REVISÃO NARRATIVA

CORRELAÇÃO ENTRE PESTICIDAS E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

CORRELATION BETWEEN PESTICIDES AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Autores: Joana Garrossino Magalhães[1], Quéren Daniel Monteiro[1], Rômulo Tadeu Dias De Oliveira[2]

Afiliação 1. Universidade de Sorocaba - UNISO

2°semestre/2022

Resumo

O uso de pesticidas está cada vez mais frequente e com o aumento populacional seu uso na agricultura se tornou quase uma necessidade Além disso a ocupação de seres humanos em grandes centros urbanos colocou em prática a necessidade de controles de pragas como insetos através do uso de inseticidas. Com isso, estudos surgiram a fim de associar o uso destas substâncias tóxicas com o aumento de pacientes portadores de doenças autoimunes, em específico, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Através do sistema PICOS foi realizada uma busca de estudos relacionando pesticidas e LES. Sendo o LES uma doença autoimune responsável por causar diversas inflamações em seus portadores e possui danos graves a longo prazo. Pesquisas realizadas em humanos comprovam a forte evidência de que a extensa exposição a pesticidas está associada a maior dano oxidativo e inibição de enzimas neurotransmissores, por exemplo. Concluiu então que a má manipulação de pesticidas pode aumentar os riscos de desenvolvimento de doenças autoimunes.

Palavras-chave: LES, LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, PESTICIDAS, DOENÇA AUTOIMUNE

Abstract

The use of pesticides is increasingly frequent and with the increase in population, their use in agriculture has become almost a necessity. . Thus, studies have emerged in order to associate the use of these toxic substances with the increase in patients with autoimmune diseases, in particular, Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Through the PICOS system, a search for studies relating pesticides and SLE was carried out. SLE is an autoimmune disease responsible for causing various inflammations in its carriers and has serious long-term damage. Research conducted in humans supports strong evidence that extensive exposure to pesticides is associated with greater oxidative damage and inhibition of neurotransmitter enzymes, for example. He then concluded that poor handling of pesticides can increase the risk of developing autoimmune diseases.

Keywords: SLE, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, PESTICIDES, AUTO-IMMUNE DISEASE

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune crônica em que a produção de anticorpos contra antígenos próprios estimula mecanismos que causam dano celular por meio da indução de inflamação sistêmica, com presença de anticorpos antinucleares em mais de 98% dos casos[1].

Dados recentes de registros de LES nos Estados Unidos da América (EUA) e estudos publicados em todo o mundo permitiram estimativas mais precisas da prevalência dessa doença. Onde os EUA apresentaram a maior incidência com cerca de 23,2 casos por 100.000 pessoas. No Brasil, estima-se que existam cerca de 65.000 pessoas com LES, sendo a maioria mulheres. Apesar de muitos avanços no tratamento e diagnósticos aprimorados, o LES continua a causar morbidade substancial e mortalidade

prematura. As atuais estratégias de tratamento, embora úteis, são limitadas por altas taxas de falha e toxicidade[2].

Dentre as complicações mais frequentes presentes em pacientes com LES, a nefrite lúpica (NL), afeta até 40% dos adultos e 80% das crianças. Em alguns quadros de NL se fazem necessárias sessões de hemodiálises, que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes e que possuem, em média, um custo de R$218,47 para o governo. De acordo com alguns estudos, a mortalidade padronizada para LES é estimada em 2,4 a 5,9%. Até pouco tempo, a sobrevida em 5 anos em pacientes com LES era de cerca de 50%, enquanto a sobrevida em 10 anos agora excede 90%. Embora a causa do LES não seja conhecida, estudos sugerem que fatores genéticos, hormonais e ambientais participam de seu desenvolvimento. Dentre os fatores ambientais podemos destacar a exposição à sílica cristalina, tabagismo, poluentes ambientais, infecções e contraceptivos. Pesticidas em particular foram hipotetizados como possíveis fatores de indução e desenvolvimento do LES[3].

