumento da exposição ambiental ao longo dos anos com as taxas de mortalidade para os tipos de câncer mencionados anteriormente, indicando que já existem evidências que agrotóxicos organoclorados e organofosforados podem alterar e proliferar células cancerígenas mamárias (Pertile *et al.*, 2018).

3.4 A associação entre doença de Parkinson e exposição aos agrotóxicos

O primeiro estudo experimental que trouxe a relação de fatores ambientais com a DP foi realizado em 1976 com a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), substância que possui estrutura química semelhante ao herbicida paraquate. Como resultado do experimento houve a destruição dos neurônios dopaminérgicos de ratos, gerando sinais de lesão parecidos com a DP (Langston, 2017).

Em nível celular, o desenvolvimento da DP e a associação à exposição a agrotóxicos, principalmente prolongada, provoca estresse oxidativo, acarretando a degeneração da região nigroestriatal (Nammur *et al.*, 2019). Sugere-se que o gene ABCB1 e a exposição aos organoclorados tenham relação com o aumento do risco

da DP. Esta descoberta trouxe à tona a interação gene-ambiente na patogênese da DP, principalmente em homens, devido à exposição profissional (Dutheil *et al.*, 2010). A epigenética é caracterizada como uma alteração hereditária na função genética que tem o potencial de afetar a expressão gênica sem modificar o DNA. A exposição crônica a agrotóxicos em doses baixas causa impactos a longo prazo no SNC que podem desencadear neurotoxicidade e desregulação epigenética, causando a DP (Yu *et al.*, 2021).

A DP é diagnosticada anos após o surgimento, sendo de origem multifatorial. Assim, nota-se a grande necessidade de avaliar os fatores de riscos ambientais, como a exposição aos agrotóxicos, para elucidar os mecanismos que mediam o início e a progressão da doença (Aloizou *et al.*, 2020).

Andre Barbeau *et al.* em 1987 foram pioneiros em um estudo epidemiológico de grande evidência ambiental com a DP no Canadá. Eles avaliaram a prevalência da DP por regiões de bacias hidrográficas, considerando que estas retratam os fatores ambientais, já que os poluentes do ar, da chuva, das indústrias e a pulverização de agrotóxicos contaminam o solo e a água. Os autores identificaram uma região hidrográfica com atividades agrícolas com alta prevalência de DP.

Alguns estudos em diferentes localidades já mostraram essa relação, como o de Isotalo *et al.* (2017) sobre fatores rurais na Finlândia, que mostrou o aumento da incidência de DP por idade em regiões rurais. Wang *et al.* (2014) na Califórnia (EUA), em um estudo caso-controle com pessoas expostas a organofosforados na agricultura combinada à exposição em locais de trabalho e residência, apresentaram uma predominância de DP em pessoas com idades superiores a 60 anos e sem histórico familiar da doença, o que exibe forte evidência de que os organofosforados estão relacionados à origem da DP.

Um estudo de caso-controle com populações agrícolas denominado de *Farming and Movement Evaluation (FAME)*, através do *Agricultural Health Study (AHS)*, realizou no período de 1993 a 1997 em Iowa e na Carolina no Norte, ambos nos EUA, uma pesquisa com aplicadores de agrotóxicos, principalmente agricultores e seus cônjuges, sendo que a DP foi positivamente associada à rotenoma e ao paraquate (Tanner *et al.* 2011). O acompanhamento de 20 anos desta mesma

população, porém com adição de novos casos, evidenciou que participantes mais velhos, homens e aplicadores de agrotóxicos da região Carolina do Norte eram mais predispostos a desenvolver a DP (Shrestha *et al.*, 2020).

Kab *et al.* (2017) observaram a relação positiva da população que mora em regiões de plantação de vinhedos na França, cultura que consome alto índice de agrotóxicos, a uma maior incidência de DP. Chuang *et al.* (2016) em Taiwan, acompanharam indivíduos intoxicados por organofosforados ou carbamatos por 12 anos e sugeriram que esta população tem uma maior probabilidade de desenvolver DP. Um estudo longitudinal realizado na Austrália com o objetivo de identificar os marcadores de risco e a progressão da DP mostrou um aumento da mortalidade em pacientes com a doença em relação à população em geral, sendo que ter idade mais avançada no início da doença, ser do sexo masculino e ficar exposto ocasionalmente a agrotóxicos foram considerados fatores para essa ocorrência (Poortvliet *et al.*, 2021).

Uma pesquisa realizada no Paquistão encontrou uma associação significativa entre a exposição a agrotóxicos no trabalho rural e a incidência de DP, principalmente para quem tinha contato com o agrotóxico aldrin, havendo ainda um aumento das chances de apresentar a doença com o incremento da idade (Tufail, 2019). Um estudo realizado na região Sul do Brasil, mais especificamente no estado do Rio Grande do Sul, teve como resultado um aumento na taxa de mortalidade nos pacientes com DP que tiveram exposição a agrotóxicos (Medeiros *et al.*, 2020). Na literatura científica internacional foi demonstrado previamente que alguns herbicidas fungicidas e inseticidas como paraquate, glifosato, atrazina, maneb e rotenoma estão associados a doenças (Wang *et al.*, 2011; Langston 2017; Caballero *et al.*, 2018; Balestrino; Schapira, 2020; Liu *et al.*, 2020).

Sabe-se que o fungicida benomil já é relacionado à DP devido à exposição crônica ao composto, o que gera uma inibição da enzima aldeído desidrogenase, induzindo a degradação da dopamina com o decorrer do tempo de exposição (Manasa; Chitra, 2019). Caballero e colaboradores (2018) estudaram o glifosato, que é o herbicida mais usado no mundo, e o paraquate (herbicida altamente tóxico) e

observaram que estes princípios ativos têm associação com uma maior chance de mortalidade prematura por DP.

No Brasil, o glifosato, o paraquate e o mancozebe são utilizados na agricultura (quadro 3). O glifosato está em reavaliação toxicológica, pois havia sido classificado como pouco tóxico (Anvisa, 2022a).

Quadro 3. Classificação de agrotóxicos utilizados no Brasil com relação ao desenvolvimento da DP.

Grupo químico	Ingrediente ativo	Classe	Classificação toxicológica
Glicina substituída	Glifosato	Herbicida	IV pouco tóxico
Bipiridílio	Paraquate	Herbicida	I extremamente tóxico
Ditiocarbamato	Mancozebe	Fungicida e acaricida	III moderadamente tóxico

Fonte: Anvisa, 2022b.

O paraquate é proibido desde 2009 na UE devido a evidências científicas da sua relação com o desenvolvimento da DP e da fibrose pulmonar irreversível (Rocha, 2019). No Brasil iniciou-se a avaliação em 2008 visando a proibição, mas somente em 2017 a Anvisa decidiu pelo banimento da comercialização do herbicida, que deveria deixar de ser comercializado e aplicado a partir de 2020 devido às evidências disponíveis em relação à DP. Porém, em novembro de 2020 houve uma nova resolução para a utilização dos estoques de paraquate que estavam com os agricultores para aplicação no cultivo de soja na safra de 2020/2021 (Anvisa, 2017; 2020). Essa prorrogação ocorreu após uma pressão da Força Tarefa que justificou a necessidade do uso devido ao “impacto” econômico, com uma menor produção e diminuição da exportação por consequência da perda da competitividade internacional por falta de outro produto que substituísse o paraquate (Anvisa, 2020; Friedrich *et al.*, 2021c;).

A proibição, contudo, causou um aumento no contrabando do produto no país, sendo sua entrada feita através de portos, como foi o caso da apreensão do agrotóxico vindo da China em uma carga com produto para tratar a água no porto de Itapoá, em Santa Catarina (Brasil, 2022b). No mesmo estado foram ainda apreendidos 6,5 mil litros de paraquate (Brasil, 2023a) e no Rio Grande do Sul houve o confisco de 500 litros desse agrotóxico (Rio Grande do Sul, 2023).

Uma opção potencial para substituir o paraquate na agricultura é o diquat (Albrecht *et al.*, 2022). Ele é ponderado como sendo menos tóxico que o paraquate

por ter menor acometimento pulmonar, contudo possui um maior comprometimento renal e uma elevada toxicidade ao SNC, podendo desencadear sinais de parkinsonismo (Faria, 2017). O diquat é proibido na UE, mas é autorizado para o cultivo de soja no Mercosul (Bombardi, 2021).

Outro fato a se considerar é que muitas vezes são utilizadas misturas de produtos que no próprio preparo, e pela deriva, promovem intoxicação nos seres humanos e no ambiente (Mello *et al.*, 2019). Gazziero (2015) verificou que 97% dos entrevistados em seu estudo praticavam a mistura de agrotóxicos, sendo que as informações disponíveis sobre esse processo, bem como sobre a efetividade no plantio com o agravante risco de contaminação no manuseio, são insuficientes.

3.5 Regiões brasileiras, estados e produção agrícola

A agricultura é uma das principais atividades econômicas do Brasil, possuindo um modelo marcado por latifúndios, monoculturas de soja, milho, cana de açúcar, café e algodão e mecanização em grande escala com uso intensivo de agrotóxicos (Gurgel; Santos; Gurgel, 2019; Nunes *et al.*, 2021).

Nas décadas de 1950 a 1970 observou-se o deslocamento de grande contingente da população do campo para as cidades, sendo que uma parte migrou para regiões rurais do Centro-Oeste e Norte do país, incentivada pelo governo através de políticas públicas e auxílios financeiros. Na década de 1980 registrou-se o movimento migratório de ocupação de terras conhecido como “caminhada dos sulistas”, na qual pequenos produtores, principalmente gaúchos, começaram a plantar soja no Oeste do Paraná, migrando depois para o Mato Grosso do Sul, Triângulo Mineiro, Goiás e Mato Grosso, sendo que hoje estas regiões são grandes produtoras de grãos. Na década de 1990 esses agricultores prosseguiram para o Norte do País, em direção ao Pará e à Bahia (Embrapa, 2018).

O Cerrado brasileiro, onde antes não havia extensa área de plantios, destaca-se como crescente economia agropecuária com produção de cana-de-açúcar, soja e milho. A cana-de-açúcar apresentou crescimento nos últimos anos na região Sudeste e Centro-Oeste. Já o algodão, que tinha uma maior produção no Nordeste e em

estados do Paraná e São Paulo, ficou com a produção limitada ao Norte, Centro-Oeste e Nordeste, com destaque para Bahia e Mato Grosso (Embrapa, 2018; Ipea, 2022a).

A soja é o produto que mais cresceu em todo o território do Brasil, sobretudo no Nordeste e Centro-Oeste, classificando o país como um dos maiores produtores do mundo (Ipea, 2022a). O plantio é liderado pelo estado do Mato Grosso com 29%, seguido pelo Paraná com 17,3%, por Goiás com 10,4%, pelo Rio Grande do Sul com 9,5% e por Mato Grosso do Sul com 8,7%. Há uma projeção de expansão de produção de soja no Norte, sobretudo em Tocantins, Rondônia e Pará (Brasil, 2020). Já o milho é o segundo grão mais cultivado no país, elevando o Brasil ao terceiro maior produtor no mundo, ficando apenas atrás dos EUA e da China. A projeção de crescimento da cultura na última década é de 19%, ao passo que no mundo é de 13,4% (Ipea, 2022b).

A região Sul ainda é uma grande fornecedora de variados grãos, como por exemplo, o estado do Rio Grande do Sul, responsável por 70,4% da produção de arroz. Porém, nas regiões Centro-Oeste e Norte há uma projeção de aumento da produção e das áreas de plantios gerais (Brasil, 2020).

A partir da década de 1980 houve uma ampliação da região agrícola conhecida como o acrônimo Matopiba, originado dos estados do Maranhão, Tocantins, Piauí e Bahia, sendo hoje o território que mais cresce no país, possuindo alta produtividade (Brasil, 2021). A região apresentou um aumento significativo de expansão a partir de 2004 relacionado ao agronegócio de algodão, destacando-se atualmente no cultivo de soja (Freitas, 2022).

A utilização intensa de agrotóxicos em lavouras, especialmente da soja, do milho e da cana-de-açúcar é concentrada nas regiões Centro-Oeste, Sul, no estado de São Paulo e gradativamente na região Matopiba. Nesta última, por possuir um plantio acentuado de grãos, há um alto consumo de agrotóxicos com uma tendência de crescimento do uso (Ipea, 2019).

A tabela 1 apresenta os dados demográficos de cada região do Brasil em relação à população e à área do território correspondente.

Tabela 1. Distribuição populacional e área territorial por região, no Brasil.

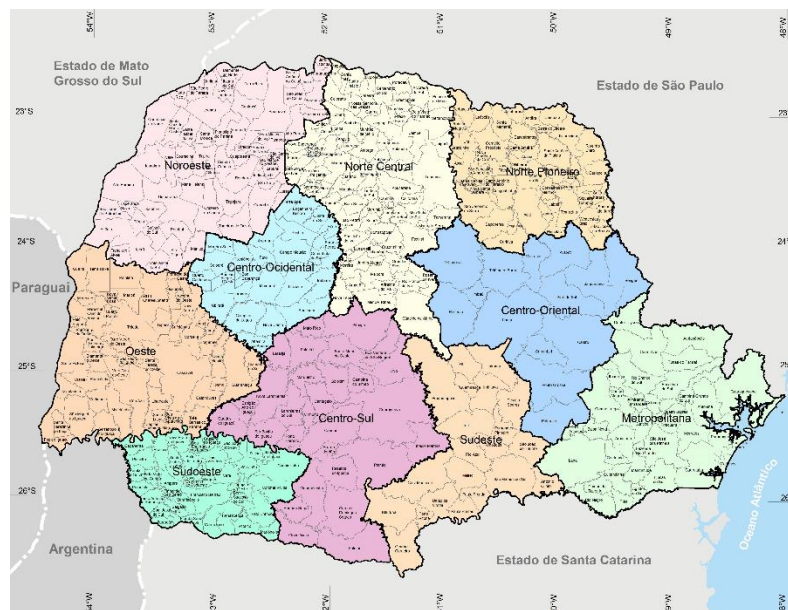
	Estado	População Censo 2022	Área territorial (km²)	Densidade demográfica hab/km²
Região Sul	Paraná	11.443.208	199.299	57,42
	Santa Catarina	7.609.601	95.731	79,49
	Rio Grande do Sul	10.880.506	281.707	38,62
Região Sudeste	Espírito Santo	3.833.486	46.074	83,2
	Minas Gerais	20.538.718	586.514	35,02
	São Paulo	44.420.459	248.219	178,96
	Rio de Janeiro	16.054.524	43.750	366,96
Região Centro-Oeste	Distrito Federal	2.817.068	5.761	489,01
	Goiás	7.055.228	340.243	20,74
	Mato Grosso do Sul	2.756.700	357.142	7,72
	Mato Grosso	3.658.813	903.208	4,05
Região Norte	Acre	830.026	164.173	5,06
	Amapá	733.508	142.471	5,15
	Amazonas	3.941.175	1.559.256,00	2,53
	Pará	8.116.132	1.245.871	6,51
	Rondônia	1.581.016	237.754	6,65
	Roraima	636.303	223.645	2,85
	Tocantins	1.511.459	277.424	5,45
	Região Nordeste	Alagoas	3.127.511	27.831
Bahia	14.136.417	564.760	25,03	
Ceará	8.791.688	148.894	59,05	
Maranhão	6.775.152	329.652	20,55	
Paraíba	3.974.495	56.467	70,39	
Pernambuco	9.058.155	98.068	92,37	
Piauí	3.269.200	251.755	12,99	
Rio Grande do Norte	3.302.406	52.810	62,53	
Sergipe	2.209.558	21.938	100,72	

Fonte: IBGE (2023).

3.6 O estado do Paraná e o uso de agrotóxicos

O Paraná tem aproximadamente 11 milhões de habitantes, com 399 municípios, é dividido em 10 mesorregiões (figura 1), está localizado na região Sul do País e possui um território de 199.298,982 km². O estado destaca-se entre os maiores produtores de milho e de soja no Brasil, sendo o segundo estado em extensão de área plantada e o segundo maior consumidor de agrotóxicos do país, com um volume total de 95.286,8 toneladas consumidas no ano de 2019. Nas últimas safras foi o maior produtor de grãos, com uma predominância de monoculturas como o cultivo de soja (59,88%), milho (18,41%), trigo (9,01%), feijão (2,65%), pastagens (2,32%), cana-de-açúcar (1,86%), batata (1,47%), citros (1,16%) e tabaco (0,62%) (Mapa, 2020; IBGE, 2021; Paraná, 2021).

Figura 1. Divisões das mesorregiões do estado do Paraná.



Fonte: Ipardes, 2010.

Como citado anteriormente, o Brasil é considerado um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo, sendo a região Sul responsável por 30% desse consumo. O Paraná se sobressai na utilização de agrotóxicos entre os estados

brasileiros, tendo um consumo de 12 quilos/hectare/ano, perante uma média brasileira de 4 quilos/hectare/ano (Lopes; Albuquerque, 2018).

No estado onde as regiões com culturas de soja e milho ocupam uma grande parte de área plantada, estas correspondem a áreas que têm o maior volume de consumo de agrotóxico. É relevante destacar que nas hortaliças são usados fungicidas que representam 20% do volume de comercialização de agrotóxicos, ou seja, utiliza-se mais agrotóxicos por hectare do que na soja (Ipardes, 2017). Em 2018 o consumo de herbicidas foi de 62%, sendo que as intoxicações por estes representaram 41,1% do total, seguido pelos inseticidas, com 36,6% (Paraná, 2021).

O Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxico (SIAGRO) da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (ADAPAR) traz as informações de comercialização de agrotóxicos no estado e os registros da compra de acordo com a localização da propriedade onde serão aplicados (Ipardes, 2017).

Além da importância do registro do consumo, são relevantes os dados de intoxicação por agrotóxico, que é um agravo de notificação compulsória no SUS desde 2007, havendo, contudo, muitos casos de subnotificação (Paraná, 2021). Diante da dificuldade de diagnosticar as intoxicações por agrotóxicos, principalmente as crônicas, a Secretária de Estado de Saúde (SESA) do Paraná criou um Plano de Vigilância e Atenção à Saúde de Populações Expostas aos agrotóxicos que visa ações estratégicas nos 399 municípios para prevenir as intoxicações agudas e crônicas por agrotóxicos, além de atenuar os efeitos nocivos decorrentes da exposição (Paraná, 2013; Carneiro *et al.*, 2015).

Dutra e Ferreira (2017), em um estudo que visou analisar a associação de malformações congênitas no Paraná relacionadas à utilização de agrotóxicos, obtiveram resultados que mostraram uma tendência progressiva nas taxas de malformação, com ênfase nos municípios de Francisco Beltrão e Cascavel, sugerindo um aumento destas taxas nestes municípios e no estado ao longo do tempo.

Foi realizado um estudo em dois municípios do estado do Paraná, Anahy e Vera Cruz do Oeste, sobre a ocorrência de câncer em pessoas com histórico de exposição ocupacional direta a agrotóxicos, sendo que 56,42% tinham mais de 30 anos de exposição. Os resultados indicaram a prevalência de cânceres de pele, de próstata e de mama, sendo concluído que devido à temporalidade e à plausibilidade

biológica, a associação entre os cânceres e os agrotóxicos deve ser considerada plausível nesta população (Ruths; Rizzotto; Machineski, 2019).

A fumicultura é um tipo comum de plantio no Paraná, geralmente realizada por agricultores de pequenas propriedades. Esse tipo de plantação pode repercutir diretamente na saúde dos trabalhadores devido ao processo de trabalho com o uso de agrotóxicos. Um estudo realizado em Rio Azul, no Paraná, analisou a exposição continuada à cultura do fumo e verificou efeitos da intoxicação crônica induzidos por organofosforados, como transtornos psiquiátricos, perda auditiva e polineuropatia tardia (Murakami *et al.*, 2017).

Vasconcellos e colaboradores (2020) realizaram uma pesquisa na região Oeste do Paraná com pacientes portadores de DP atendidos em um hospital universitário cujos resultados revelaram que a exposição destes a agrotóxicos de forma direta ou indireta reforçou, em 74,98% dos casos, a associação entre a DP e a exposição a agrotóxicos.

3.7 Agroecologia como estratégia para práticas agrícolas sustentáveis

A agroecologia emergiu no meio científico e é considerada pelas dimensões de ciência, prática e movimento social através de manejo de agrossistemas sustentáveis. Têm princípios ecológicos e socioeconômicos que envolvem recursos naturais, sendo que um princípio fundamental das práticas agroecológicas consiste em adquirir conhecimento a partir da observação da natureza e compreender e tirar proveito dos processos naturais para aplicá-los na gestão dos agroecossistemas (Candioto, 2020). Ela substitui abordagens químicas como a aplicação de agrotóxicos, por práticas biológicas moldadas ao ambiente local de plantio visando fomentar uma melhor qualidade do solo e preservá-lo a longo prazo (Mosmann; Albuquerque; Barbieri, 2019).

O paradigma vigente de intensificação agrícola fundamentado na utilização de insumos químicos e em extensas monoculturas obteve êxito no aumento dos lucros, contudo está intrinsecamente relacionado a consideráveis declínios na biodiversidade. A reversão das atuais tendências requer um esforço para a

reconfiguração fundamental dos sistemas agrícolas e para a abordagem da agricultura com práticas sustentáveis (Tschardtke *et al.*, 2021).

A diversificação dos sistemas agrícolas surgiu como um elemento crucial na restauração da biodiversidade dos ecossistemas associados, como a polinização e o controle biológico de pragas e ervas daninhas. Atualmente os plantios são cada vez mais influenciados por extensas monoculturas e curtas rotações de culturas que visam a simplificação das técnicas de produção e a especialização nos produtos mais demandados. Contudo, a prática esgota os nutrientes do solo e propicia infestações de pragas. Em contraste, um padrão diversificado de culturas, seja de forma isolada, ou combinada com práticas como faixas silvestres, contribui significativamente para a estabilidade dos serviços ecossistêmicos, tais como a polinização e o controle biológico de pragas (Tschardtke *et al.*, 2021).

O alicerce na agricultura sustentável sugere a substituição de agrotóxicos por práticas agrícolas adaptadas de acordo com o ambiente, tendo a capacidade de produzir alimentos nutritivos e mais seguros e em quantidade para abastecer a população mundial (Daufenback *et al.*, 2022). Um sistema agrícola sustentável se sobressai em relação aos convencionais na prevenção das doenças crônicas, pois incorpora a produção de alimentos sem agrotóxicos e está vinculado a estratégias de promoção e prevenção de saúde (Martinelli; Cavalli, 2019).

Nos sistemas de produção delineados e administrados com base nos princípios da agroecologia, destacam-se pontos positivos, como a elevada produtividade por unidade de área e a resiliência frente a estresses ambientais, como chuvas intensas e períodos de seca, frequentes em uma era de mudanças climáticas. Tais sistemas preservam a biodiversidade nativa e cultivada, promovem a restauração dos solos, adotam práticas responsáveis para o manejo da água e contribuem para mitigar a pobreza rural ao fortalecer a agricultura familiar camponesa. A implementação da agroecologia possibilita a produção de alimentos saudáveis e de alto valor biológico cultivados em agroecossistemas isentos de agrotóxicos e transgênicos (Carneiro *et al.*, 2015).

Em 2023 foi realizada no Brasil a revisão do Decreto 7.794/2012 que estava paralisado, o qual regulamenta a Política Nacional de Agroecologia e Produção Orgânica. Esta tem como objetivo cooperar para o desenvolvimento sustentável e

aprimorar a qualidade de vida da população por meio da disponibilidade de alimentos saudáveis (Brasil, 2023b). É importante considerar também a defesa de políticas públicas como a Política Nacional de Redução de Agrotóxicos (PNARA), que deve acontecer com instituições de pesquisa e movimentos sociais a fim de contribuir para a transição em direção a modelos agroecológicos (Daufenback *et al.*, 2022).

4. MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico de caráter analítico, descritivo e de abordagem quantitativa, conduzido com informações da mortalidade geral por DP no Brasil e o uso de agrotóxicos nos estados brasileiros. Também foram feitas análises temporais sobre a prevalência por DP nas internações hospitalares do SUS e sobre as taxas de mortalidade da DP, realizando-se uma série histórica de 2008 a 2020.

Os estudos ecológicos têm como objetivo avaliar áreas geográficas ou blocos bem delimitados de populações a fim de analisar variáveis globais como indicadores de condições e situações de vida (Almeida; Barreto, 2011).

4.2 Delineamento do estudo

4.2.1 Bases de dados

A população do estudo foi constituída pelas pessoas internadas com a doença no SUS e por óbitos por DP no Brasil. O estudo utilizou banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) para a obtenção do número de pessoas internadas (2008-2020) e a mortalidade por DP (2008-2021), por ser o período disponível para a extração dos dados no site <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>.

O Datasus consiste em um departamento de informática do SUS no Brasil que tem como objetivo controlar e processar as informações sobre saúde no país pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2019).

O estado do Paraná foi investigado no período de 2013 a 2020 por ser um grande produtor de *commodities* do país e possuir um banco de dados informatizado sobre o uso de agrotóxicos desde 2013, por município, disponibilizado pela Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar) e pelo Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos do Estado do Paraná (Siagro) contendo os volumes

comercializados por toneladas, disponível no site <https://www.adapar.pr.gov.br/Pagina/Agrotoxicos-no-Parana> no link Dados SIAGRO.

Em relação ao uso de agrotóxicos no país, utilizou-se o banco de dados preparado por Ribeiro *et al.* (2022), apresentado no artigo intitulado: A comercialização de agrotóxicos e o modelo químico-dependente da agricultura do Brasil, disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/Xfb8PRPzXmNdbyWWdwMtGXf/>.

Ribeiro *et al.* (2022) calcularam a comercialização de agrotóxicos no Brasil através do quociente da quantidade de ingredientes ativos, em quilogramas, e a área plantada das principais lavouras, em hectares, nas unidades de federação e nas regiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste) entre 2000 e 2014. Os dados foram obtidos do site do IBAMA para verificar o histórico de venda de agrotóxicos e dados do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal (Sindiveg).

4.2.2 Variáveis selecionadas para série histórica da DP

O número de pessoas com DP foi identificado, considerando as variáveis sexo e idade no ano da internação, ou do óbito no sistema, a fim de caracterizar esta população e criar a série histórica. Entre as informações disponíveis no site Datasus, os filtros para a busca de internações hospitalares utilizados foram: informações de saúde; epidemiológicas e morbidade; morbidade hospitalar do SUS (SIH/SUS); geral por local de internação a partir de 2008; abrangência geográfica Brasil por município, lista de morbidade CID-10 (Doença de Parkinson – CID-10-G20); faixa etária (30 a 80 anos ou mais) e sexo (feminino ou masculino). Para a busca de óbito foram utilizados: ano de referência; local de registro (óbito por ocorrência); abrangência (unidade de federação); grupo etário (30 a 80 anos ou mais) e sexo (feminino ou masculino).

4.2.3 Variáveis selecionadas para relações com agrotóxicos

Para a obtenção dos dados referentes aos óbitos por DP que foram associados ao uso de agrotóxicos, foram utilizados os filtros no site Datasus: mortalidade geral; abrangência geográfica (unidade de federação); ano de referência (2010-2021); município (no caso do Paraná); indicador (G20- Doença de Parkinson); grupo etário (35 a 75 anos ou mais); sexo (feminino-masculino); estado civil (no caso do Paraná) e escolaridade (se aplica apenas ao Paraná). Os grupos etários foram padronizados empregando a população padrão da Organização Panamericana de Saúde (OPS) disponível no Datasus (Brasil, 2022).

A taxa de mortalidade por mesorregião do Paraná foi calculada de acordo com a fórmula: número de óbitos x 100000 / número de habitantes (IBGE, 2010). Os dados de agrotóxicos do Paraná foram extraídos do banco de dados do SIAGRO, sendo que as variáveis selecionadas foram: volume de agrotóxicos comercializado por tonelada e ano de comercialização, por município, sendo posteriormente agrupados por mesorregião. Os municípios do estado foram agrupados em mesorregiões geográficas, sendo que o Paraná possui 399 municípios divididos em 10 mesorregiões geográficas: 1- noroeste paranaense; 2- centro-ocidental paranaense; 3- norte central paranaense; 4- norte pioneiro paranaense; 5- centro-oriental paranaense; 6- oeste paranaense; 7- sudoeste paranaense; 8- centro-sul paranaense; 9- sudeste paranaense e 10- metropolitana de Curitiba.

Na investigação do estado do Paraná utilizou-se o Índice de Desempenho Municipal do Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (IPDM-IPARDES), o qual avalia a condição dos municípios nas dimensões de renda, educação, saúde, emprego, e produção agropecuária. Este índice varia de 0 a 1, sendo que valores mais próximos a 1 indicam um nível mais elevado de desempenho municipal (Ipardes, 2020; Paraná, 2020).

Da mesma forma, para a análise das taxas de mortalidade e de outras variáveis, empregou-se o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). Enquanto o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é internacionalmente adotado, o Brasil, desde 1988, destacou-se como um dos pioneiros ao adaptar o IDH para todos os municípios do país, utilizando dados do Censo Demográfico. Esse esforço resultou na

concepção do IDHM (Pnud; Ipea; Fjp, 2013, 2021). Mais um parâmetro avaliado foi o Índice de envelhecimento, conforme estabelecido pelo SUS, que se refere à razão entre a população de idosos com 65 anos ou mais e a população de 0 a 14 anos em uma região geográfica específica (IBGE, 2023).

4.3 Processamento e análise dos dados

Os dados foram tabulados em planilhas do programa *Microsoft Excel*®. Para realizar a análise estatística da morbidade hospitalar e mortalidade, procedeu-se à verificação da normalidade da distribuição dos dados numéricos através do teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo os resultados expressos em médias e desvios-padrão. As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequências absolutas e percentuais. O teste Qui-quadrado foi empregado para avaliar as associações de gênero, idade e local de residência. A taxa de internação hospitalar e mortalidade por região foi calculada com base nos dados do Censo Demográfico de 2010, utilizando a fórmula 'número de internações' ou 'número de óbitos' dividido por 'número de habitantes', multiplicado por 100 mil. A análise da associação entre a morbidade hospitalar e a mortalidade ao longo do tempo foi conduzida através do coeficiente de correlação de Pearson (r). Todas as análises estatísticas foram realizadas no software SPSS® versão 22.0, com um nível de significância estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

Quando investigado o estado do Paraná, os dados foram analisados no software SPSS® versão 22.0. Além disso, o programa Qgis (versão 3.28.3) foi utilizado para a criação dos mapas. Para explorar a associação entre a mortalidade relacionada à DP e as variáveis definidas, optou-se por empregar o teste de Regressão Linear Múltipla. O nível de significância adotado para as análises foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

Na análise da mortalidade com relação ao Índice de envelhecimento, IDHM e comercialização dos agrotóxicos, foram utilizados os *softwares* Rstudio 4.3.2 e GeoDa 1.22.0.2 para a condução das análises estatísticas. Primeiramente realizou-se a análise da tendência das taxas de mortalidade por Parkinson. Para cada região geográfica do Brasil foram aplicados modelos de Regressão Linear, considerando o

tempo (2010 a 2021) como variável independente (x) e as taxas de mortalidade por Parkinson (y), expressas por 100.000 habitantes, como variável dependente. A regressão linear simples foi definida como:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x$$

Em que β_0 é a taxa média do período e β_1 o incremento (acréscimo ou decréscimo) médio do período. A tendência linear foi calculada com um intervalo de confiança de 95% (IC95%) e considerada estatisticamente significativa somente quando a probabilidade de ocorrer foi igual ou menor do que $p \leq 0,05$. O R^2 (coeficiente de determinação) foi empregado para medir a proporção da variabilidade nas taxas de mortalidade explicada pelos modelos, sendo testados os pressupostos do modelo por meio da análise de resíduos de cada modelo.

O nível de significância adotado foi de 0,05, indicando que apenas coeficientes com p-valor menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. O R^2 (coeficiente de determinação) foi empregado para medir a proporção da variabilidade nas taxas de mortalidade explicada pelo modelo, sendo testados os pressupostos do modelo por meio da análise de resíduos de cada modelo.

A fim de realizar uma avaliação integrada dos indicadores relacionados à taxa de mortalidade por Parkinson e às variáveis Índice de envelhecimento, IDHM e Consumo de Agrotóxicos (kg/ha), foram analisadas correlações utilizando o Índice de Moran (I). O Índice de Moran (I) é um indicador que mede a dependência espacial globalmente, mensurando a auto-correlação espacial a partir do produto dos desvios em relação à média. O resultado, que varia entre -1 e 1, indica o quanto o conjunto de dados está associado espacialmente, onde resultados negativos indicam correlação espacial inversa e resultados positivos indicam correlação espacial direta (Câmara *et al.*, 2004). Na análise do I, são verificadas as seguintes hipóteses:

H_0 : Não existe uma correlação espacial;

H_a : Existe uma correlação espacial.

O índice de Moran é calculado como:

$$I = \frac{N \sum_i \sum_j w_{ij} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x})}{W \sum_i (x_i - \bar{x})^2}$$

Onde N é o número de unidades espaciais (regiões) indexadas por i e j ; x é a variável de interesse; \bar{x} é a média de x ; w_{ij} é a matriz de pesos espaciais com diagonal zero (isto é, $w_{ii}=0$); e W é a soma de todos w_{ij} .

A matriz de correlação espacial rainha de primeira ordem foi utilizada na análise, pois esta considera para avaliar as relações entre observações georreferenciadas baseada na contiguidade espacial, analisando todas as unidades vizinhas, capturando padrões complexos e proporcionando uma representação mais precisa das interações espaciais. Os dados foram apresentados através de mapas do LISA (Indicador Local de Associação Espacial).

4.4 Aspectos éticos

Este é um estudo que utilizou bancos de dados de domínio público que não implicam em qualquer risco individual, uma vez que os dados coletados não apresentam informações pessoais. Estando de acordo com a Lei n.12.527 de 18 de novembro de 2011, este tipo de estudo é dispensado do parecer ético.

REFERÊNCIAS GERAIS

AGÊNCIA CÂMARA DE NOTÍCIAS. **Lula sanciona com vetos projeto que altera regras de registro de agrotóxicos**, 2023. Disponível em:

<https://www.camara.leg.br/noticias/1029773-lula-sanciona-com-vetos-projeto-que-altera-regras-de-registro-de-agrotoxicos/>. Acesso em: 14 jan. 2024.

AGÊNCIA SENADO. **Senado aprova projeto que facilita registro de agrotóxicos**, 2023. Disponível em:

<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2023/11/28/senado-aprova-projeto-que-facilita-registro-de-agrotoxicos#:~:text=O%20Senado%20aprovou%20nesta%20ter%C3%A7a,%2C%20ex%2Dministro%20da%20Agricultura>. Acesso em: 06 dez. 2023.

ALBRECHT, Alfredo Junior Paiola *et al.* Alternativas ao paraquat para o controle químico de azevém, aveia e buva. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v.10 n.1, p.68-74, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.20873/jbb.uft.cemaf.v10n1.albrecht>. Acesso em: 09 jan. 2023.

ALMEIDA FILHO, Naomar de.; BARETTO, Mauricio Lima. Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos e aplicações. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 699 p., 2011.

ALOIZOU, Athina-Maria *et al.* Parkinson's disease and pesticides: Are microRNAs the missing link? **Science of the Total Environment**, n. 744, p.1-14, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140591>. Acesso em: 11 jan. 2021.

ANGELOPOULOU, Efthalia *et al.* Environmental Impact on the Epigenetic Mechanisms Underlying Parkinson's Disease Pathogenesis: A Narrative Review. **Brain Sciences**, v.12, n.175, p.1-24, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/brainsci12020175>. Acesso em: 01 mai. 2023.

ANVISA. **Novo marco regulatório de agrotóxicos**, 2020. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/agrotoxicos/novo-marco-regulatorio>.

Acesso em: 22 mai. 2022.

ANVISA. **Resolução RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017**. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871639/RDC_177_2017_.pdf/399e71db-5efb-4b34-a344-9d7e66510bce. Acesso em: 12 mai. 2021.

ANVISA. **Resolução RDC nº 436, de 5 de novembro de 2020**. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6053710/RDC_436_2020_.pdf/b36028dd-b15a-4f6a-97d9-4b90a337cdac. Acesso em: 12 mai. 2021.

ANVISA, 2022a. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa irá reavaliar glifosato e outros quatro agrotóxicos utilizados no país, 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-ira-reavaliar-glifosato-e-outros-quatro-agrotoxicos-utilizados-no-pais>. Acesso em: 14 nov. 2023.

ANVISA, 2022b. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Monografias de agrotóxicos autorizadas, 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas-por-letra>. Acesso em: 14 nov. 2023.

ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael.S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease A Review. **JAMA**, v.323, n.6, p. 549-560, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>. Acesso em: 07 jul. 2020.

BALESTRINO, Roberta; SCHAPIRA, Anthony H.V. Parkinson disease. **European Journal of Neurology**, v.27, p.27–42, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.14108>. Acesso em: 04 abr. 2020.

BALL, Nicole *et al.* Parkinson's Disease and the Environment. **Frontiers in Neurology March**, v. 10, n. 218, p.1-8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00218>. Acesso em: 20 mar. 2020.

BARBEAU, André *et al.* Ecogenetics of Parkinson's Disease: Prevalence and Environmental Aspects in Rural Areas. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, v.14, n.1, p.36-41, 1987. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/ecogenetics-of-parkinsons-disease-prevalence-and-environmental-aspects-in-rural-areas/F858009033DF2C7D62F5DA52C1428075>. Acesso em: 06 out. 2023.

BENITO- LEÓN, Julián. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. **Revista de Neurología**, v.66, p.125-134, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.33588/rn.6604.2017440>. Acesso em: 19 mar. 2020.

BELVISI, Daniele *et al.* Modifiable risk and protective factors in disease development, progression and clinical subtypes of Parkinson's disease: What do prospective studies suggest? **Neurobiology of Disease**, v.134, p.1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104671>. Acesso em: 01 jul. 2020.

BOMBARDI, Larissa Mies. Agrotóxicos e colonialismo químico. **Editora Elefante**, 108p., 2023.

BOMBARDI, Larissa Mies. **Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia**, FFLCH - USP, 296 p., 2017. Disponível em: https://ecotoxbrasil.org.br/wp-content/uploads/2023/09/Atlas_compressed.pdf. Acesso em: 10 mar. 2020.

BOMBARDI, Larissa Mies. Geography of Asymmetry: the vicious cycle of pesticides and colonialism in the commercial relationship between Mercosur and the European Union. **The Left**, p. 51, 2021. Disponível em: <https://left.eu/events/eu-mercosur-the-vicious-circle-of-pesticides/>. Acesso em: 20 out. 2021.

BOVOLENTA, Tania M.; FELICIO, André C. How do demographic transitions and public health policies affect patients with parkinson's disease in brazil? **Clinical interventions in aging**, v.2, p.197–205, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CIA.S123029>. Acesso em: 14 mai. 2020.

BRASIL, 2023a. Polícia Rodoviária Federal. **Flagramos 6,5 mil litros de agrotóxico contrabandeado em duas apreensões na BR-153 em Água Doce**, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/prf/pt-br/noticias/estaduais/santa-catarina/2023/janeiro/flagramos-6-5-mil-litros-de-agrotoxico-contrabandeado-em-duas-apreensoes-na-br-153-em-agua-doce>. Acesso em: 08 out. 2023.

BRASIL, 2023b. Secretaria Geral. **Governo retoma política nacional de agroecologia e produção orgânica**. Disponível em: <https://www.gov.br/secretariageral/pt-br/noticias/2023/junho/governo-retoma-politica-nacional-de-agroecologia-e-producao-organica>. Acesso em: 17 nov. 2023.

BRASIL, 2022a. **Projeto de Lei nº 6.299/2002**. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=46249>. Acesso em: 05 jul. 2022.

BRASIL, 2022b. Polícia Rodoviária Federal. **Receita Federal realiza apreensão de 60 mil litros de agrotóxicos no Porto de Itapoá-SC**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/receitafederal/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/receita-federal-realiza-apreensao-de-60-mil-litros-de-agrotoxicos-no-porto-de-itapoa-sc>. Acesso em: 08 out. 2023.

BRASIL, 1989. **Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l7802.htm. Acesso em: 30 abr. 2021.

BRASIL, 2002. **Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm. Acesso em: 30 abr. de 2021.

BRASIL, 2020. Ministério da Agricultura. **Pecuária e Abastecimento. Projeções do agronegócio Brasil 2019/20 a 2029/30- Projeções de Longo Prazo**, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/ao-completar-160-anos-ministerio-da-agricultura-preve-crescimento-de-27-na-producao-de-graos-do-pais-na-proxima-decada/ProjecoesdaAgronegocio2019_20202029_2030.pdf. Acesso em: 13 jun. 2022.

BRASIL, 2021. Ministério da Educação. **Panorama Setorial - Força do Matopiba**, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/fundaj/pt-br/destaques/observa-fundaj-itens/observa-fundaj/tecnologias-de-convivencias-com-as-secas/panorama-setorial-forca-do-matopiba>. Acesso em: 18 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de Análise em Saúde e Vigilância das Doenças não transmissíveis - Painel de Monitoramento da Mortalidade CID-10**. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/cid10/>. Acesso em: 07 jun. 2021.

BRASIL, 2019. Ministério da Saúde. **Departamento de Informática do SUS (DATASUS)**. Brasília, 2019. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 20 fev. 2021.

CABALLERO, Mariah *et al.* Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson's Disease in Washington State. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.15, n. 2885, p. 1-11, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph15122885>. Acesso em: 10 jul. 2021.

CÂMARA, G. et al. Análise Espacial e Geoprocessamento. In: DRUCK, S.; CARVALHO, M. S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A. M. V. (Ed). **Análise espacial de dados geográficos**. Brasília: Embrapa; 2004. Disponível em: <http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/>. Acesso em: 12 jan. 2024.

CANDIOTTO, Luciano Zanetti Pessôa. Agroecologia: Conceitos, princípios e sua multidimensionalidade. **Ambientes: Revista de Geografia e Ecologia Política**, v.2, n.2, p.25-75, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.48075/amb.v2i2.26583>. Acesso em: 29 jan. 2024.

CARNEIRO, Fernando Ferreira *et al.* **Dôssie ABRASCO- Associação Brasileira de Saúde Coletiva: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde.** Rio de Janeiro: Expressão Popular, 624p., 2015.

CERRI, Silvia; MUS, Liudmila; BLANDINI, Fabio. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? **Journal of Parkinson's Disease**, v.9, p.501–515, 2019. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd191683>. Acesso em: 06 jun. 2022.

CHIEN, Hsin Fen; BARSOTTINI, Orlando Graziani Povoas. Movement Disorders Rehabilitation. **Springer International Publishing Switzerland**, 188p., 2017.

CHUANG, C-S *et al.* Risk of Parkinson disease after organophosphate or carbamate poisoning. **Acta Neurologica Scandinavica**, v.136, n.2, p.1–9, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ane.12707>. Acesso em: 03 abr. 2020.

COCHAK, Marcos Roberto *et al.* Land use as an effective factor on the occurrence of chromosomal diseases in Brazil. **International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics**, v.12, n.5, p. 102-111, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8611229/pdf/ijmeg0012-0102.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2022.

DAHAL, Tshatiz. The Parkinson Pandemic: Emerging Evidence. **Journal of Neuroinfectious Diseases**, v.13, n.6, p. 1-4, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.24327/23956429.ijcmpr20220076>. Acesso em: 15 jan. 2023.

DARDIOTIS, Efthimios *et al.* Organochlorine pesticide levels in Greek patients with Parkinson's disease. **Toxicology Reports**, v.7, p.596–601, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.03.011>. Acesso em: 07 set. 2021.

DAUFENBACK, Vanessa *et al.* Agrotóxicos, desfechos em saúde e agroecologia no Brasil: uma revisão de escopo. **Saúde em Debate**, v. 46, n. especial 2, p. 482-500, 2022. Disponível em: <https://saudeemdebate.org.br/sed/article/view/5045>. Acesso em: 29 nov. 2023.

DE MIRANDA, Briana R *et al.* Preventing Parkinson's Disease: An Environmental Agenda. **Journal of Parkinson's Disease**, v.12, p.45–68, 2022. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd212922>. Acesso em: 07 jul. 2022.

DING, Chenyu *et al.* Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019. **Frontiers in Public Health**, v.10, n.952161, p.1-14, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.952161>. Acesso em: 05 jan. 2023.

DORSEY, E. Ray *et al.* The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's Disease**, v.8, p.S3–S8, 2018. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd181474>. Acesso em: 03 abr. 2020.

DUTHEIL, Fabien *et al.* Interaction Between *ABCB1* and Professional Exposure to Organochlorine Insecticides in Parkinson Disease. **Archives of neurology**, v.67, n.6, p.739-745, 2010. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/800503>. Acesso em: 03 abr. 2020.

DUTRA, Lidiane Silva; FERREIRA, Aldo Pacheco. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. **Saúde em Debate**, v.41, n. especial, p.241-253, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042017S220>. Acesso em 03 abr. 2020.

DUTRA, Lidiane Silva; FERREIRA Aldo Pacheco. Tendência de malformações congênitas e utilização de agrotóxicos em commodities: um estudo ecológico. **Saúde em Debate**, v. 43, n. 121, p. 390-405, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912108>. Acesso em: 03 abr. 2020.

DUTRA, Lidiane Silva *et al.* Uso de agrotóxicos e mortalidade por câncer em regiões de monoculturas. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 127, p. 1018-1035, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012706> Acesso em: 20 jun. 2022.

EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. **Visão 2030: o futuro da agricultura brasileira**, Brasília, DF, 2018. Disponível em: <https://www.embrapa.br/documents/10180/9543845/Vis%C3%A3o+2030+-+o+futuro+da+agricultura+brasileira/2a9a0f27-0ead-991a-8cbf-af8e89d62829>. Acesso em: 15 jun. 2022.

FAITA, Marcia Regina; CHAVES, Adriana; NODARI, Rubens Onofre. A expansão do agronegócio: impactos nefastos do desmatamento, agrotóxicos e transgênicos nas abelhas. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**, v.57, p. 79-105, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5380/dma.v57i0.76157>. Acesso em: 15 jun. 2022.

FARIA, Rita Isabel da Silva Baptista. Intoxicação por diquat. **Acta Toxicológica Argentina**, v.25, n.2, p. 39-46, 2017. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432017000200001. Acesso em: 07 set. 2021.

FERNANDES, Gustavo Costa *et al.* Clinical and Epidemiological Factors Associated with Mortality in Parkinson's Disease in a Brazilian Cohort. **Parkinson's Disease**, p.1-6, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/959304>. Acesso em: 03 abr. 2020.

FIAN Brasil. **Agrotóxicos na América Latina: violações contra o direito humano à alimentação e à nutrição adequadas: informe regional 2020**. 1. ed., Brasília, 2020. Disponível em: <https://fianbrasil.org.br/wp-content/uploads/2021/04/Agrotoxicos-na-America-Latina-Portugues.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2021.

FIOCRUZ. **Agrotóxicos e saúde. Coleção Saúde, Ambiente e Sustentabilidade** Capítulo 2, 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/colecao-saude-ambiente-e-sustentabilidade-capitulo-2-agrotoxicos>. Acesso em: 01 mai. 2021.

FREITAS, Rogério Edivaldo. Brazil's agricultural expansion Main crops in Matopiba. **Revista de Política Agrícola**, v.1, p. 70-85, 2022. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/1142519/1/Brazils-agricultural.pdf>. Acesso em: 07 jun. 2022.

FRIEDRICH, Karen *et al.* (2021a). International regulatory situation of pesticides authorized for use in Brazil: potential for damage to health and environmental impacts. **Cadernos de Saúde Pública**, v.37, n.4. p.1-18, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00061820>. Acesso em: 10 fev. 2022.

FRIEDRICH, Karen *et al.* (2021b). **Dossiê Contra o Pacote do Veneno e em Defesa da Vida!** Porto Alegre: Rede Unida, 1. ed., 336 p., 2021. Disponível em: <https://editora.redeunida.org.br/wp-content/uploads/2021/07/Livro-Dossie-%E2%80%93-Contra-o-Pacote-do-Veneno-e-em-Defesa-da-Vida.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2022.

FRIEDRICH, Karen *et al.* (2021c). **Agronegócio e pandemia no Brasil uma sindemia está agravando a pandemia de COVID-19?** Abrasco, 2021. Disponível em: <https://abrasco.org.br/download/agronegocio-e-pandemia-no-brasil-uma-sindemia-esta-agravando-a-pandemia-de-covid-19/>. Acesso em: 10 fev. 2022.

FROTA, Maria Tereza Borges Araújo; SIQUEIRA, Carlos Eduardo. Pesticides: the hidden poisons on our table. **Cadernos de Saúde Pública**, v.37, n.2, p.1-5, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/pWgs4R38wDw6NBWKzYshwYx/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 08 ago. 2023.

GABOARDI, Shaiane Carla; CANDIOTTO, Luciano Zanetti Pessoa; PANIS, Carolina. Agribusiness in Brazil and its dependence on the use of pesticides. **Hygiene and Environmental Health Advances**, v.8, p.100080, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heha.2023.100080>. Acesso em: 15 jan. 2024.

GAZZIERO, Dionisio. Misturas de agrotóxicos em tanque nas propriedades agrícolas do Brasil. **Planta Daninha**, v. 33, n. 1, p. 83-92, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pd/a/ZWy9dmvYsbHqbJ7C3fFF3D/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 26 mar. 2024.

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. **Cecil Medicina**, v.2, 23. ed. traduzida, Editora Elsevier, Rio de Janeiro, p.3152-3161, 2009.

GURGEL, Aline do Monte; SANTOS, Mariana Olívia Santana dos; GURGEL, Idê Gomes Dantas. **Saúde do campo e agrotóxicos: vulnerabilidades socioambientais, político-institucionais e teórico-metodológicas**. Editora UFPE, 413 p., 2019. Disponível em: <https://editora.ufpe.br/books/catalog/view/102/112/300>. Acesso em: 10 fev. 2022.

HEINRICH-BÖLL-STIFTUNG. **Pesticide Atlas**, 2ª edição, 2022. Disponível em: https://eu.boell.org/sites/default/files/2023-04/pesticideatlas2022_ii_web_20230331.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

HESS, Sonia Corina; NODARI, Rubens Onofre; LOPES-FERREIRA, Monica. Agrotóxicos: críticas à regulação que permite o envenenamento do país. **Desenvolvimento e meio ambiente**, Edição especial - Agronegócio em tempos de colapso planetário: abordagens críticas, v.57, p.106-134, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5380/dma.v57i0.76169>. Acesso em: 14 nov. 2021.

HOOGLAND, Jeroen; POST, Bart; BIE, Rob M.A. Overall and Disease Related Mortality in Parkinson's Disease – a Longitudinal Cohort Study. **Journal of Parkinson's Disease**, v.9, p.767–774, 2019. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd191652>. Acesso em: 20 jan. 2022.

HU, Zhanping. What Socio-Economic and Political Factors Lead to Global Pesticide Dependence? A Critical Review from a Social Science Perspective. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.17, n. 8119, p.1-22, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph17218119>. Acesso em: 13 dez. 2023.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Paraná**; 2021. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/panorama>. Acesso em: 05 dez. 2021.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2022**. (2023). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html?edicao=37225&t=resultados>. Acesso em: 29 jun. 2023.

IPARDES. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. **Indicadores de Desenvolvimento Sustentável por bacias hidrográficas do Estado do Paraná**, 2017. Disponível em: <http://www.ipardes.pr.gov.br/IDS/index.php/IDS2017/article/view/40>. Acesso em: 22 mai. 2021.

IPARDES. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. **Índice IparDES de Desempenho Municipal em 2020: comentários**. Disponível em: https://www.ipardes.pr.gov.br/sites/ipardes/arquivos_restritos/files/documento/2022-07/IPDM_2020.pdf. Acesso em: 13 jul. 2023.

IPARDES. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. **Mesorregiões geográficas**, 2010. Disponível em: http://www.ipardes.gov.br/pdf/mapas/base_fisica/mesorregioes_geograficas_base_2010.jpg. Acesso em: 20 jan. 2023.

IPEA, 2019. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Agrotóxicos no Brasil: padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória**, 2019. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9371/1/td_2506.pdf. Acesso em: 18 jun. 2022.

IPEA, 2020. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Nota técnica: O crescimento do uso de agrotóxicos: uma análise descritiva dos resultados do censo agropecuário 2017**. Brasília, n.65, 34., 2020. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9947/1/NT_65_Disoc_O%20Crescimento%20do%20uso%20de%20agrototoxicos.pdf. Acesso em: 18 jun. 2022.

IPEA, 2022a. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Produtividade total dos fatores na agricultura – Brasil e países selecionados**, 2022. Disponível em:

https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/220602_td_2764.pdf. Acesso em: 14 jun. 2022.

IPEA, 2022b. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Expansão da produção agrícola, novas tecnologias de produção, aumento de produtividade e o desnível tecnológico no meio rural**, 2022. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/220506_217036_td_2765_w eb.pdf. Acesso em: 15 jun. 2022.

ISLAM, Shahidul Md *et al.* Pesticides and Parkinson's disease: Current and future perspective. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v.115, p.1-9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101966>. Acesso em: 20 jan. 2022.

ISOTALO, Juuso; VAHLBERG, Tero; KAASINEN, Valtteri. Unchanged long-term rural-to-urban incidence ratio of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v.32, n.3, p.474-475, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26862>. Acesso em: 13 mar. 2020.

JANKOVIC, Joseph.; TAN, Eng King. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v.91, n.8, p.795-808, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>. Acesso em: 20 jan. 2022.

KAB, Sofiane *et al.* Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. **European Journal of Epidemiology**, v.32, p.203–216, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0229-z>. Acesso em: 20 jan. 2022.

LANGSTON, J. William. The MPTP story. **Journal of Parkinson's Disease**, s.1, p11–22, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3233%2FJPD-179006>. Acesso em: 15 mai. 2020.

LIU, Chaoyang *et al.* A Scientometric Analysis and Visualization of Research on Parkinson's Disease Associated With Pesticide Exposure. **Frontiers in Public Health**, v.8, n.91, p.1-14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00091>. Acesso em: 22 jan. 2022.

LOPES, Carla Vanessa Alves; ALBUQUERQUE, Guilherme Souza Cavalcanti de. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. **Saúde em Debate**, v.42, n. 117, p.518-534, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811714>. Acesso em: 15 jan. 2021.

LUZ, Kátia Policarpo de Sousa; CORONAGO, Virgínia Maria Mendes Oliveira. A doença de Parkinson na pessoa idosa e a relação com sua qualidade de vida. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v.11, n.35, p.116-136, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.14295/idonline.v11i35.720>. Acesso em: 13 mar. 2020.

MACLEOD, Angus D. *et al.* Age-related selection bias in Parkinson's disease research: are we recruiting the right participants? **Parkinsonism and Related Disorders**, v.55, p.128-133, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.05.027>. Acesso em: 15 jan. 2021.

MANASA, K.; CHITRA, V. Phytoconstituents in the Management of Pesticide Induced Parkinson's Disease: A Review. **Biomedical & Pharmacology Journal**, v.12, n.3, p.1417-1424, 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1770>. Acesso em: 15 jan. 2021.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Projeções do agronegócio: Brasil 2019/20 a 2029/30- Projeções de Longo Prazo**. 11 ed., 101p., 2020. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/politica-agricola/todas-publicacoes-de-politica-agricola/projecoes-do-agronegocio/projecoes-do-agronegocio_2019_20-a-2029_30.pdf. Acesso em: 15 jun. 2022.

MARTINELLI, Suellen Secchi; CAVALLI, Suzi Barletto. Alimentação saudável e sustentável: uma revisão narrativa sobre desafios e perspectivas. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, v. 24, p. 4251-62, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182411.30572017>. Acesso em: 30 jan. 2024.

MATTEI, Taíse Fátima; MICHELLON, Ednaldo. Panorama da agricultura orgânica e dos agrotóxicos no Brasil: uma análise a partir dos censos 2006 e 2017. **Revista de Economia e Sociologia Rural**, v.59, n.4, p.1-23, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9479.2021.222254>. Acesso em: 15 jan. 2022.

MAZOYER, Marcel; ROUDART, Laurence. **Histórias das agriculturas no mundo: do neolítico à crise contemporânea**. Editora UNESP, 2010. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/pgdr/publicacoes/producaotextual/lovois-de-andrade-miguel-1/mazoyer-m-roudart-l-historia-das-agriculturas-no-mundo-do-neolitico-a-crise-contemporanea-brasilia-nead-mda-sao-paulo-editora-unesp-2010-568-p-il>. Acesso em: 10 ago. 2020.

MEDEIROS, Márcio Schneider *et al.* Occupational pesticide exposure and the risk of death in patients with Parkinson's disease: an observational study in Southern Brazil. **Environmental Health**, v.19, n.68, p.1-8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00624-8>. Acesso em: 05 jan. 2021.