O uso de pesticidas se tornou mais popular durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), pois permitiu aumentar a escala de produção de alimentos. Pesticidas têm sido usados na produção agrícola a fim de controlar pragas como insetos, fungos e ervas daninhas e sem seu uso os rendimentos e a qualidade das colheitas diminuiriam consideravelmente, afetando o fornecimento de alimento para a população mundial. Cerca de um terço da agricultura depende da aplicação de pesticidas[4]. Em escala global, uma média de 3 milhões de toneladas de agrotóxicos são aplicadas anualmente e grande parte desse número tem seu uso em território brasileiro. Desde a última década, o Brasil é considerado o maior consumidor de agrotóxicos do mundo. O uso de pesticidas no país é de, aproximadamente, 20% do uso total de pesticidas no mundo e a sua média de gastos anuais é de US $10 bilhões[5].

A associação entre agrotóxicos e LES têm plausibilidade biológica, uma vez que a exposição a pesticidas demonstrou levar à expressão alterada de citocinas, aumento do estresse oxidativo, aumento do folículo linfóide do linfonodo, alterações nos subtipos de células T e ligação a receptores de estrogênio in vitro. Além disso, houveram descobertas de que a exposição residencial a pesticidas foi associada a um risco de duas vezes maior de LES em uma população urbana predominantemente afro-americana de mulheres adultas[6].Um estudo concluiu que níveis do inseticida hexaclorociclohexano (HCH) e do pesticida diclorodifeniltricloroetano (DDT), estavam elevados na corrente sanguínea de pacientes com LES em comparação a indivíduos saudáveis, de modo que essas alterações possam ser críticas no desenvolvimento/exacerbação do LES ou de outras doenças autoimunes[7].

Os inseticidas domésticos têm como substância, alguns tipos de piretróides que são derivados sintéticos de piretrinas naturais da planta *Crisântemo cinerariaefolium* e tem seu uso permitido pela OMS. São amplamente utilizados, não apenas na agricultura, mas também nas residências, silvicultura e horticultura, mas também na medicina e na medicina veterinária. Entretanto podem penetrar no organismo através do contato com a pele, inalação ou ingestão de alimentos/água. Os piretróides são caracterizados por baixa toxicidade para os seres humanos, porém as crianças são o grupo de risco mais vulnerável, pois os

piretróides são mais prováveis de estarem presentes no leite materno e, consequentemente, a amamentação pode ser o ponto de partida de seu acúmulo nos tecidos. Dessa forma, estudos sugerem que os piretróides podem prejudicar a imunidade como a diminuição das concentrações de citocinas IL-2, IL-8, IL-12 e IFN-gama. A exposição oral pode causar tonturas e dores de cabeça, anorexia, fadiga, náuseas, vômitos, edema pulmonar, convulsões, coma e até morte[8].

Com inúmeros trabalhos apontando para uma possível associação do uso de pesticidas e a indução de LES, o objetivo deste estudo foi a realização de uma revisão narrativa da literatura, para identificar a influência dos pesticidas no desenvolvimento desta doença.

Métodos

Para elaboração desse estudo, foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando o sistema PICOS: relatos ou séries de casos de adultos que tiveram contato com pesticidas e desenvolveram Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados Medlars Online International Literature (MEDLINE) via PubMed, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Os descritores utilizados foram “Lúpus Eritematoso Sistêmico” e “pesticidas”. Foram empregados separadamente e, em uma segunda busca, de forma combinada. Houve restrição para artigos com até 11 anos de publicação, que descrevem estudos que compararam grupos de pessoas expostas ou não a pesticidas e avaliaram seus resultados com relação ao surgimento de LES. Os critérios de exclusão buscaram adultos que foram expostos a pesticidas.

Desenvolvimento

O LES é uma doença crônica autoimune e multifatorial, ou seja, tem origem da interação complexa de fatores genéticos[9], perinatais, alterações hormonais e fatores epigenéticos como exposição à luz solar, uso de drogas e poluentes do ar. Também é caracterizado por uma complexa desregulação imunológica, envolvendo tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, o que leva a uma perda de auto-tolerância e por consequência a produção de autoanticorpos patogênicos direcionados a antígenos[10].