MELLO, Fabiola Azevedo *et al.* Agrotóxicos: impactos ao meio ambiente e à saúde humana. **Colloquium Vitae**, v.11, n.2, p.37-46, 2019. Disponível em: <https://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/2285/2787>. Acesso em: 26 mar. 2024.

MENDES, Cássia Regina Alves *et al.* Agrotóxicos: principais classificações utilizadas na agricultura brasileira -uma revisão de literatura. **Revista Maestria**, v.17, p. 95-107, 2019. Disponível em: <https://revista.unifemm.edu.br/index.php/Maestria/article/view/9/7>. Acesso em: 15 mai. 2020.

MINAYO, Maria Cecília de Souza. Disciplinaridade, interdisciplinaridade e complexidade. **Emancipação**, v.10, n.2, p.435-442, 2010. Disponível em: <http://www.revistas2.uepg.br/index.php/emancipacao>. Acesso em: 27 abr. 2022.

MORETTO, Angelo; COLOSI, Claudio. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: Epidemiological studies and experimental data. **Toxicology**, v.307, p.24-34, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.021>. Acesso em: 11 março de 2024.

MOSMANN, Marcelo Pretto; ALBUQUERQUE, Letícia; BARBIERI, Isabele Bruna. Agrotóxicos e direito humanos no contexto global: o Brasil em risco de retrocesso? **Revista de Direito Internacional**, v.16, n.2, p.151-167, 2019. Disponível em: <https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/rdi/article/view/6107>. Acesso em: 08 jan. 2024.

MURAKAMI, Yumie *et al.* A. Intoxicação crônica por agrotóxicos em fumicultores. **Saúde em Debate**, v.41, n.113, p.563-576, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201711317>. Acesso em: 17 mai. 2022.

NAMMUR, Amanda Costa de Marchi *et al.* Exposição a agrotóxicos e associação com a doença de Parkinson. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v.4, n.1, p.1101-1112, 2019. Disponível em: <https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-6278fbcdb12e83e992329cd7ee826b5.pdf>. Acesso em: 15 mai. 2020.

NUNES, Aline *et al.* The influence of recent Brazilian policy and legislation on increasing bee mortality. **Research, Society and Development**, v.10, n. 4, p.1-13, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14157>. Acesso em: 10 mai. 2022.

NORKAEW, Saowanee *et al.* An association between organophosphate pesticides exposure and parkinsonism amongst people in an agricultural area in ubon

ratchathani province, Thailand. **Rocz Panstw Zakl Hig**, v.66, n.1, p.21-26, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1539/joh.L9070?src=getftr>. Acesso em: 28 abr. 2020.

OLIVEIRA, Noemi Pereira *et al.* Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.19, n.10, p.4123-4130, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320141910.08512014>. Acesso em: 29 abr. 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades. Módulo 3: medida das condições de saúde e doença na população**. Ministério da Saúde, Brasília, 2010.

PARANÁ. Secretaria de Saúde. **Material técnico intoxicações agudas por agrotóxicos atendimento inicial do paciente intoxicado**, 2018. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/intoxicacoesagudasagrototoxicos2018.pdf. Acesso em: 22 mai. 2022.

PARANÁ. Secretaria de Saúde. **PEVASPEA 2020-2023: Plano de Vigilância e Atenção à Saúde de Populações Expostas aos agrotóxicos do Estado do Paraná**, 2021. Disponível em: https://saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Programa_Agrotoxicos/Plano_2020-2023.pdf. Acesso em: 22 mai. 2021.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Plano Estadual de Saúde Paraná 2020-2023** -Curitiba: SESA, 2020. Disponível em: https://conselho.saude.pr.gov.br/sites/ces/arquivos_restritos/files/migrados/File/Plano_Estadual_de_Saude/PLANO_ESTADUAL_SAUDE_2020_2023.pdf. Acesso em: 13 jul. 2023.

PARANÁ. Secretaria de Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde Centro Estadual de Saúde do Trabalhador. **Protocolo de avaliação das intoxicações crônicas por agrotóxicos**. Curitiba, 2013. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CEST/Protocolo_AvaliacaoIntoxicacaoAgrototoxicos.pdf. Acesso em: 22 mai. 2021.

PARKINSON, James. An Essay on the Shaking Palsy. **The Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences**, v.14, n.2, p.223-236, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>. Acesso em: 10 mar. 2020.

PERFEITO, Rita; REGO, Ana Cristina. Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v.20, n.2,

p.273-284, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2012.v20.8280>. Acesso em: 10 mar. 2020.

PERTILE, Elenice *et al.* Evidências experimentais e epidemiológicas entre exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v.20, n.1, p.137-147, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/20618>. Acesso em: 29 abr. 2020.

PNUD; IPEA; FJP. **O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro**, 2013. Disponível em: <https://onedrive.live.com/?authkey=%21AGvg%2D0FawRuMMj4&id=124653557C0404EC%2123008&cid=124653557C0404EC&parId=root&parQt=sharedby&parCid=FB5696FCC62EDBF&o=OneUp>. Acesso em: 26 out. 2023.

PNUD; IPEA; FJP. **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil**, 2021. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/ranking>. Acesso em: 26 out. 2023.

POORTVLIET, Peter Cornelis *et al.* The Queensland Parkinson's Project: An Overview of 20 Years of Mortality from Parkinson's Disease. **Journal of Movement Disorders**, v.14, n.1, p.34-41, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.14802%2Fjmd.20034>. Acesso em: 01 abr. 2022.

PORTO, Marcelo Firpo; SOARES, Wagner Lopes. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v.37, n.125, p.17-50, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0303-76572012000100004>. Acesso em: 10 mar. 2020.

POST, Bart *et al.* Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. **Journal of Parkinson's Disease**, v.10, p.S29–S36, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jpd-202135>. Acesso em: 29 abr. 2021.

RIBEIRO, Suellen Dayse de Moura *et al.* A comercialização de agrotóxicos e o modelo químico-dependente da agricultura do Brasil. **Saúde em Debate**, v.46, n. especial 2., p.210-223, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042022E214>. Acesso em: 20 jul. 2022.

RIGOTTO, Raquel Maria; AGUIAR, Ada Cristina Pontes. Invisibilidade ou invisibilização dos efeitos crônicos dos agrotóxicos à saúde? Desafios à ciência e às políticas públicas. In: Roberto Passos Nogueira; José Paranaguá de Santana; Valdemar de Almeida. RODRIGUES; Z.V.O.R. (Org.). **Observatório Internacional**

de Capacidades Humanas, Desenvolvimento e Políticas Públicas : estudos e análises 2. Brasília: UnB/ObserVaRH/Nesp - Fiocruz/Nethis, 1ed., p.47-90, 2015. Disponível em: http://capacidadeshumanas.org/oichsite/wp-content/uploads/2015/06/03_agrotoxicos-final.pdf. Acesso em: 10 mar. 2020.

RIGOTTO, Raquel Maria; VASCONCELOS, Dayse Paixão e; ROCHA, Mayara Melo. Pesticide use in Brazil and problems for public health. **Cadernos de Saúde Pública**, v.30, n.7, p.1360-1363, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311XPE020714>. Acesso em: 10 mar. 2020.

RIO GRANDE DO SUL. Polícia Civil. **Polícia Civil realiza operação em 4 cidades do RS e desmantela célula criminosa que vendia agrotóxicos proibidos no Brasil**, 2023. Disponível em: <https://www.pc.rs.gov.br/policia-civil-realiza-operacao-em-4-cidades-do-rs-e-desmantela-celula-criminosa-que-vendia-agrotoxicos-proibidos-no-brasil>. Acesso em: 08 out. 2023.

RYU, Dong-Woo; HAN, Kyungdo.; CHO, A-Hyun. Mortality and causes of death in patients with Parkinson's disease: a Nationwide population-based cohort study. **Frontiers in Public Health**, v.14, n.1236296, p.1-13, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1236296>. Acesso em: 15 dez. 2023.

ROCHA, Alynson dos Santos. Agriculturas e meio ambiente: uma questão permanente. **Bahia Análise & Dados**, v.29, n.2, p.214-235, 2019. Disponível em: <https://publicacoes.sei.ba.gov.br/index.php/bahiaanaliseedados/article/view/243>. Acesso em: 17 set. 2021.

RUTHS, Jéssica Cristina; RIZZOTTO, Maria Lúcia Frizon.; MACHINESKI, Gicelle Galvan. Exposição a agrotóxicos e ocorrência de câncer em trabalhadores de dois municípios do oeste do Paraná. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v.18, n.3, p.1-8, 2019. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/44570/751375140150>. Acesso em: 03 jun. 2022.

SANTOS, Aline de Souza Espindola et al. Parkinson's disease hospitalization rates and pesticide use in urban and non-urban regions of Brazil. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v.29, n.4, p.496-508, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X202129040236>. Acesso em: 14 mar. 2022.

SANTOS, Daliane Cristina dos; SILVA, Emília Pio. Prevalência da doença de Parkinson relacionada ao auxílio-doença da previdência social. **Revista Saúde Dinâmica**, v.2, n.2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/2675-133X.2022.014>. Acesso em: 14 mar. 2022.

SERRA, Letícia Silva *et al.* Revolução verde: reflexões acerca da questão dos agrotóxicos. **Revista do CEDS**, v.1, n.4, p.2-25, 2016. Disponível em: https://professor.pucgoias.edu.br/sitedocente/admin/arquivosUpload/6461/material/revolu%C3%A7%C3%A3o_verde_e_agrot%C3%B3xicos_-_marcela_ruy_f%C3%A9lix.pdf. Acesso em: 10 mar. 2020.

SHAHGHOLI, Leili *et al.* Hospitalization and rehospitalization in Parkinson disease patients: Data from the National Parkinson Foundation Centers of Excellence. **Plos One**, v.12, n.7, p.1-10, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180425>. Acesso em: 04 abr. 2020.

SHRESTHA, Srishti *et al.* Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. **Environmental Research**, v.191, p.1-14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110186>. Acesso em: 22 mai. 2021.

SILVA, Ana Beatriz Gomes *et al.* Doença de Parkinson: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.5, p. 47677-47698, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv.v7i5.29678>. Acesso em: 14 mar. 2022.

SIMON, David K.; TANNER, Caroline M.; BRUNDIN; Patrik. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n.2, p.1-12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>. Acesso em: 18 set. 2021.

SOUZA, Cheylla Fabricia M. et al. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. **Revista Neurociências**, v.19, n.4, p.718-723, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2011.v19.8330>. Acesso em: 10 mar. 2020.

TANNER, Caroline M. *et al.* Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. **Environmental Health Perspectives**, v.119, n.6, p.866-872, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>. Acesso em: 03 abr. 2020.

TEIVE, Hélio Afonso Ghizoni. O papel de charcot na doença de Parkinson. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.56, n.1, p.141-145, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1998000100026>. Acesso em: 27 abr. 2020.

TEIVE, Hélio Afonso Ghizoni; MUNHOZ, Renato Puppi. Postural instability in Parkinson's disease – 120 years after Charcot's death. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.72, n.8, p.633-635, 2014. Disponível em: 27 abr. 2020.

TELEKEN, Jakeline Liara. *et al.* Glyphosate-based herbicide exposure during pregnancy and lactation malprograms the male reproductive morphofunction in F1 offspring. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v.11, n.2, p.146-153, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s2040174419000382>. Acesso em: 14 mar. 2022.

TORQUETTI, Camila Guimarães.; GUIMARÃES, Ana Tereza Bittencourt.; SOTO-BLANCO, Benito. Exposure to Pesticides in Bats. **Science of the Total Environment**, v.755, p.142509, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142509>. Acesso em: 14 mar. 2022.

TSCHARNTKE, Teja *et al.* Beyond organic farming – harnessing biodiversity-friendly landscapes. **Trends in Ecology & Evolution**, v. 36, n.10, p. 910-930, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tree.2021.06.010>. Acesso em: 30 jan. 2024.

TUDI, Muyesaier *et al.* Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.18, n.1112, p.1-23, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390%2Fijerph18031112>. Acesso em: 03 jun. 2022.

TUFAIL, Muhammad. Clinical Features and Risk Factors of Parkinson's Disease in a Population of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan: A Case-Control Study. **Neurodegenerative Diseases**, v.19, p.211–217, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000506742>. Acesso em: 10 mar. 2020.

VAIDYA, Bhupesh *et al.* Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences. **European Journal of Pharmacology**, v.895, p.1-16, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173862>. Acesso em: 17 fev. 2022.

VARGHESE, Jean V. *et al.* Pesticide applicators and cancer: a systematic review. **Reviews on Environmental Health**, v.36, n.4, p.467-476, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0121>. Acesso em: 03 jun. 2022.

VASCONCELLOS, Paula Renata Olegini *et al.* Exposição a agrotóxicos na agricultura e doença de Parkinson em usuários de um serviço público de saúde do Paraná, Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v.28, n.4, p.567-578, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X202028040109>. Acesso em: 10 mar. 2021.

WANG, Anthony *et al.* The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. **Occupational And**

Environmental Medicine, v.71, n.4, p.275-281, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1136%2Foemed-2013-101394>. Acesso em: 01 mai. 2020.

WANG, Anthony *et al.* Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. **European Journal of Epidemiology**, v.26, n.7, p.547–555, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9574-5>. Acesso em: 01 mai. 2020.

WHO. World Health Organization. **Global health estimates 2020: Disease burden by cause, age, sex by country and by region, 2000– 2019**. 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332070/9789240005105-eng.pdf>. Acesso em: 17 out. 2023.

YAN, Dandan *et al.* Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response metaanalysis of observational studies. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v.96, p.57–63, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.05.005>. Acesso em: 10 mar. 2020.

YOON, See Yeon *et al.* The mortality rate of Parkinson's disease and related comorbidities: a nationwide population-based matched cohort study in Korea. **Age and Ageing**, v.50, n.4, 1–7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa250>. Acesso: 01 mai. 2022.

YU, Guangxia. *et al.* Epigenetics in neurodegenerative disorders induced by pesticides. **Genes and Environment**, v.43, n.55, p.1-12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186%2Fs41021-021-00224-z>. Acesso em: 01 mai. 2022.

ZENG, Xian-Si; GENG, Wen-Shuo; JIA, Jing-Jing. Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson Disease: Pathogenic Mechanism and Assessment. **ASN Neuro**, v.10, p.1–15, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1759091418777438>. Acesso em: 10 mar. 2020.

ZHANG, Luoping *et al.* Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. **Mutation Research-Reviews in Mutation Research**, v.781, p.186–206, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001>. Acesso em: 01 mai. 2020.

ARTIGO 1

ASSOCIAÇÃO DA MORTALIDADE POR DOENÇA DE PARKINSON E A COMERCIALIZAÇÃO DE AGROTÓXICOS NO BRASIL

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurológica que afeta muitas pessoas no mundo, com aumento da taxa de mortalidade pelo envelhecimento populacional e exposição a agentes ambientais como os agrotóxicos. O objetivo da pesquisa foi analisar a mortalidade por DP de 2010 a 2021 e sua associação com a comercialização de agrotóxicos nos estados e regiões brasileiras. Trata-se de um estudo ecológico de caráter exploratório, descritivo, de abordagem quantitativa, conduzido com informações de mortalidade por DP no Sistema Único de Saúde (SUS) de 2010 a 2021 e a comercialização de agrotóxicos nos estados brasileiros de 2000 a 2014. Foi realizado uma análise de tendência das taxas de mortalidade por Parkinson, ajustou-se modelos de regressão linear para cada região geográfica do Brasil. Para avaliar conjuntamente os indicadores associados à taxa de mortalidade por Parkinson e as variáveis Índice de envelhecimento, IDHM e consumo de agrotóxicos (kg/ha) foram verificadas correlações, utilizando o Índice de Moran. Os resultados apontam para uma tendência estatisticamente significativa de crescimento nas taxas de mortalidade em todas as regiões, com incidência mais alta de óbitos entre indivíduos do sexo masculino. Na região Sul, observou-se aumento pronunciado na mortalidade para ambos os sexos ao longo do período estudado. A análise revela uma autocorrelação espacial global da taxa de mortalidade por DP entre os estados brasileiros durante o período de 2010 a 2021, sendo que o estado do Rio Grande do Sul apresentou correlação significativa, entre consumo de agrotóxicos e mortalidade. Concluiu-se que houve autocorrelação espacial global das taxas de mortalidade com as variáveis estudadas.

Palavras-Chave: doença de Parkinson; envelhecimento; mortalidade; agroquímicos; agroindústria; Brasil; saúde pública.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is a neurological disorder that affects many people worldwide, with an increased mortality rate due to population aging and exposure to environmental agents such as pesticides. The aim of the research was to analyze PD mortality from 2010 to 2021 and its association with pesticide sales in Brazilian states and regions. This was an exploratory, descriptive, quantitative ecological study conducted using PD mortality data from the Sistema Único de Saúde (SUS) from 2010

to 2021 and pesticide sales data in Brazilian states from 2000 to 2014. Trend analysis of Parkinson's mortality rates was performed, and linear regression models were adjusted for each geographic region of Brazil. To jointly evaluate indicators associated with Parkinson's mortality rates and the variables Aging Index, IDHM, and pesticide consumption (kg/ha), correlations were examined using the Moran Index. The results indicate a statistically significant trend of increasing mortality rates in all regions, with a higher incidence of deaths among males. In the Southern region, a pronounced increase in mortality for both sexes was observed over the study period. The analysis reveals a global spatial autocorrelation of PD mortality rates among Brazilian states during the period from 2010 to 2021, with the state of Rio Grande do Sul showing a significant correlation between pesticide consumption and mortality. It was concluded that there was a global spatial autocorrelation of mortality rates with the studied variables.

Keywords: Parkinson disease; aging; mortality; pesticides; agribusiness; health Public.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo, de progressão rápida e que acarreta principalmente alterações motoras nos indivíduos acometidos. Pressupõe que há 10 milhões de pessoas com a doença, que antes considerada rara, tornou-se uma das doenças neurológicas mais recorrentes no planeta, ficando apenas atrás da doença de Alzheimer (Ball *et al.*, 2019; De Miranda *et al.*, 2022).

A incidência e a prevalência da doença, aumentaram bruscamente em todo o mundo, duplicando nos últimos 25 anos com aumento de 100% no número de óbitos desde 2000. O envelhecimento populacional, pode ser uma das causas desse crescimento, devido a doença ter maior recorrência com o aumento da idade. A sobrevida média para pessoas com DP é de cerca de 10 anos. Já a mortalidade da doença está ligada a uma maior idade no início dos sintomas e ao sexo masculino, porém ainda pouco explorado o tema (Who, 2023; Dommershuijsen *et al.*, 2023; Dorsey *et al.*, 2018).

A DP é considerada de etiologia multicausal, com fatores associados da genética, exposição prolongada a agrotóxicos e produtos químicos, sendo mais comum o aparecimento dos sintomas a partir dos 65 anos de idade (Bloem, Okun,

Klein, 2021). Os agrotóxicos são utilizados em larga escala no mundo todo, principalmente na agricultura, gerando risco a saúde humana, quer seja pelo consumo de alimentos contaminados ou exposição em ambientes rurais. Os efeitos neurotóxicos dos agrotóxicos no corpo humano, induzem a disfunção mitocondrial e morte celular, através do estresse oxidativo das células. A exposição crônica, acarreta um comprometimento neurológico a longo prazo, devido a diminuição da produção de dopamina (De Miranda *et al.*, 2022; Richardson *et al.*, 2019).

O consumo de agrotóxicos tem aumentado no Brasil ao longo dos anos, tornando-se um dos países com maior uso de agrotóxicos no mundo (Fiocruz, 2018; Frota; Siqueira, 2021). A utilização global de agrotóxicos tem crescido anualmente, inclusive de produtos proibidos em outros países, como o paraquate, pela relação com o desenvolvimento da DP (Dorsey *et al.*, 2018). Há comprovação de risco epidemiológico da relação da DP com o uso de agrotóxicos, com estudos demonstrando a relação de trabalhadores em plantios com aplicação de agrotóxicos associados a DP, como também a exposição pela localização da residência em área rural (Marras; Canning; Goldman, 2019; Shrestha *et al.*, 2020).

Destaca-se que nas últimas duas décadas, houve um aumento do número de mortes e incapacidades ocasionadas pela doença. Porém a degeneração do sistema nervoso inicia anos antes de se ter a manifestação de sintomas, assim quando há o diagnóstico, a deterioração já se espalhou por outras regiões do cérebro, onde calcula-se que 60% dos neurônios dopaminérgicos já foram danificados (Bloem, Okun, Klein, 2021; Balestrino; Schapira, 2020; Silva *et al.*, 2021).

Estudos que buscam dar evidências às manifestações da DP com a exposição a agrotóxicos são relevantes, já que a doença é incurável e repercute na funcionalidade e independência do indivíduo levando a morte (Aloizou *et al.*, 2020). O objetivo da pesquisa foi analisar as taxas de mortalidade devido à doença de Parkinson de 2010 a 2021 e sua associação com a comercialização de agrotóxicos nos estados brasileiros, relacionando também com outras variáveis sociodemográficas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo ecológico de caráter exploratório, descritivo, de abordagem quantitativa, conduzido com informações de mortalidade devido a DP no Sistema Único de Saúde (SUS) de 2010 a 2021 e a comercialização de agrotóxicos nos estados brasileiros de 2000 a 2014. Os dados foram coletados a partir de 2010, devido a doença ter um período prodromico médio de 10 anos para começar a apresentar sintomas após a exposição a agrotóxicos.

A população foi constituída pelo número de óbitos por DP no Brasil por ano. O estudo utilizou o banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) do Brasil para obtenção do número de óbitos, disponíveis no site <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>, de 2010 a 2021.

As buscas realizadas no Datasus, consideraram as variáveis de idade no ano do óbito e sexo, foram inseridos os seguintes filtros para a busca de óbitos: ano de referência (2010- 2021); local de registro (óbito por ocorrência); abrangência (unidade de federação); indicador (G20 Doença de Parkinson); sexo (feminino-masculino); grupo etário (35 a 75 anos ou mais).

A taxa de mortalidade por estado foi calculada de acordo com a população residente (estudo de estimativas populacionais por município) de 2010 a 2021 (número de óbitos x 100000 / número de habitantes), disponível no site <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popsvsbr.def>. Adotou-se o índice de envelhecimento utilizado pelo SUS, que se refere a razão entre o grupo de idosos de 65 anos ou mais de idade em relação à população de 0 a 14 anos, dentro de uma determinada região geográfica (IBGE, 2022).

Além disso foi utilizado o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). Há o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) utilizado mundialmente e o Brasil desde 1988 se destacou como um dos pioneiros ao adequar o IDH para todos os municípios brasileiros, utilizando dados do Censo Demográfico, isso resultou na criação do IDHM (Pnud; Ipea; Fjp, 2013, 2021).

Em relação à comercialização de agrotóxicos, foram escolhidos os anos (2000-2014), baseados no estudo feito por Ribeiro et al. (2022), que calcularam a quantidade de ingredientes ativos em quilogramas (kg) e área plantada por hectares (ha) nos

estados brasileiros neste período, sendo utilizado no presente estudo uma média do consumo entre esses anos.

Para a análise de tendência das taxas de mortalidade por Parkinson ajustou-se modelos de regressão linear para cada região geográfica do Brasil, considerando o tempo (2010 a 2021), em anos, como variável independente (X) e as taxas de mortalidade por Parkinson (Y), por 100.000 habitantes como variável dependente. A regressão linear simples foi definida como:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x$$

Em que β_0 a taxa média do período e β_1 o incremento (acréscimo ou decréscimo) médio do período. A tendência linear foi calculada com intervalo de confiança de 95% (IC95%) e considerada estatisticamente significativa somente quando a probabilidade de ocorrer foi igual ou menor do que $p \leq 0,05$.

Para avaliar conjuntamente os indicadores associados à taxa de mortalidade por Parkinson e as variáveis regionais/espaciais: Índice de envelhecimento, IDHM e Consumo de Agrotóxicos (kg/ha) foram verificadas correlações, utilizando o Índice de Moran (I).

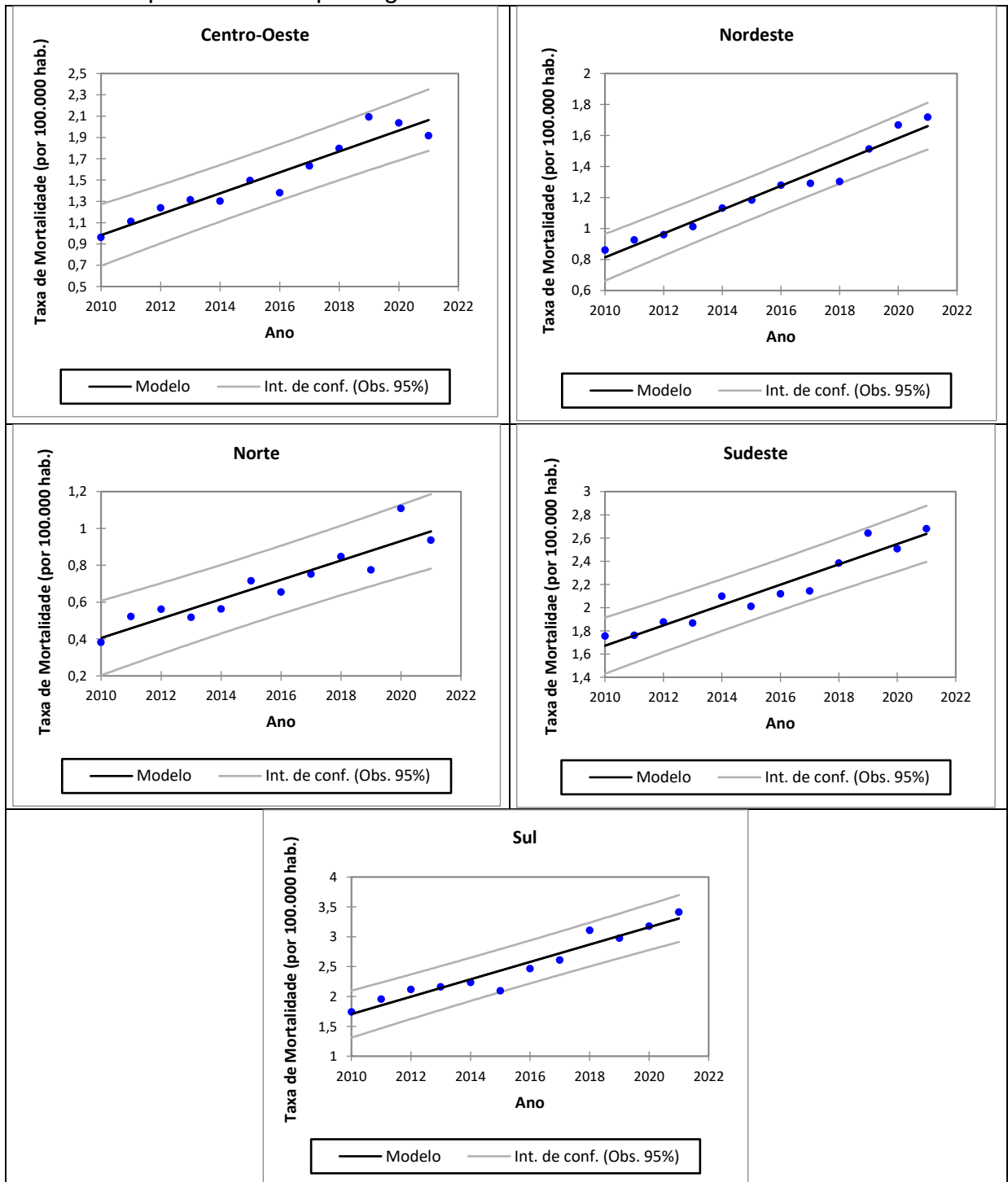
A matriz de correlação espacial rainha de primeira ordem foi utilizada na análise de relações espaciais e mortalidade, pois esta considera para avaliar relações entre observações georreferenciadas baseada na contiguidade espacial, considera todas as unidades vizinhas, capturando padrões complexos e proporcionando uma representação mais precisa das interações espaciais.

Os dados foram inseridos em planilhas do *Microsoft Excel*® e posteriormente transferidos para os softwares Rstudio 4.3.2 e GeoDa 1.22.0.2 para as análises estatísticas. Este estudo empregou um conjunto de dados de acesso público, dispensando a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

RESULTADOS

Os resultados indicam uma tendência significativa de aumento nas taxas de mortalidade ao longo do tempo em todas as regiões brasileiras ($p < 0,0001$) (figura 1; tabela 1).

Figura 1. Diagramas de dispersão com reta de regressão ajustada para taxa de mortalidade por Parkinson por região do Brasil entre 2010 e 2021.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Tabela 1. Coeficientes dos modelos de regressão linear para taxa bruta de mortalidade por Parkinson.

Região	Coeficientes	IC 95%	EP	Estatística t	Valor de p	R ²
Centro-Oeste						
β_0	-196,336	-239,058 -153,614	19,174	-10,240	< 0,0001	0,9142

β_1	0,098	0,077	0,119	0,010	10,319	< 0,0001	
Nordeste							
β_0	-153,951	-176,282	-131,619	10,022	-15,361	< 0,0001	0,9600
β_1	0,077	0,066	0,088	0,005	15,484	< 0,0001	
Norte							
β_0	-105,241	-135,195	-75,288	13,443	-7,829	< 0,0001	0,8613
β_1	0,053	0,038	0,067	0,007	7,880	< 0,0001	
Sudeste							
β_0	-174,495	-210,353	-138,636	16,093	-10,843	< 0,0001	0,9234
β_1	0,088	0,070	0,105	0,008	10,976	< 0,0001	
Sul							
β_0	-290,705	-348,931	-232,478	26,132	-11,124	< 0,0001	0,9264
β_1	0,145	0,117	0,174	0,013	11,220	< 0,0001	

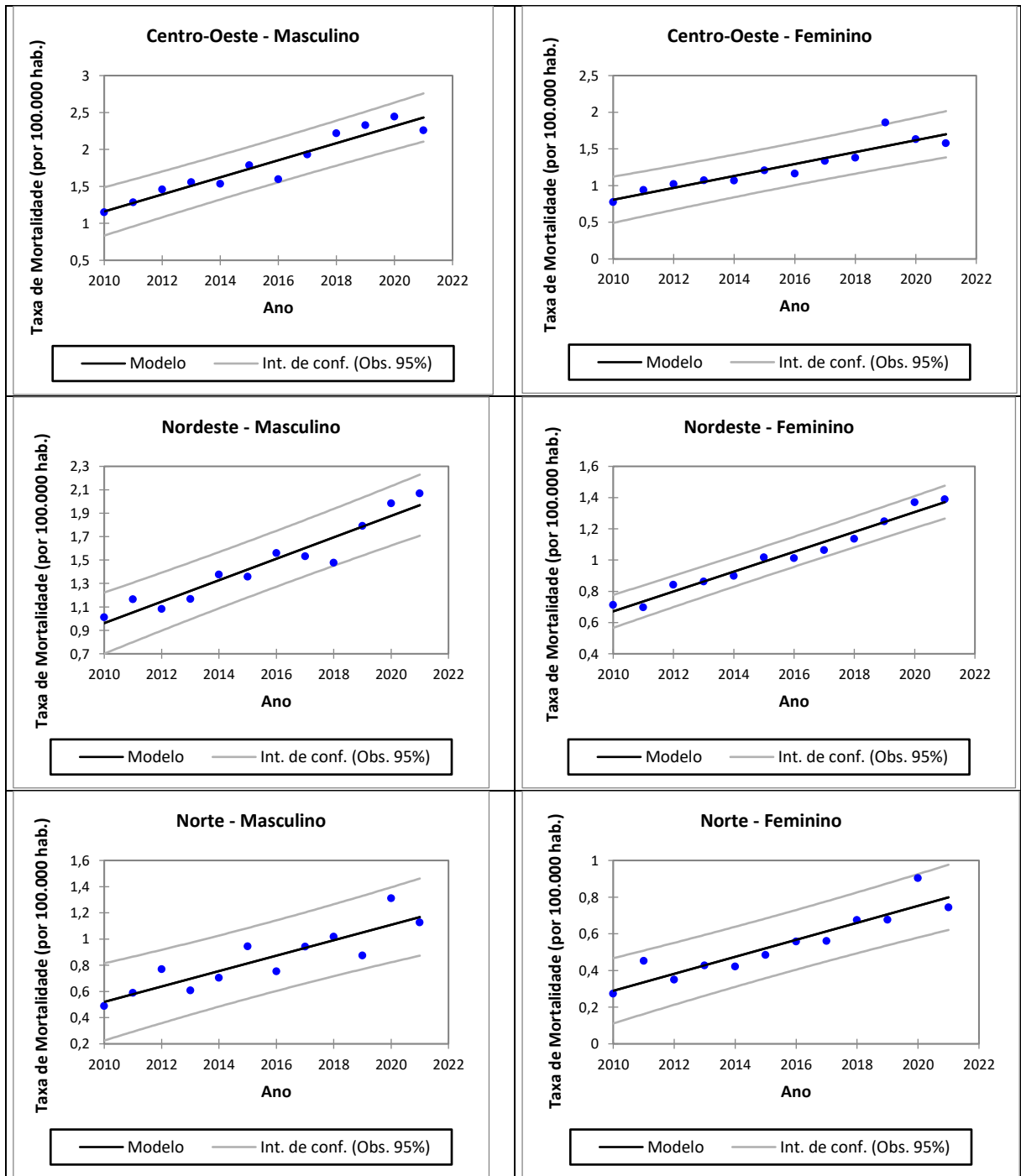
IC: intervalo de confiança; EP: erro padrão; R2: coeficiente de determinação.
 Fonte: banco de dados dos autores (2023).

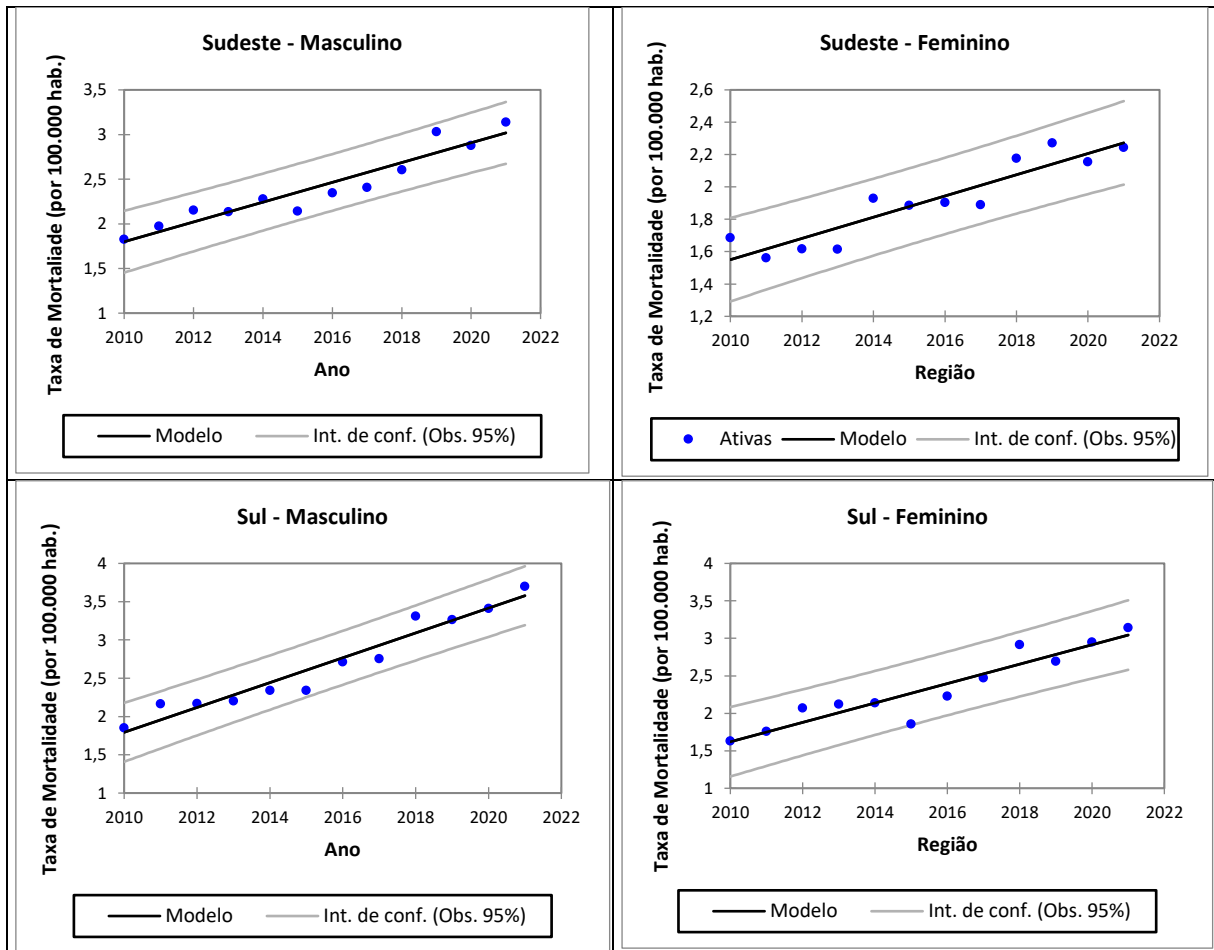
Em relação à análise restrita ao sexo masculino, o Sul, com uma inclinação de 0,162, revela a maior taxa de aumento na mortalidade ao longo do tempo para homens. A região Norte, embora apresente uma inclinação mais baixa, também há uma tendência significativa de aumento. A qualidade de ajuste dos modelos, é notavelmente alta em todas as regiões, variando de 0,7859 a 0,9422 (figura 2; tabela 2).

Para o sexo feminino, novamente, o Sul apresenta a maior inclinação (0,129), indicando uma tendência mais acentuada de aumento na taxa de mortalidade ao longo dos anos. Já o Nordeste apresenta a inclinação mais baixa (0,046), indicando uma menor taxa de aumento na mortalidade para mulheres. O coeficiente de determinação (R^2) é alto para todas as regiões mostrando um bom ajuste do modelo (figura 2; tabela 2).

Ao comparar os modelos para homens e mulheres, o Sul destaca-se como a região com as inclinações mais altas para ambos os sexos, indicando uma tendência mais pronunciada de aumento na mortalidade ao longo do tempo. O Norte apresenta as menores inclinações, indicando que a taxa de mortalidade por DP aumenta em menor velocidade quando comparada ao Sul por exemplo (figura 2; tabela 2).

Figura 2. Diagramas de dispersão com reta de regressão ajustada para taxa de mortalidade por Parkinson por região do Brasil entre 2010 e 2021 para o sexo masculino e feminino.





Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Tabela 2. Coeficientes dos modelos de regressão linear para taxa bruta de mortalidade por Parkinson para o sexo masculino e feminino.

Região	Sexo	Coeficiente	Estatística					
			IC 95%	EP	t	Valor de p	R ²	
Centro-Oeste								
			-					
β_0	M	-231,188	279,516	-182,861	21,690	-10,659	< 0,0001	0,9202
β_1		0,116	0,092	0,140	0,011	10,742	< 0,0001	
Nordeste								
			-					
β_0	M	-183,024	221,620	-144,427	17,322	-10,566	< 0,0001	0,9190
β_1		0,092	0,072	0,111	0,009	10,650	< 0,0001	

β_0	F	-127,089	142,678	-111,500	6,997	-18,164	< 0,0001	0,9710
β_1		0,064	0,056	0,071	0,003	18,310	< 0,0001	
Norte								
β_0	M	-117,766	161,381	-74,150	19,575	-6,016	0,000	0,7859
β_1		0,059	0,037	0,080	0,010	6,059	0,000	
β_0	F	-92,824	119,163	-66,485	11,821	-7,852	< 0,0001	0,8619
β_1		0,046	0,033	0,059	0,006	7,898	< 0,0001	
Sudeste								
β_0	M	-220,868	272,194	-169,541	23,036	-9,588	< 0,0001	0,9038
β_1		0,111	0,085	0,136	0,011	9,693	< 0,0001	
β_0	F	-130,389	168,619	-92,159	17,158	-7,599	< 0,0001	0,8560
β_1		0,066	0,047	0,085	0,009	7,711	< 0,0001	
Sul								
β_0	M	-324,189	381,219	-267,158	25,596	-12,666	< 0,0001	0,9422
β_1		0,162	0,134	0,190	0,013	12,771	< 0,0001	
β_0	F	-258,599	327,232	-189,965	30,803	-8,395	< 0,0001	0,8777
β_1		0,129	0,095	0,164	0,015	8,471	< 0,0001	

Fonte: banco de dados dos autores (2023).

A interpretação do teste de I de Moran mostrou que existe autocorrelação espacial global entre os estados do Brasil para todas as variáveis estudadas ($p = 0,001$) quando observada a taxa de mortalidade por Parkinson no período de 2010 a 2021 (tabela 3).

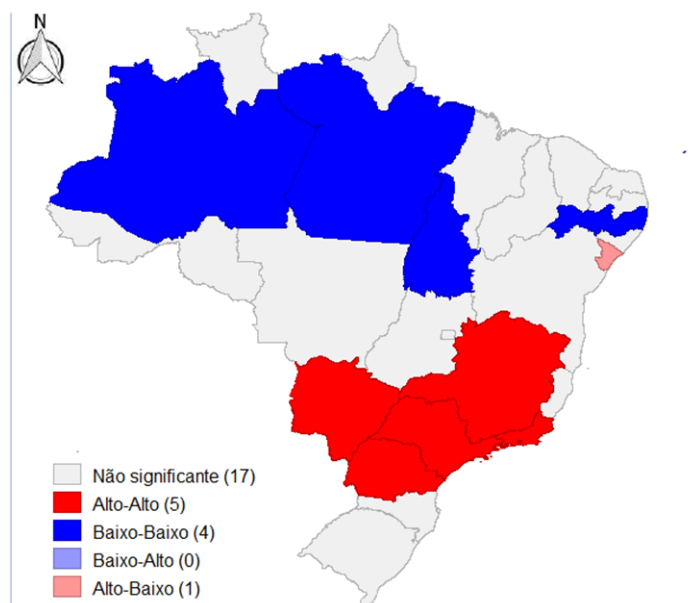
Tabela 3. Índice de Moran de cada variável em relação à taxa de mortalidade por Parkinson.

Variável	I-Moran	Valor de p
IDHM	0,666	0,001
Índice de Envelhecimento	0,672	0,001
Consumo Agrotóxicos	0,392	0,001

Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Na figura 3, o mapa é definido por cores, cores em vermelho, áreas com altas taxas de mortalidade por Parkinson também com altos índices de IDHM (alto-alto), sendo elas Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais. As cores em azul indicam estados com baixos índices de mortalidade por Parkinson, e baixos níveis de IDHM (baixo-baixo), como é o caso dos estados de Amazonas, Pará, Tocantins e Pernambuco. As cores em vermelho claro significam estados com altas taxas de mortalidade e baixo IDHM (alto-baixo), ou seja, somente o estado de Sergipe. Já os estados com baixas taxas de mortalidade e com altos níveis de IDHM (baixo-alto) são delimitadas pela cor azul claro, no presente estudo não se obteve resultados com esta configuração para IDHM. Os estados com a cor cinza não obtiveram relações significantes.

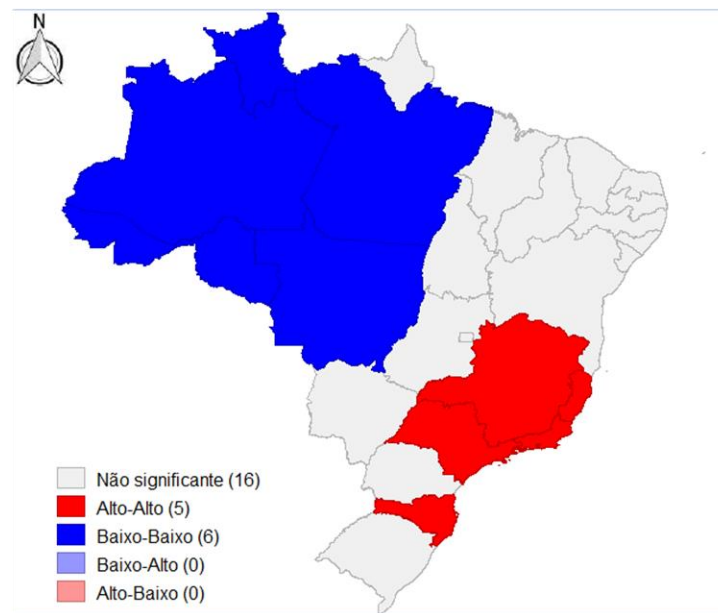
Figura 3. *Local Indicator of Spatial Association (LISA)* dos estados do Brasil das variáveis taxa de mortalidade por Parkinson e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal por estado.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

As relações espaciais da variável índice de envelhecimento e taxa de mortalidade por Parkinson são ilustradas na figura 4. Foram significantes as correlações do tipo Baixo-Baixo para os estados: Amazonas, Acre, Rondônia, Mato Grosso, Pará e Roraima. Já os estados de Santa Catarina, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo e Minas Gerais apresentam a configuração alto-alto, ou seja, altas taxas de mortalidade e altos índices de envelhecimento. Para os demais estados não se verificou correlação espacial significativa.

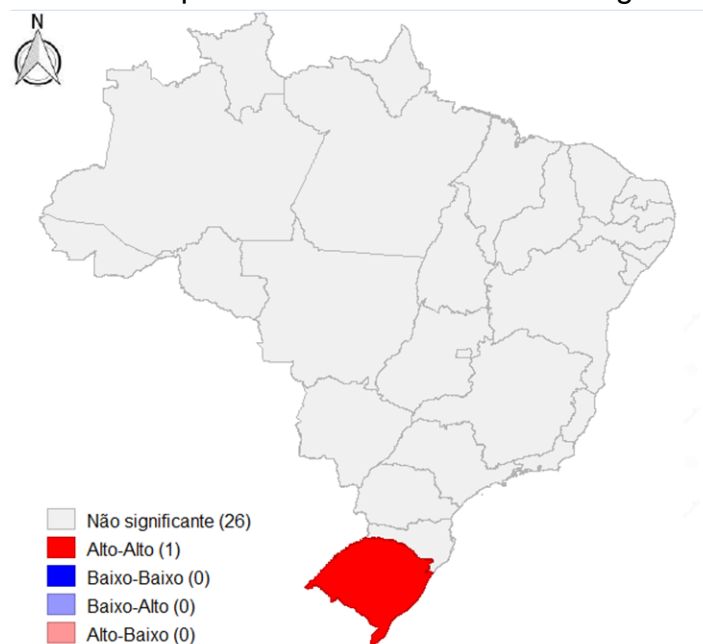
Figura 4. *Local Indicator of Spatial Association (LISA)* dos estados do Brasil das variáveis taxa de mortalidade por Parkinson e Índice de Envelhecimento.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Quando estudada a variável comercialização de agrotóxicos observou-se uma correlação significativa no estado do Rio Grande do Sul que apresentou uma correlação do tipo alto-alto, ou seja, alto consumo de agrotóxicos e alta taxa de mortalidade por Parkinson (figura 5).

Figura 5. *Local Indicator of Spatial Association (LISA)* dos estados do Brasil das variáveis taxa de mortalidade por Parkinson e consumo de agrotóxicos.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

DISCUSSÃO

Neste estudo observou-se a tendência significativa de aumento nas taxas de mortalidade ao longo do tempo em todas as regiões do Brasil, seguindo o padrão mundial. Estudo observacional sobre a DP na Noruega, constatou que a taxa de mortalidade relacionada à doença foi o dobro do previsto para a população em geral. Em todas as faixas etárias, houve uma significativa redução na expectativa de vida, sendo que o comprometimento cognitivo mostrou uma forte associação com a mortalidade na DP (Hustad *et al.*, 2021). No EUA, em um período de 21 anos, a taxa de mortalidade por DP aumentou de 5,4 para 8,8, a elevação ocorreu independente de idade, sexo, raça, moradia urbano-rural e localização geográfica (Rong *et al.*, 2021). Pesquisa de coorte conduzida no Reino Unido, revelou que a DP esteve associada a um leve aumento na taxa de mortalidade em comparação com indivíduos sem DP, indicando que a progressão da DP está correlacionada com o aumento na mortalidade, apesar dos notáveis avanços na eficácia dos tratamentos sintomáticos da doença (Okunoye *et al.*, 2021).

Em relação ao sexo, houve um crescimento nos dois sexos das taxas de mortalidade em todo País, destacando-se a região Sul com inclinações mais altas, o que acompanha o crescimento das taxas mundiais (Lampropoulos *et al.*, 2022). A literatura apresenta que a expectativa de vida diminui à medida que a idade aumenta, em todas as faixas etárias e as mulheres apresentam uma longevidade superior à dos homens (Dommershuijsen *et al.*, 2023). Em investigação realizada na Itália durante um recorte de 36 anos, a maior taxa de mortalidade foi em homens e registrou-se aumento gradativo para ambos os sexos nos últimos 16 anos do seguimento (Ulivelli *et al.*, 2022). No EUA, os homens tiveram as taxas duas vezes maiores do que as mulheres (Rong *et al.*, 2021).

Em análises anteriores, há evidências documentadas de uma maior incidência da doença e taxas de mortalidade em homens, possivelmente atribuídas a variações nas ocupações, ambientes laborais e estilos de vida que predis põem ao desenvolvimento da doença em indivíduos do sexo masculino. Além disso, o estrogênio é considerado um hormônio neuroprotetor, demonstrando uma redução no risco de DP em mulheres (Ball *et al.*, 2019). Ainda, a mortalidade precoce pela doença

em homens pode servir como um mecanismo compensatório para outras patologias de risco (Lampropoulos *et al.*, 2022).

A região Norte do Brasil apresentou uma taxa menor taxa de mortalidade em comparação ao Sul. Uma possível explicação para esta ocorrência no Norte, é a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e por consequência um reduzido número de diagnósticos. Nesta região, a população rural se distribui de forma dispersa pelo território, gerando vazios assistenciais na distribuição espacial e dificuldades para as equipes de saúde manterem cobertura de atendimento (Garnelo *et al.*, 2018). Como também Ulivelli *et al.* (2022) levantou a hipótese em seu estudo, sobre o registro do óbito por parte do médico, que pode ponderar o preenchimento da documentação meramente como uma obrigação administrativa, ignorando a importância científica inerente deste procedimento, assim há possível explicação das diferenças de taxas de mortalidade nessas áreas geográficas.

Ao analisar o IDHM, houve altos índices no Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais. Estes estados estão entre os dez primeiros no ranking com melhor IDHM no País, com alto índice destaca-se São Paulo que é o segundo colocado no ranking (0,806) considerado muito alto índice (Pnud, 2021). O IDH utilizado pela ONU (Organizações das Nações Humanas), foi introduzido em 1990 no primeiro Relatório de Desenvolvimento Humano do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Ele tem a base em três dimensões fundamentais: vida longa e saudável, acesso ao conhecimento e padrão de vida (renda) (Pnud; Ipea; Fjp, 2013, 2021). Lampropoulos *et al.* (2022) relatam que portadores da DP em países com maior IDH, tem maior chance de consultar com neurologista, e há mais médicos especializados para realizar um diagnóstico correto e precoce com melhor acesso aos sistemas de saúde, podendo ser fatores significativos que influenciam as taxas de mortalidade.

Em relação ao Índice de envelhecimento, os estados de Santa Catarina, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo e Minas Gerais apresentam altas taxas de mortalidade e altos índices de envelhecimento. Este índice, trata-se de um indicador que possibilita a observação do envelhecimento da população. O País experimenta uma transição na estrutura de sua pirâmide demográfica, caracterizada pelo crescimento da parcela idosa da população, concomitantemente a uma transformação

epidemiológica evidenciada pelo aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis (Brasil, 2019). Vasconcellos, Rizzotto e Taglietti (2023), analisaram a hospitalização e a mortalidade por DP no Brasil, onde foi identificada uma significativa correlação entre o aumento das hospitalizações e a mortalidade relacionada à DP, o que sugere possível vínculo com o processo de envelhecimento observado no País. Globalmente observa-se o aumento nas taxas de mortalidade, que pode ser atribuído, a maior incidência da doença (Dommershuijsen *et al.*, 2023).

O Brasil vivencia uma das transições demográficas mais rápidas globalmente. No Censo demográfico de 2022, destaca-se o notório avanço do fenômeno de envelhecimento populacional em solo brasileiro, cujos resultados apontam 15,8% de idosos. Em comparação com uma década anterior, conforme registrado no Censo de 2010, observa-se um aumento significativo, uma vez que naquele período correspondia a 11% da população nacional (Brasil, 2023). O processo de envelhecimento demográfico emergente na Região das Américas constitui um desafio para os sistemas de saúde, demandando uma resposta proativa e estratégica diante das complexidades associadas às necessidades de saúde crescentes e diversificadas da população idosa. Na Região das Américas, em 2019 a DP estava entre as vinte causas da mortalidade em homens, aparecendo pela primeira vez na lista, com um aumento de 35,4% (Opas, 2023).

Neste estudo, destacamos o Rio Grande do Sul (RS) que apresentou uma correlação entre comercialização de agrotóxicos e taxa de mortalidade por DP. Pacientes monitorados em estudo no RS, diagnosticados com DP, evidenciaram que a exposição ocupacional a agrotóxicos manteve uma associação estatisticamente significativa, resultando em um risco de mortalidade quatro vezes maior em comparação com pacientes sem exposição ocupacional a agrotóxicos (Medeiros *et al.*, 2020).

Entre 2000 e 2012 o RS, estava entre os cinco estados com aumento da comercialização de agrotóxicos (Ibama, 2013). O estado, destaca-se como líder na fiscalização de agrotóxicos devido a uma priorização do tema, diferente de outros estados como o Mato Grosso do Sul, que é um dos maiores consumidores de agrotóxicos, mas com apenas 5% de atuações (Rocha; Alvarez, 2023). Entretanto, verificam-se numerosas notificações de eventos de intoxicação aguda decorrentes da utilização de agrotóxicos, as quais estão associadas à disseminada e comum

aplicação desses agentes químicos, proveniente da expansão do setor de agronegócio na região. Esta problemática exerce um impacto considerável, especialmente sobre os trabalhadores rurais que trabalham diretamente com o produto (Freitas; Garibotti, 2020). Em vinte municípios estudados no RS, houve intoxicações exógenas por agrotóxicos para o período estudado, muitos destes municípios têm predominância de práticas da agricultura familiar (Santos; Mancuso; Toebe, 2021).

Na história da agricultura do RS, o plantio de fumo desempenhou um papel significativo para os agricultores familiares entre 1980 e 2010 (Machado *et al.*, 2018). O plantio é realizado com uso da força de trabalho familiar e exige uma aplicação acentuada de agrotóxicos, cujo contato com o produto acontece em vários períodos da produção. Nesse processo de trabalho o agrotóxico é empregado muitas vezes de forma manual, com a utilização de pulverizadores costais. Além do trabalhador manipular as folhas secas, ficando exposto a poeira com nicotina, que pode gerar agravos pulmonares, como também efeitos genotóxico e mutagênicos nas pessoas expostas, sendo a exposição crônica desencadeadora de doenças neurodegenerativas, como a DP (Guimarães *et al.*, 2021; Closs; Michelon, 2020).

Existem outros elementos correlacionados com a taxa de mortalidade quando consideramos a exposição a agrotóxicos, como alguns tipos de cânceres. Em análise no RS, a incidência da mortalidade por câncer de próstata se correlaciona significativamente com a prática de produção agrícola intensiva, além disso, observou-se uma associação positiva entre a mortalidade por linfoma não Hodgkin e leucemias na produção da agricultura familiar (Farias; Thaler, 2023). Em mais uma investigação no estado, foi demonstrado associação positiva e aumento da tendência anual de malformações congênitas e uso de agrotóxicos (Donat *et al.*, 2023).

O estudo conduzido por Ritz e Yu (2000), foi pioneiro ao analisar a mortalidade por DP na Califórnia (EUA), com elevado uso de agrotóxicos agrícolas em comparação com aqueles que não utilizam tais substâncias. Os resultados revelaram uma nítida relação dose-resposta entre o uso de agrotóxicos por área tratada e o risco de mortalidade associado. Na metanálise elaborada por Ahmed *et al.* (2017), a exposição a agrotóxicos elevou a probabilidade de ocorrência de modificações em diversos genes relacionados à patogênese da doença. O estudo forneceu evidência de nível I dessa associação significativa. Caballero *et al.* (2018) conduziram um estudo no estado de Washington (EUA), confirmando que o cultivo e a exposição ao glifosato

aumentaram significativamente o risco de mortalidade prematura por DP em indivíduos com idade inferior a 74 anos.

Dorsey e Bloem (2024) conduziram uma análise abrangente sobre os fatores que podem explicar o aumento global da DP. Uma das hipóteses examinadas envolveu a evolução dos métodos de diagnóstico, especialmente o acesso a tecnologias avançadas de imagem, que poderiam estar contribuindo para o aumento aparente dos casos. No entanto, essa explicação revelou-se insuficiente, uma vez que outros distúrbios neurológicos não apresentaram um crescimento tão rápido quanto a DP. O envelhecimento, embora seja frequentemente associado à DP, carece de evidências conclusivas que o estabeleçam como causa única da doença. Além disso, a incidência da DP em homens, em muitos casos, foi vinculada à exposição ocupacional a substâncias tóxicas ambientais, como os agrotóxicos. No Japão, onde historicamente as mulheres estão mais envolvidas na agricultura, a DP é mais prevalente entre elas, destacando a complexidade das influências ambientais.

A contribuição genética para a DP é avaliada em apenas 2%, indicando uma ligação rara. No entanto, a interação entre predisposição genética e fatores ambientais aumenta o risco de degeneração neural. O uso de agentes tóxicos ambientais como os agrotóxicos, o solvente industrial tricloroetileno e a poluição do ar, tem relação direta. No que diz respeito aos agrotóxicos, numerosos estudos epidemiológicos e experimentos em animais sustentam a hipótese de uma relação causal entre a exposição a essas substâncias e o desenvolvimento da DP. Na França, o risco aumentado de DP não se restringe apenas aos agricultores, estendendo-se também àqueles que residem nas proximidades de áreas agrícolas ou vinhedos, evidenciando a disseminação dos efeitos nocivos dessas substâncias para além das atividades agrícolas diretas (Dorsey; Bloem, 2024).

As pessoas envolvidas na agricultura, assim como os residentes em áreas rurais, frequentemente enfrentam exposição a combinações de múltiplos agrotóxicos. Essas misturas podem ter origem na aplicação direta realizada pelos próprios agricultores ou resultar da contaminação ambiental. Análises de amostras biológicas, como sangue e fezes, provenientes tanto de agricultores quanto de pessoas que residem em proximidade a terras agrícolas, revelaram a presença de diversos agrotóxicos. É importante notar que, devido aos efeitos cumulativos decorrentes

dessas exposições, existe a possibilidade de uma contribuição significativa para um aumento substancial do risco de desenvolvimento da DP (Paul *et al.*, 2023).

A comercialização de agrotóxicos, impacta na saúde humana/mortalidade devido à exposição laboral, residencial, consumo de água e alimentos contaminados. O Brasil, como o segundo maior produtor mundial de soja e um significativo exportador de várias outras commodities agrícolas, testemunhou um notável aumento no uso de agrotóxicos em paralelo com incrementos empregados na produção de grãos. Como resultado, o País ascendeu à posição de um dos quatro maiores consumidores de agrotóxicos globalmente, compartilhando esse cenário com os EUA, a União Europeia e a China (Donley, 2019).

O uso crescente de agrotóxicos associado a cenários políticos e econômicos favoráveis ao agronegócio, demonstram a importância da Vigilância Popular em Saúde, pois ela é uma estratégia do SUS que permite evidenciar os impactos negativos causados na saúde humana e ambiental. Esta vigilância se torna primordial, pois o Brasil não possui bancos de dados do real consumo de agrotóxicos no Brasil (Pignati *et al.*, 2022).

Embora com novas tecnologias e avanços nos tratamentos da doença tenham surgido e aumentado em todo mundo, a constatação sugere que a progressão da DP está ligada ao aumento da mortalidade, e para alcançar uma redução nesse índice, será necessário implementar não só tratamentos que abordem a evolução da doença, suas complicações e comorbidades associadas (Okunoye *et al.*, 2021), mas também que sejam revistos os modelos de produção agrícola hegemônicos. A DP representa um desafio crescente para a saúde pública, exigindo esforços preventivos robustos, especialmente diante das dificuldades de acesso aos cuidados e medicamentos em muitos países (Lampropoulos *et al.*, 2022). Dentre esses esforços preventivos é necessário atuar nas possíveis causas do problema e não apenas nas consequências.

Uma lacuna de conhecimento relevante, é a investigação se há um aumento no risco ou mortalidade precoce associado à exposição ambiental para aqueles que permanecem residindo em áreas rurais, mesmo após o diagnóstico. Li *et al.* (2023), verificaram na população da Califórnia (EUA), que existe influência na progressão acelerada dos sintomas da doença por exposição ambiental e sugere que

determinadas exposições a agrotóxicos anteriormente vinculadas ao início da DP, podem igualmente desempenhar um papel na sua progressão, sendo importante desenvolver estratégias de prevenção.

A maior parte dos estudos publicados, utilizam o método de autorrelato sobre o uso de agrotóxicos, porém a própria doença pode gerar um comprometimento cognitivo, dificultando a descrição sobre o uso. Perrin *et al.* (2021) expõe que escassas pesquisas utilizaram as despesas com os agrotóxicos, sendo este método importante para evitar o viés de memória dos doentes, viabilizando uma melhor análise sobre o tema.

Embora exista limitações associadas ao uso de dados ecológicos e até mesmo observacionais, estes demonstram o impacto no coletivo e abrem os caminhos para estudos de coorte referente a exposição aos agrotóxicos. Como também o acervo de dados disponíveis no Brasil sobre a DP pelo Datasus, oferecem uma base crucial para a compreensão do impacto na saúde pública, sendo um dos poucos países no mundo que possuem esse sistema de saúde.

Ainda que não tenhamos detectado associações estatisticamente significativas com os métodos e dados utilizados neste estudo, é crucial realizar novas pesquisas, pois o período de recorte da comercialização de agrotóxicos do presente estudo, pode impactar nos próximos anos da mortalidade, já que a doença pode se manifestar após mais de dez anos do diagnóstico da DP. Assim, no período estudado de análise das taxas de mortalidade, é possível que haja influências nos próximos anos. Uma limitação do estudo é que a mortalidade pode ter variadas causas como por exemplo a dificuldade do acesso à saúde e a notificação da morte por outras causas.

CONCLUSÃO

Neste estudo, os resultados evidenciam uma tendência estatisticamente significativa de crescimento nas taxas de mortalidade ao longo do período analisado em todas as regiões e uma incidência mais elevada de óbitos entre indivíduos do sexo masculino. A região Sul, teve maior crescimento da mortalidade para ambos os sexos ao longo do tempo.

É possível identificar uma autocorrelação espacial global da taxa de mortalidade por DP entre os estados brasileiros em relação as variáveis investigadas, IDHM, Índice de envelhecimento e comercialização de agrotóxicos, durante o período compreendido entre 2010 e 2021. O estado do RS foi o único com correlação significativa no que se refere aos agrotóxicos.

Uma análise abrangente das tendências de longo prazo na mortalidade por DP é essencial para a definição de prioridades no âmbito dos cuidados de saúde. Além disso, é fundamental que as autoridades governamentais incentivem o uso de práticas agrícolas mais sustentáveis e seguras para a saúde humana e do meio ambiente.

Embora mais pesquisas sejam necessárias para entender completamente a relação entre a exposição a agrotóxicos e a mortalidade em pacientes com DP, esses estudos ressaltam a importância de reduzir a exposição a esses produtos químicos, especialmente para aqueles que já foram diagnosticados com a doença.

REFERÊNCIAS

AHMED, Hussien *et al.* Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.90, p.638–649, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.100>. Acesso em: 15 mai. 2023.

ALOIZOU, Athina-Maria *et al.* Parkinson's disease and pesticides: Are microRNAs the missing link? **Science of the Total Environment**, n. 744, p.1-14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140591>. Acesso em: 11 mai. 2021.

BALESTRINO, Roberta; SCHAPIRA, Anthony H.V. Parkinson disease. **European Journal of Neurology**, v.27, p.27–42, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.14108>. Acesso em: 12 mai. 2023.

BALL, Nicole *et al.* Parkinson's Disease and the Environment. **Frontiers in Neurology March**, v. 10, n. 218, p.1-8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00218>. Acesso em:10 mai. 2023.

BLOEM, Bastiaan R.; OKUN, Michael S.; KLEIN, Christine. Parkinson's disease. **Lancet**, v.397, p.2284–303, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00218-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00218-x). Acesso em: 10 mai. 2023.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome. **Nota Informativa nº 5/2023. Envelhecimento e direito ao cuidado**. Brasília, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/mds/pt-br/noticias-e-conteudos/desenvolvimento-social/noticias-desenvolvimento-social/mds-lanca-diagnostico-sobre-envelhecimento-e-direito-ao-cuidado/Nota_Informativa_N_5.pdf. Acesso em: 18 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de Informática do SUS (DATASUS)**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 25 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para os debates na 16ª Conferência Nacional de Saúde (8ª+8)**. Brasília, 2019. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/16cns/assets/files/relatorios/Documento_elaborado_pe_la_Coordenacao_de_Saude_da_Pessoa_Idosa_Cosapi_SAS_MS.pdf. Acesso em: 17 jan. 2024.

CABALLERO, Mariah *et al.* Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson's Disease in Washington State. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.15, n. 2885, p. 1-11, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph15122885>. Acesso em: 10 jul. 2021.

CLOSS, Francine Kist; MICHELON, Cássio. Impactos socioambientais da fumicultura no município de Venâncio Aires, Rio Grande do Sul, Brasil: revisão bibliográfica. **Revista Meio Ambiente e Sustentabilidade**, v. 9, n. 18, p. 32-49, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.22292/mas.v9i18.858>. Acesso em: 10 jan. 2024.

DE MIRANDA, Briana R *et al.* Preventing Parkinson's Disease: An Environmental Agenda. **Journal of Parkinson's Disease**, v.12, p.45–68, 2022. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd212922>. Acesso em: 07 jul. 2022.

DOMMERSHUIJSEN, Lisanne J. *et al.* The elephant in the room: critical reflections on mortality rates among individuals with Parkinson's disease. **NPJ Parkinsons**

Disease, v.9, n.145, p.1-5, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41531-023-00588-9>. Acesso em: 10 jan. 2024.

DONAT, Milena Makoski. *et al.* Malformações fetais: distribuição temporal e sua associação com o uso de agrotóxicos no Rio Grande do Sul. **Saúde em Debate**, v. 47, n. 138, p. 546-557, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202313813>. Acesso em: 10 jan. 2024.

DONLEY, Nathan. The USA lags behind other agricultural nations in banning harmful pesticides. **Environmental Health**, v.18, n.44, p.1-12, 2019. Disponível em: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-019-0488-0>. Acesso em: 23 jan. 2024.

DORSEY, E. Ray; BLOEM, Bastiaan R. Parkinson's Disease Is Predominantly an Environmental Disease. **Journal of Parkinson's Disease**, vol. Pre-press, no. Pre-press, pp. 1-15, 2024. Disponível em: Acesso em: 30 jan. 2024.

DORSEY, E. Ray *et al.* The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's Disease**, v.8, p.S3–S8, 2018. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd181474>. Acesso em: 03 abr. 2020.

FARIAS, Roberto Nascimento de; THALER, Sílvia Medeiros. Uso de agrotóxicos e mortes por câncer no estado do Rio Grande do Sul. **Saúde e Sociedade**, v.32, n.3, p.1-14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902023210365pt>. Acesso em: 10 jan. 2024.

FIOCRUZ. **Agrotóxicos e saúde. Coleção Saúde, Ambiente e Sustentabilidade** Capítulo 2, 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/colecao-saude-ambiente-e-sustentabilidade-capitulo-2-agrotoxicos>. Acesso em: 01 mai. 2021.

FREITAS, Amanda Brito de; GARIBOTTI, Vanda. Caracterização das notificações de intoxicações exógenas por agrotóxicos no Rio Grande do Sul, 2011-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.29, n.5, p.1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000500009>. Acesso em: 10 jan. 2024.

FROTA, Maria Tereza Borges Araújo; SIQUEIRA, Carlos Eduardo. Pesticides: the hidden poisons on our table. **Cadernos de Saúde Pública**, v.37, n.2, p.1-5, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/pWgs4R38wDw6NBWKzYshwYx/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 08 ago. 2023

GARNELO, Luiza *et al.* Access and coverage of Primary Health Care for rural and urban populations in the northern region of Brazil. **Saúde em Debate**, v. 42, n. especial 1, p. 81-99, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042018S106>. Acesso em: 05 jan. 2024.

GUIMARÃES, Tamara Borox *et al.* Condições de trabalho e saúde na fumicultura brasileira: uma revisão sistemática de literatura. **Trabalho (En)Cena**, v.6 (contínuo), 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.20873/2526-1487e021015>. Acesso em: 08 jan. 2024.

HUSTAD, Eldbjørg *et al.* Increased Mortality in Young-Onset Parkinson's Disease. **Journal of Movement Disorders**, v.14, n.3, p.214-220, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.14802%2Fjmd.21029>. Acesso em: 16 nov. 2023.

IBAMA. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Consolidação de dados fornecidos pelas empresas registrantes de produtos técnicos, agrotóxicos e afins, conforme art. 41 do Decreto nº 4.074/2002. **Boletim de comercialização de agrotóxicos e afins- Histórico de Vendas 2000-2012**. Brasília, 2013. Disponível em: https://www.ibama.gov.br/phocadownload/agrotoxicos/boletim%20de%20comercializacao_2000_2012.pdf. Acesso em: 16 jan. 2024.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico 2022**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html?edicao=38166&t=resultados>. Acesso em: 06 nov. 2023.

LAMPROPOULOS, Ioannis C. *et al.* Worldwide trends in mortality related to Parkinson's disease in the period of 1994–2019: Analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. **Frontiers in Neurology**, v.13, n.956440, p.1-9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.956440>. Acesso em: 04 jan. 2024.

LI, Shiwen *et al.* Proximity to residential and workplace pesticides application and the risk of progression of Parkinson's diseases in Central. **Science of the Total Environment**, v. 864, p.1-10, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160851>. Acesso em: 27 jan. 2024.

MACHADO, José Tobias Marks *et al.* História da agricultura e sistemas agrários: genealogia de um processo de ocupação tardio e periférico no noroeste do estado

do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Tecnologia Agropecuária**, v. 2, n. 1, p. 35-49, 2018. Disponível em: <https://revistas.fw.uri.br/index.php/rbdt/article/view/2810/2671>. Acesso em: 10 jan. 2024.

MARRAS, Connie; CANNING, Colleen G.; GOLDMAN, Samuel M. Environment, Lifestyle, and Parkinson's Disease: Implications for Prevention in the Next Decade. **Movement Disorders**, v.34, n.6, p.801-811, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27720>. Acesso em: 10 dez. 2023.

MEDEIROS, Márcio Schneider *et al.* Occupational pesticide exposure and the risk of death in patients with Parkinson's disease: an observational study in Southern Brazil. **Environmental Health**, v.19, n.68, p.1-8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00624-8>. Acesso em: 05 jan. 2021.

OKUNOYE, Olaitan *et al.* Mortality of People with Parkinson's Disease in a Large UK-Based Cohort Study: Time Trends and Relationship to Disease Duration. **Movement Disorders**, v.36, n. 12, p.2811- 2820, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.28727>. Acesso em: 13 dez. 2023.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Expectativa de vida e carga de doença nas pessoas idosas da Região das Américas**. Washington, DC: OPAS; 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275726716>. Acesso em: 18 jan. 2024.

PAUL, Kimberly C. *et al.* A pesticide and iPSC dopaminergic neuron screen identifies and classifies Parkinson's relevant pesticides. **Nature Communications**, v.14, n.1, p. 1-18, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-38215-z>. Acesso em: 15 out. 2023.

PERRIN, Laëtítia *et al.* Pesticides expenditures by farming type and incidence of Parkinson disease in farmers: A French nationwide study. **Environmental Research**, v.197, p.1-9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111161>. Acesso em: 10 jan. 2024.

PIGNATI, Wanderlei Antonio *et al.* Exposição aos agrotóxicos, condições de saúde autorreferidas e Vigilância Popular em Saúde de municípios mato-grossenses. **Saúde em Debate**, v. 46, n. especial 2, p. 45-61, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042022E203>. Acesso em: 17 jan. 2024.

PNUD; IPEA; FJP. **O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro**, 2013. Disponível em: <https://onedrive.live.com/?authkey=%21AGvg%2D0FawRuMMj4&id=124653557C0404EC%2123008&cid=124653557C0404EC&parId=root&parQt=sharedby&parCid=FB5696FCC62EDBF&o=OneUp>. Acesso em: 26 out. 2023.

PNUD; IPEA; FJP. **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil**, 2021. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/ranking>. Acesso em: 26 out. 2023.

RIBEIRO, Suellen Dayse de Moura *et al.* A comercialização de agrotóxicos e o modelo químico-dependente da agricultura do Brasil. **Saúde em Debate**, v.46, n. especial 2., p.210-223, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-11042022E214>. Acesso em: 01 jul. 2023.

RICHARDSON, Jason R. *et al.* Neurotoxicity of Pesticides. **Acta Neuropathologica**, v.138, n.3, p.343–362, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02033-9>. Acesso em: 13 dez. 2023.

RITZ, Beate; YU, Fei. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. **Internacional Journal of Epidemiology**, v. 29, p.323-339, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/29.2.323>. Acesso em: 10 jan. 2024.

ROCHA, Rizza Regina Oliveira; ALVAREZ, Victor Manoel Pelaez. Environmental Inspection Of Pesticides In Brazil. **Ambiente & Sociedade**, v.26, p.1-22, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-4422asoc20210201r2vu2023L10A>. Acesso em: 01 dez. 2023.

RONG, Shuang *et al.* Trends in Mortality From Parkinson Disease in the United States, 1999- 2019. **Neurology**, v.97, n.20, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000012826>. Acesso em: 07 dez. 2023.

SANTOS, Caroline Emiliano; MANCUSO, Malva Andrea; TOEBE, Marcos. Uso de Agrotóxicos e o Panorama das Intoxicações Exógenas no Noroeste do Rio Grande do Sul. **Anuário do Instituto de Geociências**, v. 44, n.41782. p.1-15, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.11137/1982-3908_2021_44_41782. Acesso em: 10 jan. 2024.

SHRESTHA, Srishti *et al.* Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. **Environmental Research**, v.191, p.1-14, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110186>. Acesso em: 22 mai. 2021.

SILVA, Ana Beatriz Gomes *et al.* Doença de Parkinson: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.5, p. 47677-47698, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv.v7i5.29678>. Acesso em: 14 mar. 2022.

ULIVELLI, Monica *et al.* Mortality of Parkinson's disease in Italy from 1980 to 2015. **Neurological Sciences**, v.43, p.3603–3611, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05854-3>. Acesso em: 13 dez. 2023.

VASCONCELLOS, Paula Renata Olegini; RIZZOTTO, Maria Lúcia Frizon; TAGLIETTI, Marcelo. Hospitalization and mortality from Parkinson's Disease in Brazil from 2008 to 2020. **Saúde em Debate**, v. 47, n. 137, p. 196-206, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202313714>. Acesso em: 15 nov. 2023.

WHO. World Health Organization. **Parkinson Disease**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>. Acesso em: 26 out. 2023.

ARTIGO 2

Aceito para publicação na Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde

Mortalidade por Doença de Parkinson e comercialização de agrotóxicos no estado do Paraná

RESUMO: Analisar a associação entre a mortalidade por Doença de Parkinson (DP) e a comercialização de agrotóxicos nas mesorregiões geográficas do estado do Paraná no período de 2013 a 2020. Trata-se de um estudo ecológico, descritivo, abordagem quantitativa. Dados de mortalidade foram obtidos no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde e dos agrotóxicos no Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos do Estado do Paraná. Calculou-se a taxa de mortalidade por mesorregião e realizado teste de regressão linear múltipla para verificar associação entre mortalidade e as variáveis estudadas. Entre 2013 e 2020 ocorreram 1.956 mortes por DP, 1.134 óbitos masculinos e 822 femininos. A taxa média de mortalidade foi maior no Norte Central com pico em 2019 com 3,80 óbitos/100mil habitantes, sendo encontrada associação significativa da mortalidade em todas as mesorregiões com a comercialização de agrotóxicos, idade, escolaridade e Índice Iparades de Desempenho Municipal. A associação entre DP e uso de agrotóxicos, deve continuar a ser investigada com estudos de abrangência nacional, no sentido de contribuir com dados empíricos e evidências científicas que favoreçam adoção de medidas de promoção, prevenção e tratamento da doença, assim como de medidas de controle do uso de agrotóxicos em nosso País.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Mortalidade. Agroquímicos. Saúde Pública.

Abstract

Analyzing the association between Parkinson's Disease (PD) mortality and the commercialization of pesticides in the geographic mesoregions of the state of Paraná from 2013 to 2020. This is an ecological, descriptive study with a quantitative approach. Mortality data were obtained from the Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, and pesticide data from the Monitoring System of Pesticide Trade and use in the State of Paraná. The mortality rate was calculated by mesoregion, and a multiple linear regression test was performed to verify the association between mortality and the variables studied. Between 2013 and 2020, there were 1,956 deaths from PD, 1,134 male deaths, and 822 female deaths. The average mortality rate was higher in the North Central region, peaking in 2019 at 3.80 deaths per 100,000 inhabitants. A

significant association was found between mortality in all mesoregions and the commercialization of pesticides, age, education, and the Ipardes Municipal Performance Index. The association between PD and pesticide use should continue to be investigated with nationwide studies to contribute empirical data and scientific evidence that support the adoption of measures for the promotion, prevention, and treatment of the disease, as well as control measures for pesticide use in our country.

Keywords: Parkinson Disease. Mortality. Agrochemicals. Public Health.

Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurológica degenerativa, irreversível, que apresenta sintomas motores como tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural (BALL *et al.*, 2019). Em geral acomete pessoas com mais de 60 anos, mas de 5 a 15% dos casos de Parkinson no mundo são casos de Parkinson juvenil (menos de 21 anos) e de início jovem, entre 21 e 50 anos (KOLICHESKI *et al.*, 2022).

A etiologia da DP é multifatorial, sendo reconhecido que a combinação de fatores genéticos e ambientais podem desencadear a doença (DEEB; NOZILE-FIRTH; OKUN, 2019). Entre os fatores ambientais, está a exposição a agrotóxicos, produto utilizado na agricultura para combater a ação de fungos, insetos, ervas daninhas, entre outros, mas que provoca danos ao ambiente e à saúde humana, com complicações no sistema respiratório, reprodutivo, nervoso, hematológico, provocando diferentes tipos de problemas de saúde agudos e crônicos (TUDI *et al.*, 2021; LOPES-FERREIRA *et al.*, 2022). Tais problemas são causados pela exposição direta (laboral) ou indireta (por deriva da aplicação em lavouras, consumo de alimentos e água contaminados) (SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020).

A exposição a agrotóxicos deve ser considerada no processo de adoecimento de populações, especialmente de trabalhadores e moradores de áreas rurais e de regiões agrícolas com uso intensivo de agrotóxicos. Tal exposição pode provocar intoxicações agudas ou crônicas, sendo as intoxicações crônicas associadas a diversas doenças, mas de difícil estabelecimento do nexo causal uma vez que as manifestações clínicas podem demorar anos ou mesmo décadas para aparecer (FIOCRUZ, 2018; LOPES-FERREIRA *et al.*, 2022; FRIEDRICH *et al.*, 2021a). Daí a importância de estudos epidemiológicos que possam indicar associação entre a exposição a agrotóxicos e a ocorrência dessas doenças.

Estudos *in vitro* e *in vivo* (ZENG; GENG; JIA, 2018; TELEKEN *et al.*, 2020), epidemiológicos (LARA *et al.*, 2019) e ecológicos (DUTRA *et al.*, 2020; DUTRA; FERREIRA, 2019; SOARES; CORREIA; PIGNATI, 2020) têm sido utilizados para evidenciar a relação entre exposição a agrotóxicos e a ocorrência de doenças crônicas (câncer, obesidade), malformação congênita, prematuridade, infertilidade, doenças neurológicas (incluindo a DP) e transtornos mentais, isso sem considerar o impacto que os agrotóxicos provocam no meio ambiente contaminando o solo, água e ar e

interferindo na fauna e flora (SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020; TUDI *et al.*, 2021; LOPES-FERREIRA *et al.*, 2022).

Pesquisa realizada no Sul do Brasil, mostrou que trabalhadores expostos a agrotóxicos tem risco aumentado de mortalidade por DP (MEDEIROS *et al.*, 2020). Vasconcellos *et al.* (2020) em estudo realizado na região Oeste do Paraná, descreveram o perfil de pacientes com DP atendidos em um hospital público e identificaram que 74,98% grande maioria teve contato com agrotóxicos durante a vida de forma direta ou indireta, indicando possível associação entre exposição a agrotóxicos e a ocorrência da doença.

O Brasil tem a agricultura como atividade econômica de alta relevância, com vastos latifúndios de monoculturas de soja, milho, cana-de-açúcar e algodão, que demandam uso intensivo de agrotóxicos, a soja é a cultura com maior consumo no País (NUNES *et al.*, 2021; GURGEL; SANTOS; GURGEL, 2019; PIGNATI *et al.*, 2017). Com este modelo de produção agrícola, é um dos países que mais consomem agrotóxicos no mundo (CARNEIRO *et al.*, 2015). A legislação brasileira é tida como pouco restritiva, permitindo o uso de produtos proibidos em outros países, especialmente na Europa (FRIEDRICH *et al.*, 2021b). O estado do Paraná se sobressai entre os maiores produtores de grãos no Brasil, como milho e soja, sendo o segundo estado em extensão de área plantada e oscila entre o segundo e terceiro em consumo de agrotóxicos (PARANÁ, 2021; MAPA, 2020).

O objetivo do estudo consistiu em analisar a associação entre a mortalidade por Doença de Parkinson (DP) e a comercialização de agrotóxicos nas mesorregiões geográficas do estado do Paraná, no período de 2013 a 2020.

Método

Trata-se de um estudo ecológico, descritivo, de abordagem quantitativa, desenvolvido com base em dados de mortalidade por DP e comercialização de agrotóxicos no período de 2013 a 2020, no estado do Paraná. O recorte de 2013 a 2020 se deve à disponibilidade dos dados, por município, apenas a partir de 2013. O Paraná possui 399 municípios, distribuídos em 10 mesorregiões geográficas: Centro-Ocidental, Centro-Oriental, Centro-sul, Metropolitana de Curitiba, Noroeste, Norte Central, Norte Pioneiro, Oeste, Sudeste e Sudoeste (IPARDES, 2012). Para efeitos deste estudo, utilizou-se o agrupamento mesorregião, que traz uma divisão por semelhança econômica e social das áreas apresentadas

Os dados de mortalidade foram obtidos no banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datapus) <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>, utilizando os seguintes filtros: ano de referência (2013-2020); município; indicador (G20- Doença de Parkinson); grupo etário (35 a 75 anos ou mais); sexo (feminino-masculino); estado civil (solteiro, casado, viúvo, separado judicialmente, outro, ignorado) e escolaridade. Os grupos etários foram padronizados utilizando a população padrão da Organização Panamericana de Saúde (OPS) (BRASIL, 2022). Para apresentação os dados foram agrupados nas 10 mesorregiões geográficas do Paraná e a taxa de mortalidade considerou o número de óbito de residentes por DP para cada 100 mil habitantes.

Já os dados da comercialização de agrotóxicos foram extraídos do Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Paraná (Siagro), <https://www.adapar.pr.gov.br/Pagina/Agrotoxicos-no-Parana>, de responsabilidade da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (Adapar). Trata-se de uma base de dados vasta em termos de quantificação do uso de agrotóxicos no estado onde são registrados o volume, ano, princípio ativo do agrotóxico bem como o local da propriedade onde seria aplicado o produto (ADAPAR, 2022). Nesse sistema, as variáveis selecionadas foram: volume de agrotóxicos comercializado por tonelada e ano de comercialização, por município, posteriormente agrupado por mesorregião.

Além disso, foi utilizado o Índice Iparides de Desempenho Municipal (IPDM), que avalia a situação dos municípios do Paraná em relação às dimensões: renda; educação; saúde; emprego e produção agropecuária e varia de 0 a 1, sendo que quanto mais próximo de 1, maior o nível de desempenho do município (IPARDES, 2020; PARANÁ, 2020). O IPDM assemelhasse ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).

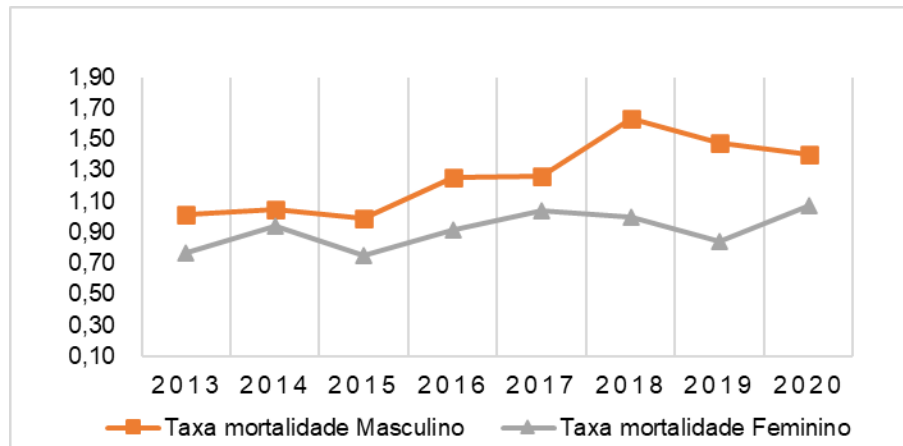
Os dados foram tabulados em planilhas do programa *Microsoft Excel*[®] e exportados para o software SPSS[®] versão 22.0 e empregado o programa Qgis (versão 3.28.3) para construção dos mapas. Para investigar a associação entre a mortalidade por DP e as variáveis definidas, foi empregado o teste de regressão linear múltipla. O nível de significância estipulado foi de 5% ($p < 0,05$).

Este estudo utilizou bancos de dados de domínio público que não implicam qualquer risco individual, uma vez que os dados coletados não apresentam informações pessoais, o que de acordo com a Resolução 510/16 dispensa aprovação por Comitê de Ética em pesquisa. De toda forma foram seguidas as orientações da referida resolução para uso de dados públicos.

RESULTADOS

Entre 2013 e 2020 ocorreram 1.956 mortes por DP no Paraná, sendo 1.134 óbitos masculinos e 822 femininos. Houve crescimento da taxa de mortalidade para ambos os sexos entre os anos de 2013 e 2020, para o sexo masculino foi de 45,9% e para o feminino de 47,6%, com pico em 2018 de 1,63 óbitos/100mil habitantes para o sexo masculino e em 2020, 1,07 óbitos/100mil para o feminino (figura 1).

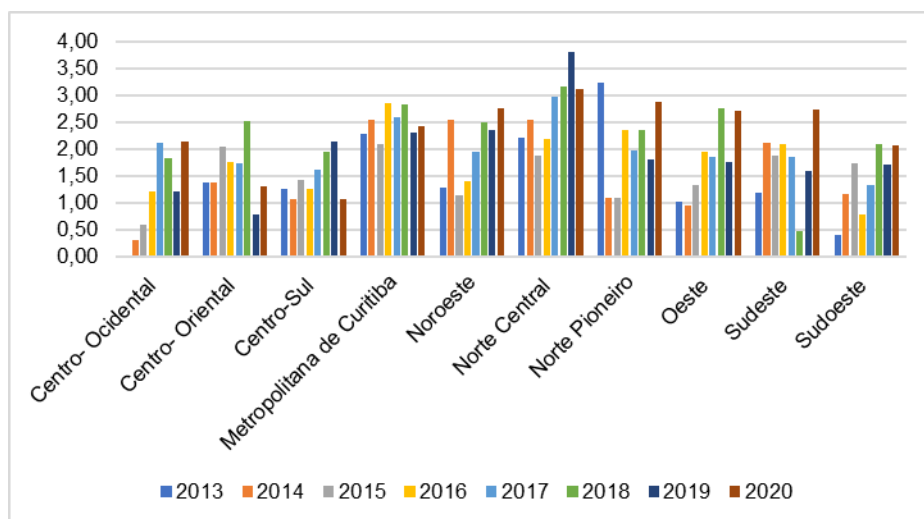
Figura 1. Evolução da taxa de mortalidade por Doença de Parkinson de acordo com sexo, no período de 2013 e 2020. Paraná, Brasil, 2023



Fonte: SIM-DATASUS, 2022.

A média da taxa de mortalidade foi maior na mesorregião Norte Central (2,73 óbitos/ 100mil habitantes) com pico no ano de 2019 com 3,80 óbitos/100mil habitantes. A menor taxa média foi observada na mesorregião Centro-Occidental (1,17/100mil habitantes) que não apresentou óbito no ano de 2013 e 2,14 óbitos/100mil habitantes em 2020 (figura 2).

Figura 2. Taxas de mortalidade por DP nas dez mesorregiões do Paraná entre 2013 e 2020. Paraná, Brasil, 2023



Fonte: SIM-DATASUS, 2022.

Quando investigada a associação da taxa de mortalidade por DP com as variáveis de mesorregião, comercialização de agrotóxicos, idade, escolaridade, estado civil, IPDM e ano foram encontradas associações estatisticamente significativas para todas as mesorregiões, comercialização de agrotóxicos, idades,

escolaridade, IPDM e anos. Ademais, quando investigada a taxa de mortalidade pelo sexo feminino e masculino, as associações foram estatisticamente significativas para a mesorregião Norte Pioneiro Paranaense e para o ano de 2018 (tabela 1).

Tabela 1. Mortalidade por DP em relação a idade, escolaridade e estado civil.

	p-valor		
	Total	Feminino	Masculino
Mesorregião			
Centro- Ocidental Paranaense	<0,001	0,083	0,083
Centro- Oriental Paranaense	<0,001	0,222	0,222
Centro-Sul Paranaense	<0,001	0,051	0,051
Metropolitana de Curitiba	<0,001	0,978	0,978
Noroeste Paranaense	0,009	0,454	0,454
Norte Central Paranaense	<0,001	0,867	0,867
Norte Pioneiro Paranaense	0,045	0,048	0,048
Oeste Paranaense	<0,001	0,444	0,444
Sudeste Paranaense	0,008	0,233	0,233
Sudoeste Paranaense	*	*	*
Agrotóxicos	0,002	<0,001	<0,001
Idade			
35-44	*	*	*
45-54	<0,001	0,815	0,815
55-64	<0,001	0,653	0,653
65-74	<0,001	0,892	0,892
75 ou mais	<0,001	0,812	0,812
Escolaridade			
Nenhuma	*	*	*
1-3 anos	<0,001	0,924	0,733
4-7 anos	<0,001	0,895	0,762
8-11 anos	<0,001	0,947	0,713
12 anos ou mais	<0,001	0,817	0,842
Estado civil			
Solteiro	0,577	0,233	0,233
Casado	0,770	0,173	0,173

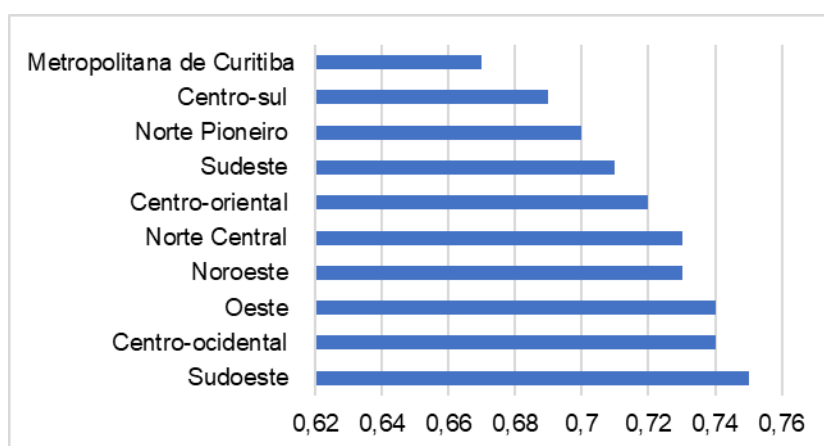
Viúvo	0,234	0,601	0,601
Separado judicialmente	*	*	*
IPDM	<0,001	0,081	0,081
Ano			
2013	<0,001	0,054	0,054
2014	<0,001	0,093	0,093
2015	<0,001	0,052	0,052
2016	<0,001	0,069	0,069
2017	<0,001	0,097	0,097
2018	<0,001	0,010	0,010
2019	<0,001	0,115	0,115
2020	*	*	*

Nota: *: referências para o teste de regressão.

Fonte: Dos autores, 2023.

A aplicação do indicador IPDM mostrou que todas as mesorregiões possuem desempenho médio que varia de 0,60 a 0,80, sendo a mesorregião Sudoeste com a maior taxa média (0,75) e a mesorregião Metropolitana de Curitiba a menor (0,67) (figura 3). Todas as mesorregiões obtiveram associação significativa do IPDM em relação aos óbitos por DP.

Figura 3. Taxa média do IPDM nas mesorregiões de 2013 a 2020. Paraná. Brasil.

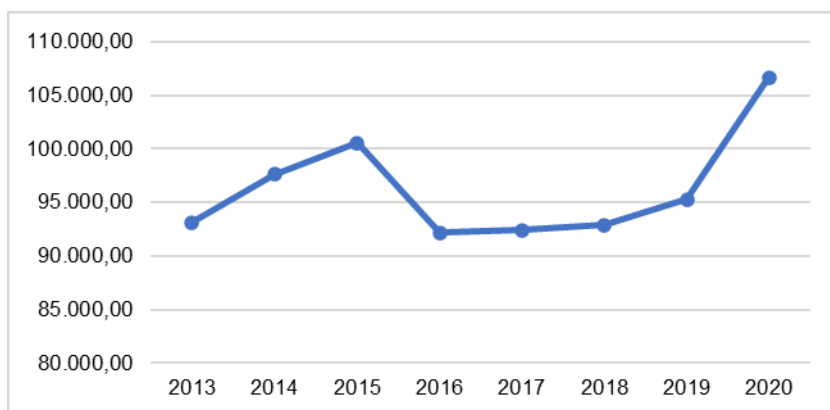


Fonte: IPARDES, 2020.

Em relação a comercialização de agrotóxicos observou-se um crescimento entre 2013 e 2020, com leve declínio em 2016 e forte crescimento em 2020 quando ocorreu o maior consumo (106.685,90) (figura 4). A mesorregião Oeste teve a maior

comercialização de agrotóxicos no estado, com 166.599,01 toneladas em 8 anos e, a menor comercialização foi na mesorregião Metropolitana de Curitiba com 18.067,90 toneladas no mesmo período.

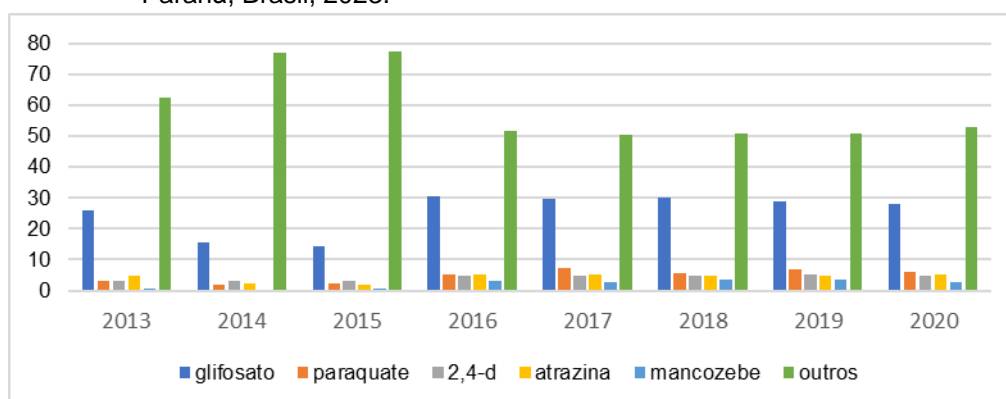
Figura 4. Comercialização de agrotóxicos em toneladas no estado do Paraná de 2013 a 2020, Paraná, Brasil, 2023.



Fonte: Adapar (2022).

Na figura 5, destacam-se os cinco agrotóxicos que tiveram maior percentual de comercialização no período estudado, sendo o glifosato o agrotóxico mais utilizado em todo o período, seguido pelo paraquate, que em 2017 correspondeu a 7,43% e outros agrotóxicos, representam mais de 300 ingredientes ativos permitidos no estado. Observa-se que a redução do consumo de “outros” a partir de 2016 é proporcional ao aumento do consumo de glifosato que passou de 14,51% em 2015 para 30,47 em 2016, mantendo essa média nos anos seguintes.

Figura 5. Percentual de agrotóxicos mais comercializados no Paraná no período de 2013 a 2020. Paraná, Brasil, 2023.



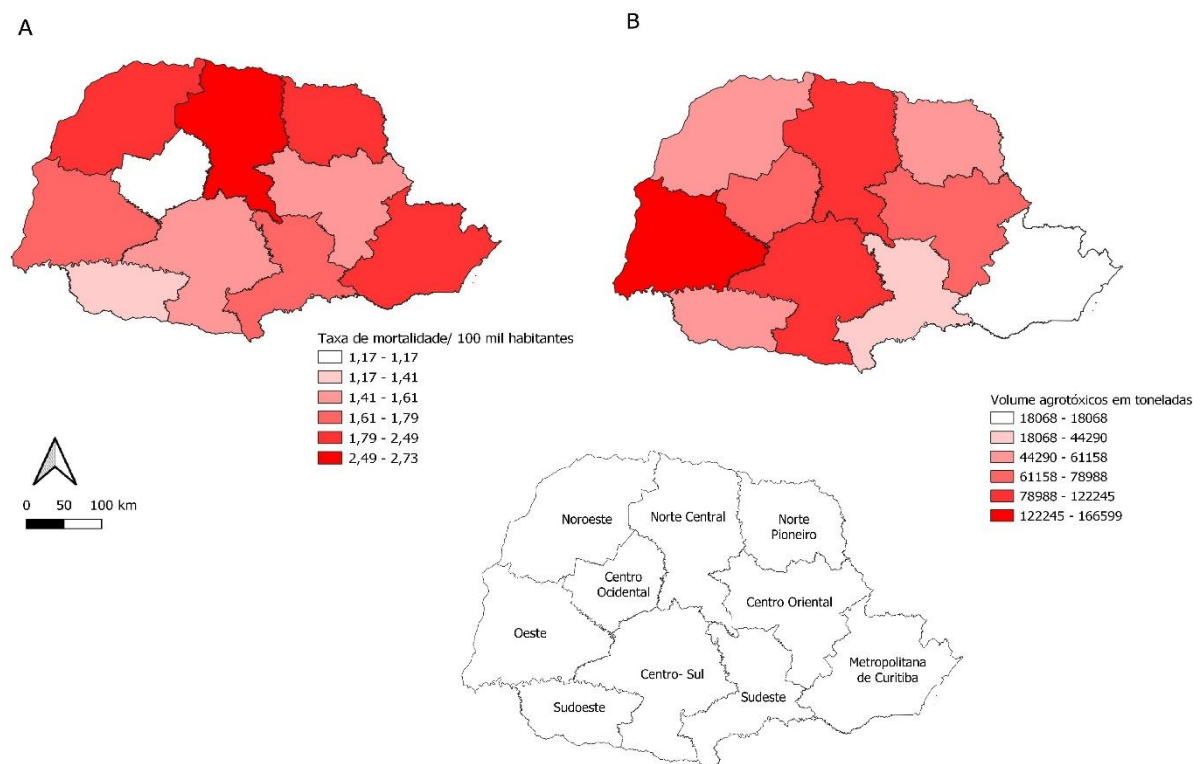
Fonte: Adapar (2022).

OBS: No site da Adapar só existe a disponibilidade de acesso aos dados do ingrediente químico apresentado em percentual.

A distribuição geográfica das taxas de mortalidade e comercialização de agrotóxicos, dos anos de 2013 a 2020, estão representadas na figura 6. A taxa de

mortalidade e maior comercialização de agrotóxicos foi coincidente na mesorregião Norte Central, seguida pela mesorregião Oeste, exceto metropolitana que apresentou alta mortalidade e baixo consumo de agrotóxicos. Observa-se que a mortalidade cresce na medida que aumenta a comercialização e quando realizada a regressão linear múltipla, observaram-se associações estatisticamente significativas entre a mortalidade total por DP e a utilização de agrotóxicos em todas as mesorregiões e em todos os anos estudados ($p < 0,05$).

Figura 6. Taxa média de mortalidade por Doença de Parkinson (A) e volume da comercialização de agrotóxicos em toneladas (B) nas dez mesorregiões do Paraná de 2013 a 2020. Paraná, Brasil, 2023.



Fonte: SIM-DATASUS, 2022; ADAPAR, 2022.

DISCUSSÃO

A DP atualmente é uma das doenças neurológicas com crescimento mais rápido mundialmente e que pode resultar no aumento do número de óbitos (DE MIRANDA *et al.*, 2022). A mortalidade por DP do presente estudo, mostrou maior taxa no sexo masculino, contudo em ambos os sexos houve crescimento ao longo do tempo. Mundialmente também foram observados aumentos nas taxas de mortalidade por DP (MACLEOD; TAYLOR; COUNSELL, 2014). A literatura mostra que o sexo masculino tem duas vezes mais chances de desenvolver a doença, porém, o feminino tem uma progressão acelerada da DP e taxa de mortalidade mais elevada que o masculino

(CERRI; MUS; BLANDINI, 2019). Outro fator importante para a mortalidade é a idade, uma maior faixa etária, associada a presença de demência, estão correlacionados ao aumento de óbitos (MACLEOD; TAYLOR; COUNSELL, 2014). No Paraná, a população com mais de 80 anos é a mais afetada em termos de falecimentos, representando mais de 50% do total, principalmente devido às doenças do sistema nervoso (SOUZA, 2022).

O sexo feminino e masculino, quando analisados isoladamente, revelou associação significativa apenas em 2018 e na mesorregião Norte Pioneiro ($p < 0,05$). Sesso e colaboradores (2020), verificaram que no ano de 2018 houve uma concentração maior de produção de café na mesorregião Norte Pioneiro e Norte Central, sendo que na produção de café, é utilizado amplamente agrotóxicos para controle de pragas, contaminando água, ar e solo (PONTIN *et al.*, 2022).

A escolaridade emergiu como mais um desfecho relevante na presente investigação, em especial o baixo nível de escolaridade. Vasconcellos *et al.* (2020), em estudo na região Oeste do Paraná, relata que indivíduos com DP que tiveram contato com agrotóxicos ao longo da vida, tinham baixa escolaridade em 53,13% da amostra. Medeiros *et al.* (2020), observaram que a maior taxa de mortalidade por DP, relacionada com exposição ocupacional, ocorre em pessoas com níveis de baixa escolaridade e renda. Estudo realizado na Costa Rica (STAUDACHER *et al.* 2020) mostrou que os agricultores tinham em média escolaridade de 6 anos. De acordo com a literatura o baixo nível educacional, pode influenciar no manuseio incorreto dos agrotóxicos e uso inadequado dos equipamentos de proteção individual (EPI), principalmente em países de menor renda, onde a vigilância em saúde e ambiental são mais permissivas, ficando a população mais vulnerável a intoxicações agudas e crônicas (RAMOS; CUNHA; RIBEIRO, 2022).

A mortalidade e a comercialização de agrotóxicos tiveram associação significativa em todas as mesorregiões do Paraná. Em pesquisa de coorte no Rio Grande do Sul, os pacientes com DP que foram expostos em ambiente laboral aos agrotóxicos, apresentaram duas vezes mais chances de óbito do que os não expostos (MEDEIROS *et al.*, 2020). Oliboni e colaboradores (2023), realizaram estudo ecológico no Paraná, a fim de identificar a associação da comercialização de agrotóxicos com agravos e causas de mortalidade, obtiveram como resultado que a comercialização corresponde a mais de 50% das taxas de mortalidade por suicídio, neoplasias malignas e anomalias congênitas no estado.

A mesorregião Norte Central, apresentou a maior taxa média de mortalidade (2,73 óbitos/100mil), esta é a segunda maior mesorregião em número populacional no estado, caracterizada pela atividade agropecuária e agroindustrialização, com práticas agrícolas de uso intensivo de agrotóxicos, com destaque para os municípios de Londrina e Maringá (IBGE, 2022; GALASSI *et al.*, 2017). A menor comercialização de agrotóxicos foi na mesorregião Metropolitana de Curitiba, este resultado pode ser caracterizado pela região ter um perfil econômico mais industrial e uma população mais urbanizada (IPARDES, 2017).

Dentre as mesorregiões que tiveram significância estatística da mortalidade com comercialização agrotóxicos, destaca-se a Sudoeste ($p < 0,05$). Nesta mesorregião, a

agricultura é a economia que mais gera emprego, tendo a agricultura familiar como forte contribuinte econômico, com plantio de soja, milho, gado e suínos. Ressalta-se nessa mesorregião o modelo de produção familiar, devido a migração de colonos do Rio Grande do Sul e de Santa Catarina. Mesmo passado anos, se manteve o modo de vida e em torno de 30% da população ainda se encontra no meio rural, por consequência o alto nível de contato com agrotóxicos afeta a vida dos agricultores e seus entes, pela manipulação direta dos produtos e exposição indireta pelo local de moradia (ROSSONI, 2019; GABOARDI; CANDIOTTO, 2021; VEDANA; MORAES, 2018).

A mesorregião Oeste, é uma alta consumidora de agrotóxicos no estado, com a maior venda de agrotóxicos de 2013 a 2020 (166.599,01 toneladas) e taxa de mortalidade média entre os anos citados foi de 1,79 óbitos/100mil. Além disso, é importante considerar o contrabando de produtos proibidos no Brasil pela proximidade desta mesorregião com as fronteiras com a Argentina e Paraguai (BASTOS; ESQUIVEL, 2017). Estudos como o de Dutra e Ferreira (2017) indicam outras alterações de saúde relacionadas com a exposição a agrotóxicos na região, eles observaram associação positiva entre maior taxa de malformação congênita e maior consumo de agrotóxicos na regional de saúde de Cascavel, localizada no Oeste do Paraná.

O desfecho relativo ao IPDM, criado no Paraná para classificar a performance dos 399 municípios (IPARDES, 2020), mostrou desempenho médio que variou de 0,67 na mesorregião Metropolitana de Curitiba e 0,75 na Mesorregião Sudoeste. Em todas as mesorregiões, houve uma correlação estatisticamente significativa entre o IPDM e a mortalidade ($p < 0,05$). A região Metropolitana de Curitiba é composta por municípios que apresentam uma expressiva dependência econômica da capital, influenciando diretamente no IPDM (LIMA; BIDARRA, 2019). Esta mesorregião também é caracterizada pelo maior desenvolvimento industrial do estado, com indústrias de automóveis e produtos derivados do petróleo, o que pode sugerir o desenvolvimento da DP devido ao contato laboral nas indústrias com solventes e metais pesados (SILVA; DOBLER, 2019; DAHAL, 2022).

Em 2016, foi observada uma redução no consumo de agrotóxicos no Paraná, atribuída à diminuição no uso de inseticidas durante a safra 2016/2017 de soja. Essa queda é sugerida como resultado das práticas de manejo integrado de pragas implementadas pela Emater no Paraná (EMBRAPA SOJA, 2017). No entanto, entre 2019 e 2020, o Brasil experimentou um aumento significativo na aprovação de novos agrotóxicos, atingindo um total de 493 produtos inéditos em 2020. Essa tendência pode estar relacionada ao crescimento nas atividades de comercialização no mesmo ano (HESS; NODARI; LOPES-FERREIRA, 2021).

Em relação aos agrotóxicos mais utilizados no período de estudo, destaca-se o glifosato e o paraquate, ambos são empregados amplamente no mundo e há pesquisas comprovando suas relações com a DP. Paul *et al.* (2022) detalharam a associação da DP com o uso do paraquate e Caballero *et al.* (2018) mostraram que há associação do uso de glifosato com a mortalidade prematura por DP. O glifosato é um dos agrotóxicos mais consumidos no planeta, com diversas ligações a doenças

como Alzheimer, DP, doença celíaca, autismo, síndrome do intestino irritável e cânceres (MEFTAUL *et al.*, 2020).

O paraquate, é um herbicida empregado para combater ervas daninhas e como dessecante. Em 1976, foi realizado estudo experimental, com a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que possui a estrutura química muito semelhante ao paraquate, os resultados mostraram uma destruição de neurônios dopaminérgicos em ratos, sendo essas lesões semelhantes com as da DP (LANGSTON, 2017). Na União Europeia, este agrotóxico foi proibido em 2007, com evidências científicas da sua relação com a DP e maiores chances de morte precoce pela doença. A lista de proibição chega a mais de 30 países, incluindo a China. Nos Estados Unidos da América, o uso entre 2013 e 2018 foi maior que o dobro, já no Brasil havia sido proibido a comercialização em 2017, contudo houve uma nova resolução que permitiu o uso do estoque remanescente do produto até julho de 2021 (LIU *et al.*, 2020; DORSEY; RAY, 2023; BRASIL, 2020). O impacto desse adiamento do uso, pode ser observado no registro do Boletim Epidemiológico Zoonoses e Intoxicações do estado do Paraná em 2021, com sete tentativas de suicídio com o paraquate, sendo que 4 pessoas foram a óbito (PARANÁ, 2022). Apesar da proibição, a comercialização clandestina no País, devido ao contrabando pode ser ainda maior (BRASIL, 2023a).

Os custos materiais e humanos com as intoxicações agudas e crônicas provocadas por agrotóxicos devem ser considerados, já que o estado do Paraná foi o terceiro maior consumidor de agrotóxicos do País em 2021, ficando atrás apenas do Rio Grande do Sul e Mato Grosso (PARANÁ, 2021; IBAMA, 2021). Lara *et al.* (2019), apontam que o Paraná, é o terceiro estado com maior incidência de intoxicações agudas, com predomínio de monoculturas com sementes geneticamente modificadas, no qual há maior necessidade de pulverização de agrotóxicos, aumentando os impactos negativos sobre a saúde humana e meio ambiente. A intoxicação crônica, além de provocar várias doenças já citadas no texto, pode trazer danos ao DNA humano, com alterações no sistema nervoso, especialmente em moradores de zona rural, pelo contato direto laboral ou pelo seu local de moradia. Na literatura há comprovações desses danos, com alterações cromossômicas e até mesmo morte celular, evidenciando o risco genético adjunto da exposição aos agrotóxicos (LUZ *et al.*, 2022).

No estado do Paraná há altos níveis de notificação de intoxicação agudas por agrotóxicos, especialmente após a criação do Plano de Vigilância e Atenção à Saúde de Populações Expostas aos agrotóxicos, pela Secretária de Estado de Saúde do Paraná, para desenvolver estratégias em todos os municípios com o objetivo de prevenir as intoxicações por agrotóxicos, notificar os casos e reduzir os danos causados por estes, sendo o estado pioneiro neste tipo de protocolo em vigilância no País (PARANÁ, 2021; PARANÁ, 2013). Hort e Ahlert (2020), relatam que há uma deficiência de assistência técnica e padronização para as intoxicações, como a burocracia para preencher a ficha de notificação, gerando subnotificação por parte dos profissionais de saúde e danos à saúde das populações expostas.

O Paraná é um dos poucos estados do Brasil que possuem monitoramento dos agrotóxicos através do Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos

do Estado do Paraná (SIAGRO), o qual foi implantado pelo Decreto Estadual nº 6.107 de 19 de janeiro de 2010, onde as empresas são obrigadas a repassar as informações sobre a comercialização e o uso dos agrotóxicos (PARANÁ, 2010). Entretanto, cabe ressaltar a possibilidade de comercialização clandestina de agrotóxicos oriundos do Paraguai.

Movimentos sociais vinculados ao campo, pesquisadores, agro ecologistas e defensores do meio ambiente tem denunciado práticas agrícolas vinculadas ao modelo de produção que colocam em risco a saúde de populações vulneráveis, a produção de alimentos saudáveis e a preservação do ambiente necessário para a manutenção da vida humana e animal. Algumas conquistas recentes indicam que este tema é sensível à sociedade, que embora valorize o papel do agronegócio na economia brasileira, exige limites aos danos que provoca. Citamos como exemplo, a proibição da pulverização aérea no estado do Ceará (CEARÁ, 2019), com base nessa Lei, o Conselho Nacional de Saúde (CNS), apresentou uma recomendação afim de proibir a pulverização aérea em todo território nacional (BRASIL, 2023b). Outros 15 estados têm projetos de lei, em tramitação, visando a proibição da pulverização aérea. A deriva provocada pela pulverização aérea, traz danos diretos a saúde da população pela mistura de produtos químicos, podendo se estender por até dois mil metros, causando intoxicação nos indivíduos que estão em suas casas, escolas na área rural e comunidades indígenas, como já documentados em Mato Grosso, Goiás, Amazonas e Paraná (HESS; NODARI; LOPES-FERREIRA, 2021; CAMPANHA PERMANENTE CONTRA OS AGROTÓXICOS E PELA VIDA, 2022). Na União Europeia a pulverização aérea é proibida desde 2009 (PARLAMENTO EUROPEU, 2009).

Os efeitos nocivos à saúde humana e ambiental mostram a necessidade de se discutir esse modelo de produção agrícola dependente de uso intensivo e extensivo de agrotóxicos. Medidas urgentes podem ser implementadas como o aumento do distanciamento das plantações de moradias e escolas; a fiscalização efetiva do uso do produto e a proibição do uso de agrotóxicos que já são banidos em outros países por seus comprovados efeitos tóxicos à saúde humana (PIGNATI *et al.*, 2021).

Considera-se neste estudo as limitações metodológicas, devido ao viés ecológico em que as associações observadas não representam o indivíduo e sim o coletivo. Além disso, a comercialização de agrotóxicos registradas no Siagro pode não retratar o real volume consumido no estado, dadas as facilidades de acesso a agrotóxicos de forma ilegal. Porém estudos como estes, são importantes para apontar as relações entre o modelo de produção agrícola e determinadas doenças, trazendo informações a fim de nortear as ações de vigilância em saúde.

CONCLUSÃO

A partir deste estudo verificou-se um maior número de óbitos no sexo masculino e maior taxa de mortalidade na mesorregião Norte Central. Houve associação significativa entre a mortalidade por DP e a comercialização de agrotóxicos, nas dez mesorregiões do Paraná, como também em todas as faixas etárias, níveis de escolaridade e IPDM.

O modelo de produção agrícola que se baseia no uso intensivo de agrotóxicos, expõe a população a riscos significativos em seus locais de trabalho e residências, resultando em intoxicações agudas a condições crônicas, que impedem uma vida saudável, demandam altos custos ao Sistema Único de Saúde e antecipam a morte de número considerável de pessoas

Sabe-se que a utilização de agrotóxicos provoca impactos significativos na saúde humana e no meio ambiente. Por esse motivo a recomendação de que as políticas regulatórias relacionadas aos agrotóxicos devem ser mais rigorosas no Brasil, não permitindo a comercialização e uso de produtos que comprovadamente causem danos à saúde humana e já são proibidos em outros países. Além disso, é imperativo uma política nacional de atenção à saúde de populações expostas a agrotóxicos, com preparação dos profissionais para identificar intoxicações crônicas decorrentes da exposição a esses produtos.

Conclui-se que a associação entre DP e o uso de agrotóxicos deve continuar a ser investigada com estudos de abrangência nacional, no sentido de contribuir com dados empíricos e evidências científicas que favoreçam a adoção de medidas de promoção, prevenção e tratamento da doença, assim como de medidas de controle do uso de agrotóxicos em nosso País.

REFERÊNCIAS

ADAPAR. Agência de Defesa Agropecuária. **Agrotóxicos no Paraná- SIAGRO**, 2022. Disponível em: <<https://www.adapar.pr.gov.br/Pagina/Agrotoxicos-no-Parana>>. Acesso em: 10 de novembro 2022.

BALL, N.; TEO, W-P.; CHANDRA, S.; CHAPMAN, J. Parkinson's Disease and the Environment. **Frontiers in Neurology March**, v. 10, n. 218, p.1-8, 2019.

BASTOS, G.N.; ESQUIVEL, C.L.W. O contrabando de agrotóxicos e a violação do direito fundamental à saúde: estudo de caso na região oeste do Paraná. **Ciências Sociais Aplicadas em Revista -UNIOESTE/MCR**, v.17, n. 33, p.170-191, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de Informática do SUS (DATASUS)**. Brasília, 2022. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>>. Acesso em: 20 fevereiro de 2022.

BRASIL, 2023a. Polícia Rodoviária Federal. **Flagramos 6,5 mil litros de agrotóxico contrabandeado em duas apreensões na BR-153 em Água Doce**, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/prf/pt-br/noticias/estaduais/santa-catarina/2023/janeiro/flagramos-6-5-mil-litros-de-agrotoxico-contrabandeado-em-duas-apreensoes-na-br-153-em-agua-doce>>. Acesso em: 20 julho de 2023.

BRASIL, 2023b. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde.

RECOMENDAÇÃO Nº 009, DE 20 DE JULHO DE 2023. Proibir a pulverização aérea de agrotóxicos em todo o território nacional, tendo como parâmetro a Lei do Estado do Ceará nº 16.820/2019. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/3097-recomendacao-n-009-de-20-de-julho-de-2023>>. Acesso em: 12 outubro de 2023.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 428, de 7 de outubro de 2020.** Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-428-de-7-de-outubro-de-2020-281790283>>. Acesso em: 27 março de 2023.

CABALLERO, M.; AMIRI, S.; DENNEY, J.T.; MOSIVAIS, P.; HYSTAD, P.; AMRAM, O. Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson's Disease in Washington State. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.15, n. 2885, p. 1-11, 2018.

CAMPANHA PERMANENTE CONTRA OS AGROTÓXICOS E PELA VIDA. **Agrotóxicos e violações de direitos humanos no Brasil: denúncias, fiscalização e acesso à justiça.** Terra de Direitos, 2022.

CARNEIRO, F.F.; AUGUSTO, L.G.S.; RIGOTTO, R.M.; FRIEDRICH, K.; BÚRIGO, A.C. **Dôssie ABRASCO- Associação Brasileira de Saúde Coletiva: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde** [Internet]. Rio de Janeiro: Expressão Popular; 2015.

CEARÁ, 2019. **Lei Estadual nº 16.820/ 2019.** Disponível em: <<https://www.adagri.ce.gov.br/legislacao-vegetal-estadual/>>. Acesso em: 11 outubro de 2023.

CERRI, S.; MUS, L.; BLANDINI, F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? **Journal of Parkinson's Disease**, v.9, p.501–515, 2019.

DAHAL, T. The Parkinson Pandemic: Emerging Evidence. **Journal of Neuroinfectious Diseases**, v.13, n.6, p. 1-4, 2022.

DEEB, W.; NOZILE-FIRTH, K.; OKUN, M.S. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities. **Handbook of Clinical Neurology**, v.167, p. 257-277, 2019.

DE MIRANDA, B.R.; GOLDMAN, S.M.; MILLER, G.W.; GREENAMYRE, T.; DORSEY, E.R. Preventing Parkinson's Disease: An Environmental Agenda. **Journal of Parkinson's Disease**, v.12, p.45–68, 2022.

DORSEY, R.; RAY, A. Paraquat, Parkinson's Disease, and Agnotology. **Movement Disorders**, p.1-4, 2023.

DUTRA, L.S.; FERREIRA, A. P. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. **Saúde em Debate**, v. 41, n. especial, p. 241-253, 2017.

DUTRA, L.S.; FERREIRA, A.P. Tendência de malformações congênitas e utilização de agrotóxicos em commodities: um estudo ecológico. **Saúde em Debate**, v. 43, n. 121, p. 390-405, 2019.

DUTRA, L.S.; FERREIRA, A.P.; HORTA, M.A.P.; PALHARES, P.R. Uso de agrotóxicos e mortalidade por câncer em regiões de monoculturas. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 127, p. 1018-1035, 2020.

EMBRAPA SOJA. **Resultados do manejo integrado de pragas da soja na safra 2016/17 no Paraná**. Documentos 394, 2017.

FIOCRUZ. **Agrotóxicos e saúde. Coleção Saúde, Ambiente e Sustentabilidade** Capítulo 2, 2018.

FRIEDRICH, K.; SOUZA, M.M.O.; SANTORUM, J.A.; LEÃO, A.V.; ANDRADE, N.S.M.; CARNEIRO, F.F. (2021a). **Dossiê contra o Pacote do Veneno e em defesa da Vida**. 1. ed., Rede Unida, 2021.

FRIEDRICH, K.; SILVEIRA, G.R.; AMAZONAS, J.C.; GURGEL, A.M.; ALMEIDA, V.E.S.; SARPA, M. (2021b). Situação regulatória internacional de agrotóxicos com uso autorizado no Brasil: potencial de danos sobre a saúde e impactos ambientais. **Cadernos de Saúde Pública**, v.37, n.4. p.1-18, 2021.

GABOARDI, S.C.; CANDIOTTO, L.Z.P. Agronegócio e a demanda por agrotóxicos no Paraná: panorama de utilização no estado e na Mesorregião Sudoeste. **Campo-Território: Revista de geografia agrária**, v. 16, n. 43, p. 197-228, 2021.

GALLASSI, J. N.; SANTANA, A. M.; CAMARGO, L. F.; RAMINELLI, J. A.; BACCARO, T.A. Gastos Públicos Ambientais: um Estudo das Mesorregiões do Estado do Paraná. In: **XIX Engema - Encontro Internacional sobre Gestão Empresarial e Meio Ambiente**, 2017, São Paulo. XIX Engema - Encontro Internacional sobre Gestão Empresarial e Meio Ambiente, 2017.

GURGEL, A.M.; SANTOS, M.O.S.; GURGEL, I.G.D. **Saúde do campo e agrotóxicos: vulnerabilidades socioambientais, político-institucionais e teórico-metodológicas**. Editora UFPE, 2019.

HESS, S.C.; NODARI, R.O.; LOPES-FERREIRA, M. Agrotóxicos: críticas à regulação que permite o envenenamento do país. **Desenvolvimento e meio ambiente**, Edição especial - Agronegócio em tempos de colapso planetário: abordagens críticas, v.57, p.106-134, 2021.

HORT, V.; AHLERT, A. Notificação de intoxicação por agrotóxicos: desafios para a enfermagem no oeste do Paraná. **Revista Faz Ciência**, v.22, n. 35, p. 65-81, 2020.

IBAMA. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. **Relatórios de comercialização de agrotóxicos**. Boletins anuais de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos no Brasil. Boletim 2021. Vendas por UF 2021. Disponível em: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.gov.br%2Fibama%2Fpt-br%2Fassuntos%2Fquimicos-e-biologicos%2Fagrototoxicos%2Farquivos%2Fqualidadeambiental%2Frelatorios%2F2022%2F2022_12_22_vendas_por_uf_2021.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK. Acesso em: 10 outubro de 2023.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico, 2022**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/22827-censo-demografico-2022.html?edicao=35938&t=downloads> >. Acesso em: 13 julho de 2023.

IPARDES. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. **Índice IparDES de Desempenho Municipal em 2020: comentários**. Disponível em:

<https://www.ipardes.pr.gov.br/sites/ipardes/arquivos_restritos/files/documento/2022-07/IPDM_2020.pdf>. Acesso em: 13 julho de 2023.

IPARDES. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. **Os vários Paranás: as espacialidades socioeconômico-institucionais no período 2003-2015**, 2017. Disponível em:

<https://www.ipardes.pr.gov.br/sites/ipardes/arquivos_restritos/files/documento/2019-09/varios_paranas_relatorio_2017.pdf>. Acesso em: 12 março de 2023.

IPARDES. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. **Relação dos municípios do estado ordenados segundo as mesorregiões e as microrregiões geográficas do IBGE – Paraná**. 2012. Disponível em:

<http://www.ipardes.gov.br/pdf/mapas/base_fisica/relacao_mun_micros_mesos_parana.pdf>. Acesso em: 20 setembro de 2022.

KOLICHESKI, A.; TURCANO P.; TAMVAKA, N.; MCLEAN, P.J.; SPRINGER, W.; SAVICA, R.; ROSS, O.A. Early-Onset Parkinson's Disease: Creating the Right Environment for a Genetic Disorder. **Journal of Parkinson's Disease**, v.12, p. 2353–2367, 2022.

LANGSTON, J.W. **The MPTP story**. *Journal of Parkinson's Disease*, **s.1**, p11–22, 2017.

LARA, S.S.; PIGNATI, W.A.; PIGNATTI, M.G.; LEÃO, L.H.C.; MACHADO, J.M.H. A agricultura do agronegócio e sua relação com a intoxicação aguda por agrotóxicos no Brasil. **Hygeia**, v.15, n.32, p.1 -19, 2019.

LIMA, J.F.; BIDARRA, B.S. Concentração e desigualdade na Região Metropolitana de Curitiba. **Revista Brasileira de Gestão Urbana**, v.11, p.1-15, 2019.

LIU, C.; LIU, Z.; ZHANG, Z.; LI, Y.; FANG, R.; LI, F.; ZHANG, J. A Scientometric Analysis and Visualization of Research on Parkinson's Disease Associated With Pesticide Exposure. **Frontiers in Public Health**, v.8, n.91, p.1-14, 2020.

LOPES-FERREIRA, M.; MALESKI, A.L.A.; BALAN-LIMA, L.; BERNARDO, J.T.G.; HIPOLITO, L.M.; SENI-SILVA, A.C.; BATISTA-FILHO, J.; FALCAO, M.A.P.; LIMA, C. Impact of Pesticides on Human Health in the Last Six Years in Brazil. **International**

Journal of Environmental Research and Public Health, v.19, n.3198, p.1-19, 2022.

LUZ, S.C.S.; STUMM, E.M.F.; COLET, C.F.; FACHINETTO, J.M. Relação da exposição a agrotóxicos e danos no DNA humano em moradores da zona rural: revisão narrativa da literatura. **Hygeia**, v.18, p.244–258, 2022.

MACLEOD, A.D.; TAYLOR, K.S.M.; COUNSELL, C.E. Mortality in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Movement Disorders**, v.29, n.13, p.1615-1622, 2014.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Projeções do agronegócio: Brasil 2019/20 a 2029/30- Projeções de Longo Prazo**. 11 ed., 2020.

MEDEIROS, M.S.; REDDY, S.P.; SOCAL, M.P.; SCHUMACHER-SCHUH, A.F.; RIEDERS, C.R.M. Occupational pesticide exposure and the risk of death in patients with Parkinson's disease: an observational study in Southern Brazil. **Environmental Health**, v.19, n.68, p.1-8, 2020.

MEFTAUL, I. M.; VENKATESWARLU, K.; DHARMARAJAN, R.; ANNAMALAI, P.; ASADUZZAMAN, M.; PARVEN, A.; MEGHARAJ, M. Controversies over human health and ecological impacts of glyphosate: Is it to be banned in modern agriculture? **Environmental Pollution**, v.263, p.1-18, 2020.

NUNES, A.; SCHMITZ, C.; MOURA, S.; MARASCHIN, M. The influence of recent Brazilian policy and legislation on increasing bee mortality. **Research, Society and Development**, v.10, n. 4, p.1-13, 2021.

OLIBONI, K.C.; TRICHES R.M.; OLIVEIRA, A.M.B. Comercialização de agrotóxicos e desfechos de saúde no Estado do Paraná: uma associação não linear. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v.33, p.1-21, 2023.

PARANÁ. Secretaria de Saúde. **Boletim Epidemiológico Zoonoses e Intoxicações**, 2022. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2022-02/1_boletim-zoonoses.pdf>. Acesso em: 08 outubro de 2023.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Plano Estadual de Saúde Paraná 2020-2023** -Curitiba: SESA, 2020. Disponível em: <https://conselho.saude.pr.gov.br/sites/ces/arquivos_restritos/files/migrados/File/Plano_Estadual_de_Saude/PLANO_ESTADUAL_SAUDE_2020_2023.pdf>. Acesso em: 13 julho de 2023.

PARANÁ. Secretária de Estado de Saúde. **PEVASPEA 2020-2023: Plano de Vigilância e Atenção à Saúde de Populações Expostas aos agrotóxicos do Estado do Paraná**, 2021. Disponível em: <https://saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Programa_Agrotoxicos/Plano_2020-2023.pdf>. Acesso em: 22 março de 2023.

PARANÁ. Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde Centro Estadual de Saúde do Trabalhador. **Protocolo de avaliação das intoxicações crônicas por agrotóxicos**. Curitiba, 2013. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CEST/Protocolo_AvaliacaoIntoxicacaoAgrotoxicos.pdf>. Acesso em: 22 março de 2023.

PARANÁ. **Decreto nº 6107, de 19 de janeiro de 2010**. Publicada no Diário Oficial do Estado do Paraná nº 8147, em 26/01/2010. Disponível em: <<https://www.legislacao.pr.gov.br/legislacao/pesquisarAto.do?action=exibir&codAto=55097&indice=1&totalRegistros=2&dt=17.6.2020.9.25.41.142>>. Acesso em: 26 março de 2023.

PARLAMENTO EUROPEU. **Directiva 2009/128/CE do Parlamento Europeu e do Conselho**, 2009. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0071:0086:pt:PDF>>. Acesso em 12 outubro de 2023.

PAUL, K.C.; COCKBURN, M.; GONG, Y.; BRONSTEIN, J.; RITZ, B. Agricultural paraquat dichloride use and Parkinson's disease in California Central Valley. **MedRxiv** (Preprint), 2022.

PIGNATI, W.A.; CORRÊA, M.L.M.; LEÃO, L.H.C.; PIGNATTI, M.G.; MACHADO, J.M.H. **Desastres sócio-sanitário-ambientais do agronegócio e resistências agroecológicas no Brasil**. 1 edição, São Paulo, Editora Outras expressões, 2021.

PIGNATI, W.A.; LIMA, F.A.N.S.; LARA, S.S.; CORREA, M.L.M.; BARBOSA, J.R.; LEÃO, L.H.C.; PIGNATTI, M.G. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no

Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.22, n.10, p.3281-3293, 2017.

PONTIN, J.C.; RODA, N.M.; LONGO, R.M.; BRANCHI, B.A. Panorama sobre o uso de agrotóxicos para café e citros: análise nas agências regulatórias nacionais e internacionais. **Revista de Tecnologia & Gestão Sustentável**, v.1, n. 2, p. 37-48, 2022.

RAMOS, A.M.; CUNHA, J.R.; RIBEIRO, M.C. Intoxicação por agrotóxicos em Minas Gerais: um estudo sobre a baixa escolaridade e a desproteção do trabalhador rural. **Revista Ibero- Americana de Ciências Ambientais**, v.13, n.3, 2022.

ROSSONI, R.A. O Sudoeste do Paraná sob a Ótica dos Indicadores de Análise Regional. **Revista Paranaense de Desenvolvimento**, v.40, n.137, p.63-82, 2019.

SESSO, P.P.; PEREIRA, L.F.P.; SESSO FILHO, U.A.; ZAPPAROLI, I.D. Análise exploratória de dados espaciais da produção de café no estado do Paraná, 1980-2018. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v.37, n. 3, p.1-18, 2020.

SILVA, R.M.; DOBLER, G.M.M.F. Uma análise sobre a contribuição do setor industrial para o crescimento econômico e social do Paraná. **Revista Cesumar**, v. 24, n. 1, p. 151-173, 2019.

SIMON, D.K.; TANNER, C.M.; BRUNDIN, P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. **Clinics in Geriatric Medicine**, v.36, n.1, p. 1-12, 2020.

SOARES, M.R.; CORREA, M.L.M.M.; PIGNATI, W.A. Distribuição espacial da Mortalidade por câncer infanto-juvenil e do uso de agrotóxicos no Mato Grosso, Brasil. **Cadernos de Agroecologia - Anais do XI Congresso Brasileiro de Agroecologia**, v. 15, no 2, 2020.

SOUZA, L.P. Expectativa de Vida no Paraná: cenários e ganhos potenciais de anos. **Revista Paranaense de Desenvolvimento**, v.43, n.135, p.164-166, 2022.

STAUDACHER, P.; FUHRIMANN, S.; FARNHAM, A.; MORA, A.M.; ATUHAIRE, A.; NIWAGABA, C.; STAMM, C.; EGGEN, R.I.; WINKLER, M.S. Comparative Analysis of Pesticide Use Determinants Among Smallholder Farmers From Costa Rica and Uganda. **Environmental Health Insights**, v. 14, p. 1-15, 2020.

TELEKEN, J.L.; GOMES, E.C.Z.; MARMENTINI, C.; MOI, M.B.; RIBEIRO, R.A.; BALBO, S.L.; AMORIM, E.M.P.; BONFLEUR, M.L. Glyphosate-based herbicide exposure during pregnancy and lactation malprograms the male reproductive morphofunction in F1 offspring. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v.11, n.2, p.146-153, 2020.

TUDI, M.; RUAN, H.D.; WANG, L.; LYU, J.; SADLER, R.; CONNELL, D.; CHU, C.; PHUNG, D.R. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.18, n.1112, p.1-23, 2021.

VASCONCELLOS, P.R.O.; RIZZOTTO, M.L.F.; OBREGÓN, P.L.; ALONZO, H.G.A. Exposição a agrotóxicos na agricultura e doença de Parkinson em usuários de um serviço público de saúde do Paraná, Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v.28, n.4, p.567-578, 2020.

VEDANA, R.; MORAES, M.L. Agricultura familiar na região sudoeste do Paraná: caracterização a partir dos dados do censo agropecuário de 2006. **Brazilian Journal of Development**, v. 4, n.5, Edição Especial, p. 2408-2432, 2018.

ZENG, X.; GENG, W.; JIA, J. Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson Disease: Pathogenic Mechanism and Assessment. **ASN Neuro**, v.10, p.1–15, 2018.

ARTIGO 3

Artigo publicado: Revista Saúde em Debate, v. 47, n. 137, p. 196-206, 2023.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/4MhycVSTSmjXW3kMKr4n35L/>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020

Hospitalization and mortality from Parkinson's Disease in Brazil from 2008 to 2020

Paula Renata Olegini Vasconcellos¹, Maria Lucia Frizon Rizzotto¹,
Marcelo Taglietti¹

DOI: 10.1590/0103-1104202313714

RESUMO A Doença de Parkinson é irreversível e afeta o sistema nervoso central. Como a doença acomete principalmente idosos, é fundamental a atenção e estratégias para prevenção e cuidados para as pessoas vulneráveis à doença, através da exposição de dados que demonstrem a situação. O objetivo foi analisar a morbimortalidade da doença e a distribuição por estados e regiões do Brasil de 2008 a 2020. Trata-se de estudo epidemiológico, retrospectivo, utilizando-se o banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Encontrou-se uma média de internações de 875±166 por ano, com queda em 2020. A faixa etária mais acometida foi entre 60 e 79 anos, em homens, mas observou-se aumento dos casos em pessoas mais jovens. A mortalidade encontrada foi de 3333±759 ao ano, com crescimento da curva ao longo do tempo estatisticamente significativa e maiores taxas no Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro. Pode-se concluir que tanto as taxas de internamento quanto de mortalidade tiveram predomínio nos idosos e no sexo masculino, sendo a região Sul com maior taxa de mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE Doença de Parkinson. Hospitalização. Mortalidade. Indicadores de morbimortalidade. Brasil.

ABSTRACT Parkinson's Disease is irreversible and affects the central nervous system. As the disease mainly affects the elderly, attention and strategies for prevention and care for people who have the disease are essential, making it possible through the exposure of data that demonstrate the situation. The objective was to analyze the morbidity and mortality of the disease and the distribution by states and regions of Brazil from 2008 to 2020. This is an epidemiological, retrospective study, using the database of the



Department of Informatics of the Unified Health System. An average of 875 ± 166 hospitalizations per year was found, with a decrease in 2020. The most affected age group was between 60 and 79 years old, in men, but there was an increase in cases in younger people. Mortality found was 3333 ± 759 per year, with statistically significant growth of the curve over time and higher rates in Rio Grande do Sul and Rio de Janeiro. It can be concluded that both the hospitalization rate and the mortality rate were predominant in the elderly and in males, with the South region having the highest mortality rate.

KEYWORDS *Parkinson Disease. Hospitalization. Mortality. Indicators of morbidity and mortality. Brazil.*

¹
Universidade Estadual
do Oeste do Paraná
(Unioeste)
– Cascavel
(PR), Brasil.
paula.vasconcellos@hotmail.com

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.

Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é progressiva e irreversível, afeta o sistema nervoso central, sendo uma das doenças neurológicas que mais acomete indivíduos no mundo, atingindo entre 1 e 3% na população mundial com mais de 60 anos¹. Foi descoberta em 1817, pelo médico James Parkinson que identificou tremores em seus pacientes. Alguns anos depois a fisiopatologia da doença foi aprofundada e trouxe à tona os sinais clássicos desta como: bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural².

Atualmente sabe-se que os indivíduos com a doença apresentam degeneração na substância negra, com diminuição da produção de dopamina³. Ela tem origem multifatorial, combinando fatores genéticos e ambientais, cujo diagnóstico ocorre por meio da identificação dos sintomas clínicos e exclusão de outras doenças neurológicas².

A DP foi considerada uma doença rara, contudo, nos últimos anos, tem aumentado o número de indivíduos acometidos. As taxas de prevalência da DP cresceram em todo mundo, com projeção, para 2040, de mais de 12 milhões de indivíduos com DP no planeta⁴. No Brasil, a notificação da doença não é obrigatória; estima-se que existam 220.000 indivíduos com DP⁵.

Como a DP acomete geralmente adultos mais velhos, acima de 60 anos, e considerando o processo de envelhecimento populacional, é necessário maior atenção e busca de estratégias de prevenção e cuidado para as pessoas potencialmente vulneráveis à doença^{3,6}. A falta da notificação compulsória no Brasil impede um levantamento assertivo das ocorrências, mas acredita-se que haja de 100 a 200 casos da doença por 100 mil habitantes. Importante

ressaltar também que o custo com a doença influencia diretamente no sistema de saúde e, com poucas informações sobre a temática, há dificuldade de estimar as despesas futuras com a mesma^{5,7}. Assim, definiu-se como objetivo deste trabalho analisar a morbimortalidade por DP no Brasil e a distribuição por estados e regiões de 2008 a 2020.

Material e métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico, retrospectivo, de série temporal, utilizando-se como fonte o banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS). Definiu-se o período de 2008 a 2020 pela disponibilidade para extração dos dados de internação no referido sistema⁸. Para o desfecho de mortalidade, os dados foram obtidos no Departamento de Análise em Saúde e Vigilância das Doenças não Transmissíveis – Painel de Monitoramento da Mortalidade CID-10⁹. A pesquisa não precisou ser submetida ao Comitê de Ética, já que utilizou um banco de dados de domínio público.

Os indivíduos com DP foram identificados considerando as variáveis sexo, idade no ano da internação ou do óbito. Dentre as informações disponíveis no site, foram inseridos os seguintes filtros

para a busca de internações hospitalares: informações de saúde; epidemiológicas e morbidade; morbidade hospitalar do Sistema Único de Saúde – SUS (Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS); geral por local de internação a partir de 2008; abrangência geográfica Brasil por município; lista morbidade CID-10 (Doença de Parkinson); faixa etária (30 a 80 anos); sexo (feminino-masculino). Para busca de óbitos foram utilizados os seguintes filtros: ano de referência; local de registro (óbito por ocorrência); abrangência (unidade de federação); indicador (G20 Doença de Parkinson); grupo etário (30 a 80 anos); sexo (feminino-masculino).

Para a análise estatística os dados numéricos foram testados quanto a distribuição de normalidade pelo teste de Kolmogorov– Smirnov, sendo apresentados em média e desvio padrão. As variáveis

qualitativas foram organizadas em frequências absolutas e porcentagem. Para avaliar as frequências das variáveis qualitativas como gênero, idade e local de residência, foi utilizado o teste de qui-quadrado. A taxa de internação hospitalar e mortalidade por região foi calculada de acordo com o Censo Demográfico de 2010¹⁰ ('número de internações' ou 'óbito' dividido por 'número de habitantes', multiplicado por 100 mil).

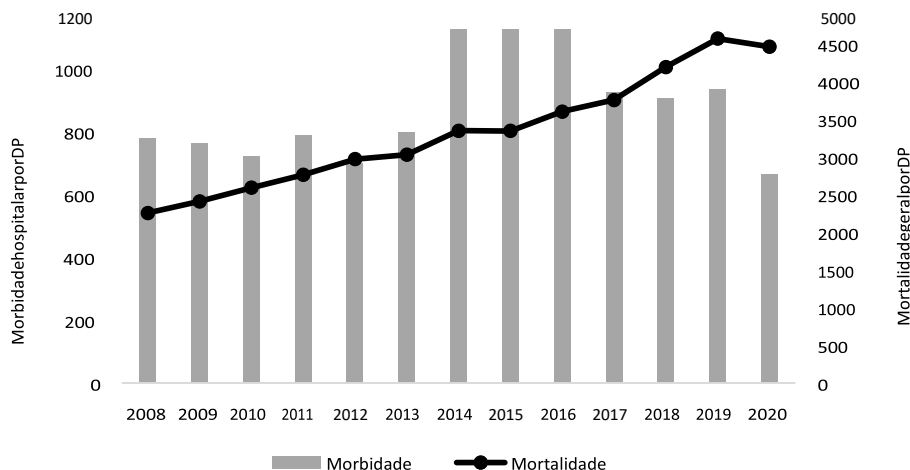
Foram calculadas as medidas de associação entre a morbidade hospitalar e a mortalidade da doença ao longo do tempo por meio da correlação de Pearson (r). As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS® versão 22.0 e o nível de significância aplicado de 5% (P<0,05).

Resultados

Entre os anos de 2008 e 2020, 11.369 pessoas foram internadas com DP no Brasil, com uma média de 875

±166 internações por ano, com mais de 1.000 internamentos entre 2014 e 2016 (p = 0,000), e queda

Gráfico 1. Morbidade hospitalar e mortalidade geral por DP entre 2008 e 2020 Brasil



no ano de 2020. A mortalidade por DP durante o período estudado totalizou 43.334 óbitos no Brasil, com média de 3.333 ± 759 óbitos ao ano,

Fonte: DataSuS_{8,9}.

evidenciando um crescimento da curva de casos com o passar dos anos estatisticamente significativa ($p=0,000$) (*gráfico 1*).

feminino ($n=1.128$; 22,94%).
A soma dos óbitos se

Tabela 1. Morbidade hospitalar e mortalidade por DP, segundo faixa etária e sexo de 2008-2020, Brasil

Faixa etária	Morbidade hospitalar				Mortalidade			
	feminino		masculino		feminino		masculino	
	n	%	n	%	n	%	n	%
30-39	102	2,07	161	2,50	1	0,01	10	0,04
40-49	350	7,12	485	7,52	52	0,27	92	0,39
50-59	697	14,18	1.328	20,58	309	1,58	559	2,35
60-69	1.158	23,56	1.778	27,55	1.363	6,97	2.541	10,68
70-79	1.481	30,13	1.749	27,10	5.201	26,61	8.273	34,78
80 ou mais	1.128	22,94	952	14,75	12.618	64,56	12.315	51,76
Total	4.916	100,00	6.453	100,00	19.544	100,00	23.790	100,00

A idade das pessoas internadas com DP foi predominante na faixa de 60 a 79 anos ($n=6.166$; 54,24%), embora tenha se observado um número significativo de internações de pessoas com menos de 60 anos ($n=3.123$; 27,47%; $p=0,000$). Do total de internações com DP no período estudado, 4.916 pacientes (43,24%) eram do sexo feminino e 6.453 pacientes (56,76%) do sexo masculino, com diferença estatística significativa entre as frequências ($p=0,000$).

Apenas na faixa superior a 80 anos a maioria das internações foi do sexo

concentrou em pessoas com idade superior a 60 anos em ambos os sexos ($n=42.311$; 97,64%; $p=0,000$), com destaque para a idade acima de 80 anos ($n=24.933$; 57,54%). Em todas as faixas etárias predominou o sexo masculino ($n=23.790$; 54,90%), com exceção para 80 anos ou mais em que o sexo feminino foi superior ($n=12.618$; 64,56%) (*tabela 1*).

Fonte: DataSuS_{8,9}.

A avaliação da morbidade hospitalar por estados brasileiros e Distrito Federal, evidenciou três estados com maiores taxas de

internamento entre 2008 e 2020: Rio Grande do Sul (14,20/100mil), Santa Catarina (11,73/100mil) e Distrito Federal (10,00/100mil). No que se refere a mortalidade por estado e Distrito Federal, observa-se que o

estado do Rio Grande do Sul também teve a maior taxa de mortalidade (39,87/100mil), seguido pelo Rio de Janeiro (32,61/100mil) e Espírito Santo (31,15/100mil) (*tabela 2*).

Tabela 2. Morbidade hospitalar e mortalidade por DP por estado e Distrito Federal, entre 2008-2020, Brasil

Estado	morbidade (n)	Taxa de Internação/100 mil habitantes	mortalidade (n)	Taxa de mortalidade por 100 mil habitantes
RS	1.519	14,20	4.264	39,87
RJ	825	5,16	5.214	32,61
ES	87	2,48	1.095	31,15
SC	733	11,73	1.683	26,93
SP	2.957	7,17	10.948	26,53
PR	880	8,43	2.698	25,83
MG	1.220	6,23	5.039	25,71
DF	257	10,00	660	25,68
MS	57	2,33	527	21,52
CE	726	8,59	1.744	20,63
GO	233	3,88	1.174	19,55
RN	53	1,67	612	19,32
SE	19	0,92	395	19,10
Pb	32	0,85	690	18,32
PE	407	4,63	1.542	17,53
PI	70	2,24	516	16,55
MT	101	3,33	436	14,37
TO	50	3,61	179	12,94
bA	501	3,57	1.778	12,68

Tabela 2. Morbidade hospitalar e mortalidade por DP por estado e Distrito Federal, entre 2008-2020, Brasil

Estado	morbidade (n)	Taxa de Internação/100 mil habitantes	mortalidade (n)	Taxa de mortalidade por 100 mil habitantes
RO	152	9,73	191	12,22
AL	9	0,29	324	10,38
PA	61	0,80	652	8,60
MA	298	4,53	564	8,58
AC	28	3,82	59	8,04
AM	79	2,27	269	7,72

RR	10	2,22	34	7,55
AP	5	0,75	47	7,02

Fonte: DataSuS^{8,9}.

Quando os estados foram agrupados de e Sudeste (6,33/100mil e 27,74/100mil). Os acordo com as regiões do País, observa-se menores valores se encontram na região Norte maiores taxas de internação e mortalidade com taxa de internação de 2,43/100mil e mornas regiões Sul (11,44/100mil e 31,57/100mil) talidade de 9,02/100mil habitantes (*tabela 3*).

Tabela 3. Morbidade hospitalar e mortalidade por DP, segundo regiões, entre 2008 e 2020, Brasil

Região	Habitantes (n)	Internação hospitalar 20082020 (n)	Taxa de Internação/100 mil hab.	Mortalidade 2008-2020 (n)	Taxa de mortalidade por 100 mil hab.
Sul	27.386.891	3.132	11,44	8.645	31,57
Sudeste	80.364.410	5.089	6,33	22.296	27,74
Centro-Oeste	14.058.094	648	4,61	2.797	19,9
Nordeste	53.081.950	2.115	3,98	8.165	15,38
Norte	15.864.454	385	2,43	1.431	9,02

Fonte: DataSuS^{8,9}; IBGE¹⁰.

Discussão

Neste estudo, observou-se uma média de internações no período estudado de 875 ± 166 por ano, com queda do número em 2020, provavelmente devido à pandemia de Covid-19, cujo atendimento hospitalar se concentrou nos casos da doença, gerando uma diminuição do número de internações hospitalares por outras enfermidades. As internações no SUS tiveram uma queda de 14% em todas as regiões brasileiras no período da pandemia, mas ainda são escassas, na literatura, informações deste impacto sobre a assistência médica no Brasil, sobretudo nos portadores de doenças crônicas¹¹. Almeida et al.¹² afirmam que ocorreu uma redução acentuada no número de consultas ambulatoriais e internações hospitalares em diversas áreas médicas, suscitando uma preocupação do quadro clínico dos pacientes portadores de doenças crônicas que não fizeram acompanhamento durante o período. A pirâmide etária no Brasil acompanha o comportamento observado no restante do mundo, com alterações no perfil populacional, pelo aumento da expectativa de vida, com repercussão no número de pessoas com DP³. A prevalência da DP com o aumento da idade, acarreta maior gravidade dos sintomas e maior risco de mortalidade pela doença². No presente estudo observou-se uma forte associação entre o aumento das internações e a mortalidade por DP, isso pode ter relação com o processo de envelhecimento que ocorre no País.

Houve uma diferença significativa dos números de internamentos (11.369) e mortalidade (43.334), que pode ser justificada pela doença não ser de notificação compulsória no Brasil e muitas vezes não ser o motivo principal da internação, como também o número de internamentos caracterizar apenas atendimentos pelo SUS, com registro no SIH/SUS, e a mortalidade representar a totalidade nacional. Macleod et al.¹³ relatam em uma metanálise que idosos mais frágeis ou com comorbidades muitas vezes não são encaminhados a especialistas por suspeita de DP. Os idosos podem apresentar os primeiros sintomas e não relataram aos familiares ou procurarem atendimento, por associar um sintoma leve ao processo natural do envelhecimento. Considera-se também a dificuldade de um diagnóstico mais preciso em idosos, diferente do que ocorre em pessoas mais jovens, que procuram os serviços quando apresentam os primeiros sintomas.

Já em relação aos óbitos, Benito-Leon¹⁴ afirma que os óbitos por DP, em todo o mundo, podem ser subnotificados, haja visto a baixa confiança nos diagnósticos do que levou a óbito e a doença aparecer esporadicamente como causa básica nas declarações de óbito.

A DP pode ser classificada como a idiopatia mais comum no mundo. O início dos sintomas acontece após os 60 anos de idade e o seu desenvolvimento está relacionado a fatores ambientais. Há também um subgrupo de DP de início jovem, com ligação de mutações genéticas, que ocorre entre 21 e 40 anos, podendo variar até os 50 anos. Cabe ressaltar que no presente estudo, 9,66% dos internamentos possuíam entre 30 e 50 anos. Nos casos de DP com

início precoce, deve-se levar em consideração que se trata de um grupo de pessoas em fase produtiva, que demandam cuidados específicos da equipe multidisciplinar^{15,16}.

Em relação a faixa etária e sexo dos indivíduos internados, observa-se semelhança com a revisão sistemática realizada por Hirsch e colaboradores⁶, que encontraram predomínio de pessoas entre 60 e 79 anos, maior presença de homens, com exceção da faixa etária de maiores de 80 anos, na qual havia mais casos em mulheres. Isso corrobora com estudo do genoma de indivíduos de países da América Latina – entre eles Uruguai, Brasil, Colômbia, Peru e Chile – realizado pelo Latin American Research Consortium on the Genetics of Parkinson's Disease (Large-PD), que relatou que os casos de DP eram 53% do sexo masculino e tinham idade média de 61,7 anos e idade média de início de 54,1 anos¹⁷. O predomínio nos homens pode ser explicado devido a fatores laborais considerados como fatores de risco para a doença, além das mulheres terem um fator neuroprotetor, o hormônio estrogênio, que reduz o risco de desenvolver DP. A influência no desenvolvimento da doença pode estar ligada a fatores demográficos, como idade, sexo, etnia, condições de vida, como também fatores ambientais: exposição ocupacional ou residencial a agrotóxicos e metais pesados, sendo capaz de repercutir na contagem crescente de casos no decorrer dos anos².

O fato das mulheres com DP serem maioria entre as pessoas com mais de 80 anos pode ser explicado por elas viverem mais que os homens. O Brasil está passando por uma transição demográfica, com aumento da expectativa de vida e mais pessoas chegando à velhice⁵. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a expectativa de vida ao nascer, em 2019, era de 80 anos para mulheres e de 73 anos para homens¹⁸. O aumento da expectativa de vida tem relação com o desenvolvimento social e econômico do País, com avanços na tecnologia e cuidados em saúde, melhorias de saneamento básico, educação e nutrição, sendo relevante a diminuição do número de doenças infecciosas⁵.

Alguns fatores como aumento da idade e a presença de demência em pacientes com DP estão associados ao aumento da mortalidade¹⁹. A DP aumenta em 1,5 vezes o risco de mortalidade e os primeiros sintomas com idade mais tardia acarretam a diminuição da sobrevivência, com uma média de 11 anos até a morte do indivíduo^{19,20}. A expectativa de vida de indivíduos com diagnóstico de DP é menor do que em relação a idosos sem a doença²¹.

É importante analisar as taxas de internação em indivíduos com DP, principalmente se os pacientes já passaram por hospitalizações anteriores, acarretando uma deterioração e aumento dos sintomas durante a internação, que na maioria dos casos não regride e aumenta o risco de mortalidade, já que o paciente tem uma progressão da doença após a internação, não retornando ao seu estágio de saúde anterior²². Os fatores de risco para hospitalização como infecções, quedas da própria altura e fraturas, carecem de medidas preventivas, ponderando que o manejo da DP é complexo,

através da rotina de consultas médicas, havendo necessidade de atendimentos multidisciplinares afim de prevenir complicações motoras e não motoras²²⁻²⁴.

A região Sul teve a maior taxa de mortalidade por DP, 31,57/100mil habitantes. Esta região, que tinha uma economia essencialmente agrícola, passou no decorrer dos anos por um processo de industrialização, que refletiu em elevados níveis de renda per capita e aumento no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)^{25,26}. Outro fato relevante é que a região Sul tem os estados com maiores expectativas de vida do País, como no estado Paraná de 77,9 anos, Rio Grande do Sul de 78,5 anos e Santa Catarina, com a maior expectativa do País, de 79,9 anos¹⁸, o que poderia explicar as taxas mais altas de mortalidade por DP, uma vez que elas ocorrem, em sua maioria, em pessoas com mais de 80 anos.

Destaca-se também a região Sudeste com a segunda maior taxa de mortalidade, 27,74/100mil habitantes. Esta região é apontada como uma das economicamente mais desenvolvidas no Brasil, com a soma de 42,5% da população brasileira e com um dos maiores PIBs (Produto Interno Bruto), sendo a mais industrializada e populosa, podendo tender a maiores problemas ambientais e maior exposição a agentes tóxicos que podem gerar a DP²⁷. Com maior crescimento industrial em tecnologia e oferta de empregos, é considerada a região com mais setores complexos da estrutura produtiva nacional²⁸.

O Brasil é um país com grande extensão territorial, enorme heterogeneidade regional, apresentando importantes desigualdades no desenvolvimento socioeconômico, no número de pessoas, no acesso a bens e serviços de saúde e mesmo na expectativa de vida, interferindo nos distintos padrões de envelhecimento, o que pode refletir nas diferenças regionais encontradas nesse trabalho.

Uma questão a ser levantada é a variação entre grupos com diferenças socioeconômicas ou étnicas, que afetam a incidência da morbidade e mortalidade por DP. Acredita-se que estas diferenças, principalmente na mortalidade, podem refletir as desigualdades no acesso médico, com mais barreiras socioeconômicas para consultar um especialista, diminuindo a chance do diagnóstico precoce da doença²⁹.

Essa disparidade de diagnóstico e tratamento é comum em países de baixa-média renda, onde há maior restrição de acesso a medicações e formas de tratamento para DP. Comparação realizada entre pacientes europeus e africanos, mostrou que estes últimos desenvolvem a forma da DP mais grave, por demorarem mais tempo para iniciar a medicação levodopa, essencial para o controle da doença³⁰. Já as populações latinas têm contribuições na sua genética de ancestrais africanos, europeus e nativos americanos, sendo que a ascendência africana está significativamente associada ao menor risco da DP¹⁷.

O Brasil é um dos maiores consumidores de agrotóxicos no mundo, tendo uma crescente curva de comercialização ao longo dos anos^{31,32}. A região Centro-Oeste foi a que teve o maior aumento de consumo de agrotóxicos (205%) nos últimos anos. Porém as regiões Sudeste e Nordeste também tiveram um crescimento exponencial na comercialização do produto – em

2009 foram 71.785,68 e 18.822,50 toneladas, respectivamente. Já em 2020, a região Sudeste comercializou 143.665,39 toneladas e a região Nordeste 64.086,57 toneladas, o que poderá refletir nos casos de DP no futuro³³⁻³⁵.

A manifestação da doença pode estar associada ao uso de agrotóxicos, que aumenta a chance de degeneração do sistema nervoso e gera disfunções nas mitocôndrias, levando aos primeiros sintomas da DP³⁶. O uso de alguns inseticidas, herbicidas e fungicidas estão associados a DP, tais como: paraquate, glifosato, atrazina, maneb e rotenona³⁷⁻⁴¹. Estudo realizado na região Sul do Brasil⁴² revelou uma associação positiva entre mortalidade por DP e exposição a agrotóxicos. Na região Oeste do Paraná, pesquisa com pacientes com DP atendidos em um hospital universitário revelou que 74,98% dos casos tinham sido expostos a agrotóxicos ao longo da vida, corroborando com possível associação entre a DP e a exposição a agrotóxicos⁴³.

A região Nordeste vem se expandindo no cenário do agronegócio, aumentando a produção agrícola e, por consequência, o número de casos de intoxicação aguda e efeitos crônicos pela exposição aos agrotóxicos. Na última década houve maior taxa de letalidade por intoxicação a agrotóxicos de uso agrícola, trazendo à tona a importância do conhecimento e controle de fatores de risco para diminuir as taxas de desenvolvimento da DP⁴⁴.

A quantidade de homens e mulheres com mais de 60 anos que morreram de DP aumentou ao longo do tempo no Brasil. No estudo de Rossi et al.⁴⁵, nos Estados Unidos da América, há projeções para a ampliação da DP, com um aumento de 56% da população com DP entre 2005 e 2040, o que traz à tona os custos em saúde com as doenças crônicas, que tendem a elevar e impor uma carga significativa para o Estado e familiares.

Como limitação do estudo, destaca-se a dificuldade de apresentar dados do panorama geral das pessoas internadas com DP no Brasil, pois uma parcela pode ser atendida no setor de saúde privado que não são contabilizados nas internações do SUS, como também o sub-registro devido a pessoa ser internada ou ter falecido com outro diagnóstico.

Conclusões

Pode-se concluir que as taxas de internamento hospitalar foram superiores nos idosos, na faixa entre 60 e 79 anos, com predomínio do sexo masculino. Em relação a mortalidade, houve um aumento das taxas no decorrer dos anos, principalmente na faixa etária de 80 anos ou mais, em que a maioria dos óbitos eram homens e grande parte na região sul. Destacase também que na amostra de internados havia uma parcela de indivíduos entre 30 e 50 anos. A DP é uma doença incurável e o número de indivíduos acometidos vem aumentando gradativamente, refletindo na demanda de serviços de saúde e medicamentos que são de uso contínuo, gerando maiores custos assistenciais para o SUS, como também maior probabilidade de hospitalização.

O desfecho dos internamentos hospitalares e sobretudo de mortalidade são importantes para contribuir nas tomadas de decisões das políticas públicas

sobre doenças neurodegenerativas, traçando planos para a assistência em saúde conforme as tendências observadas. Recomenda-se futuros estudos de caso controle ou coorte a fim de examinar relações causais.

Colaboradores

Vasconcellos PRO (0000-0003-0984-1458)*, Rizzotto MLF (0000-0003-3152-1362)* e Taglietti M (0000-0003-3650-3905)* contribuíram igualmente para a elaboração do artigo. s _____

*Orcid (Open Research and Contributor ID).

Referências

1. Chien HF, Barsottini OGP. Movement Disorders Rehabilitation. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
2. Ball N, Teo W-P, Chandra SJ, et al. Parkinson's Disease and the Environment. *Front. Neurol.* 2019; 10(218):1-8.
3. Silva ABG, Pestana BC, Hirahata FAA, et al. Doença de Parkinson: revisão de literatura. *Braz. J. Dev.* 2021; 7(5):47677-47698.
4. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018; (8):S3-S8.
5. Bovolenta TM, Felício AC. How do demographic transitions and public health policies affect patients with parkinson's disease in brazil? *Clin Interv Aging.* 2017; (2):197-205.
6. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, et al. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Rev. Meta-Analysis. *Neuroepidemiol.* 2016; (46):292-300.
7. Silva SLO, Quelhas OLG, Vieira Neto J, et al. Estudos de custo da Doença de Parkinson no Brasil: uma lacuna científica evidente. *Res., Soc. Dev.* 2021; 10(15):1-11.
8. Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Brasília, DF; 2021. [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/datasus>.
9. Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância das Doenças não transmissíveis. Painel de Monitoramento da Mortalidade CID-10. 2021. [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/cid10/>.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=8>.
11. Albuquerque C. Pandemia diminui número e muda perfil de internações no SUS em 2020. Observatório de Política e Gestão Hospitalar. [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em <http://www.observatoriohospitalar.fiocruz.br/debates-e-opinioes/pandemia-diminui-numero-e-muda-perfil-de-internacoes-no-sus-em-2020>.
12. Almeida ALC, Espírito Santo TM, Mello MSS, et al. Repercussões da Pandemia de COVID-19 na Prática Assistencial de um Hospital Terciário. *Arq. Bras.* 2020; 115(5):862-870.
13. Macleod AD, Henery R, Nwajiugo PC, et al. Age-related selection bias in Parkinson's disease research: are we recruiting the right participants? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018; (55):128-133.

14. Benito-León J. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson em España y su contextualización mundial. *Rev Neurol.* 2018; 66(4):125-134.
15. Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; (67):74-89.
16. Post B, Van Den Heuvel L, Van Prooije T, et al. Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. *J Parkinsons Dis.* 2020; (10):S29-S36.
17. Loesch DP, Horimoto ARVR, Heilbron K, et al. Characterizing the Genetic Architecture of Parkinson's Disease in Latinos. *Ann. Neurol.* 2021; 90(3):353-365.
18. Instituto Brasileiro de Geografia. Ministério da Economia. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2019. Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2019.pdf.
19. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2014; (29):1615-1622.
20. Fernandes GC, Socal MP, Schuh AFS, et al. Clinical and Epidemiological Factors Associated with Mortality in Parkinson's Disease in a Brazilian Cohort. *Parkinsons Dis.* 2015; 1-6.
21. Dommershuijsen LJ, Heshmatollah A, Darweesh SKL, et al. Life expectancy of parkinsonism patients in the general population. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2020; (77):94-99.
22. Shahgholi L, De Jesus S, Wu SS, et al. Hospitalization and rehospitalization in Parkinson disease patients: Data from the National Parkinson Foundation Centers of Excellence. *Plos One.* 2017; 12(7):1-10.
23. Muzerengi S, Herd C, Rick C, et al. A systematic review of interventions to reduce hospitalisation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016; (24):3-7.
24. Fujita T, Babazono A, Kim S, et al. Effects of physician visit frequency for Parkinson's disease treatment on mortality, hospitalization, and costs: a retrospective cohort study. *BMC Geriatrics.* 2021; 21(707):1-12.
25. Pereira D, Garrett C. Fatores de Risco da Doença de Parkinson: Um Estudo Epidemiológico. *Acta Med Por.* 2010; 23(1):15-24.
26. Almeida RS. A industrialização e a questão ambiental na região sudeste do Brasil. *Caminhos Geog.* 2004; 5(11):53-66.
27. Portal Brasil. Região Sudeste. 2022. [acesso em 2022 jan 22]. Disponível em http://www.portalbrasil.net/regiao_sudeste.htm.
28. Leal CFC, Linhares L, Lemos C, et al. Um olhar territorial para o desenvolvimento: Sudeste. Rio de Janeiro: BNDES; 2015.
29. Siddiqi B, Koemeter-Cox A. A Call to Action: Promoting Diversity, Equity, and Inclusion in Parkinson's Research and Care. *J Parkinsons Dis.* 2021; (11):905-08.
30. Ben Joseph A, Marshall CR, Lees AJ, et al. Ethnic Variation in the Manifestation of Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Parkinsons Dis.* 2020; (10):31-45.
31. Aloizou A-M, Siokas V, Sapouni E-M, et al. Parkinson's disease and pesticides: Are microRNAs the missing link? *Sci. Total Environ.* 2020; (744):1-14.

32. Rigotto RM, Vasconcelos DP, Rocha MM. Pesticide use in Brazil and problems for public health. *Cad. Saúde Pública*. 2014; (30):1360-62.
33. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos - Agrotóxicos na ótica do Sistema Único de Saúde. 2018. [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_vigilancia_populacoes_expostas_agrotoxicos.pdf.
34. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente; Ministério do Meio Ambiente. Boletins anuais de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos no Brasil. 2009. [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>.
35. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente; Ministério do Meio Ambiente. Boletins anuais de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos no Brasil. 2020. [acesso em 2021 maio 20]. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#>.
36. Islam S, Azim F, Saju H, et al. Pesticides and Parkinson's disease: Current and future perspective. *J. Chem. Neuroanat*. 2021; (115):1-9.
37. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur. J.* 2020; (27):27-42.
38. Liu C, Liu Z, Zhang Z, et al. A Scientometric Analysis and Visualization of Research on Parkinson's Disease Associated with Pesticide Exposure. *Front. Public Health*. 2020; 8(91):1-14.
39. Wang A, Costello S, Cockburn M, et al. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur. J. Epidemiol*. 2011; 26(7):547-555.
40. Langston JW. The MPTP story. *J Parkinsons Dis*. 2017; (1):11-22.
41. Caballero M, Amiri S, Denney JT, et al. Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson's Disease in Washington State. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15(2885):1-11.
42. Medeiros MS, Reddy SP, Socal MP, et al. Occupational pesticide exposure and the risk of death in patients with Parkinson's disease: an observational study in Southern Brazil. *Environm. Health*. 2020; 19(68):1-8.
43. Vasconcellos PRO, Rizzotto MLF, Obregón PL, et al. 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.
44. Araújo IMM, Oliveira AGRC. Agronegócio e agrotóxicos: impactos à saúde dos trabalhadores agrícolas no nordeste brasileiro. *Trab. Educ. Saúde*. 2017; 15(1):117-129.
45. Rossi A, Berger K, Chen H, et al. Projection of the prevalence of Parkinson's disease in coming decades: revisited. *Mov Disord*. 2018; 33(1):156-159.

Recebido em 31/08/2022

Aprovado em 10/03/2023

Conflito de interesses: inexistente

Suporte financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (Capes). Cód de financiamento: 001

CONCLUSÕES GERAIS

Este estudo promoveu uma exploração aprofundada do tema da DP, primeiramente em relação a morbidade hospitalar e mortalidade, no qual conclui-se que as taxas de internação foram maiores em idosos, entre 60 e 79 anos, principalmente homens. Já a mortalidade, observou-se um aumento nas taxas ao longo dos anos, principalmente na faixa etária de 80 anos ou mais, com uma incidência significativa na região Sul. Ressalta-se a existência, de uma fração de indivíduos internados com idade entre 30 e 50 anos.

Já ao avaliar o estado do Paraná, sua relação da mortalidade e comercialização de agrotóxicos, observou-se uma incidência mais elevada de óbitos no sexo masculino, acompanhada por uma taxa de mortalidade superior na mesorregião Norte Central. Verificou-se, adicionalmente, uma associação estatisticamente significativa entre a mortalidade pela doença e a utilização de agrotóxicos em todas as dez mesorregiões do Paraná. Essa associação manteve-se evidente em todas as faixas etárias, diferentes níveis de escolaridade e índices de desempenho municipal (IPDM).

E referente ao último objetivo do trabalho, que tinha como fim analisar a relação da mortalidade e a comercialização de agrotóxicos e outras variáveis no Brasil, os resultados revelam uma tendência estatisticamente significativa de crescimento nas taxas de mortalidade ao longo do período analisado em todas as regiões, com uma incidência mais pronunciada de óbitos entre homens. A região Sul, em especial, apresentou um aumento mais expressivo na mortalidade para ambos os sexos ao longo do tempo. Além disso, identificou-se uma autocorrelação espacial global nas taxas de mortalidade por DP entre os estados brasileiros, em relação a todas as variáveis investigadas durante o período compreendido.

Cabe destacar, que a DP é uma doença crônica sem cura, e o Brasil vem apresentando um crescimento da doença e mortalidade de forma progressiva, acompanhando o cenário mundial. Isso irá impactar diretamente nos serviços de saúde e custos assistenciais do País, os desfechos apresentados desempenham um papel crucial na orientação das decisões de políticas públicas relacionadas às doenças neurodegenerativas. Estas informações auxiliam na elaboração de planos para a prestação de assistência em saúde, alinhados com as tendências observadas. Sugere-se a realização de estudos futuros, como casos-controle ou coortes, visando examinar relações causais mais aprofundadas.

O modelo agrícola vigente no País, que se fundamenta na intensa utilização de agrotóxicos expõe a população a riscos significativos em seus ambientes de trabalho e residência. Isso resulta não apenas em intoxicações agudas, mas também em condições crônicas que comprometem a qualidade de vida. É reconhecido que o uso de agrotóxicos acarreta impactos significativos na saúde humana e no meio ambiente, necessitando de políticas mais rigorosas, para amenizar os danos, como também a capacitação e profissionais de saúde afim de identificar casos de intoxicações crônicas. Além disso, tal exposição implica custos elevados para o SUS e precede o falecimento de uma quantidade expressiva de pessoas.

A incorporação de práticas agroecológicas constitui um método sustentável de agricultura, promovendo a substituição de agrotóxicos. Este enfoque propicia a produção de alimentos mais nutritivos e seguros, ao mesmo tempo em que minimiza a exposição ocupacional e ambiental aos agrotóxicos, beneficiando a saúde das populações.