Uma das principais alterações imunológicas do LES, é o desequilíbrio na produção de anticorpos que reagem com proteínas do próprio organismo e causam inflamação em diversos órgãos como na pele, mucosas, pleura e pulmões, articulações, rins etc. Dessa forma, o tipo de sintoma que a pessoa desenvolve depende da especificidade do autoanticorpo produzido, que pode ter influência das características genéticas presentes em cada indivíduo. A primeira descrição conhecida de um autoanticorpo foi em 1948, por Hargraves, que relatou o fenômeno da célula LE ao associar o achado ao diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico (LES)[9].

O LES pode ocorrer em pessoas de qualquer idade, raça ou sexo, mas as mulheres são muito mais afetadas. Ocorre principalmente entre 20 e 45 anos de idade, sendo um pouco mais comum em mestiços e

afrodescendentes. No Brasil, não temos números exatos, mas as estimativas dizem que existam cerca de 65.000 pessoas com lúpus, sendo a maioria mulheres. Acredita-se que uma em cada 1.700 mulheres no Brasil sofram dessa doença. Então em uma cidade como o Rio de Janeiro teríamos cerca de 4.000 pessoas com lúpus e em São Paulo cerca de 6.000[1].

Uma pessoa que tem uma doença autoimune, na verdade tem um distúrbio do sistema imunológico que promove o desenvolvimento de uma ou mais doenças imunológicas. A síndrome antifosfolípide é uma doença que está associada em muitos pacientes com LES. Uma pessoa que tem uma doença autoimune na verdade tem um distúrbio do sistema imunológico que promove o desenvolvimento de uma ou mais doenças imunológicas[2].

Tal como acontece com muitas outras doenças inflamatórias, as pessoas com LES tendem a ter mais doenças cardiovasculares. Hipertensão, colesterol alto e insuficiência renal, todas as condições mais comuns em pessoas com LES, são os principais contribuintes para a maior frequência de doenças cardíacas e, portanto, geralmente merecem atenção especial no atendimento ao LES. Por outro lado, o risco de câncer é praticamente o mesmo da população em geral (embora esse risco seja um pouco maior), razão pela qual as pessoas com LES também prestam atenção às medidas preventivas contra o câncer, que incluem principalmente cuidados quanto ao câncer de mama e colo do útero[1].

Os sintomas do LES

Os sintomas do LES são variados e tipicamente variam em intensidade de acordo com o estágio de atividade ou remissão da doença. É muito comum a presença de sintomas gerais como fadiga, desânimo, febre baixa (mas raramente alta), perda de peso e perda de apetite. As manifestações podem ocorrer devido à inflamação da pele, articulações, rins, nervos, cérebro, pleura e o pericárdio. Outras manifestações podem ocorrer devido à diminuição de hemácias e plaquetas devido aos anticorpos contra essas células. Esses sintomas podem ocorrer individualmente ou em conjunto, de forma simultânea ou em sequência. Crianças, adolescentes ou mesmo adultos podem apresentar inchaço dos gânglios linfáticos, que geralmente é acompanhado de febre e pode ser confundido com sintomas de infecções como rubéola ou mononucleose[2].

As manifestações clínicas mais frequentes incluem lesões cutâneas que ocorrem em cerca de 80% dos casos durante o curso da doença sendo característico a presença de manchas avermelhadas nas maçãs do rosto e no dorso do nariz, chamadas de lesões em asa de borboleta que não deixam cicatriz; lesões em articulações onde a dor com ou sem inchaço articular ocorre em algum momento em mais de 90% das pessoas com LES, que afeta principalmente as articulações das mãos, punhos, joelhos e pés, é bastante dolorosa e ocorre de forma intermitente, com períodos de melhora e piora; inflamação das membranas que cobrem os pulmões (pleurisia) e o coração (pericardite) é bastante comum que pode ser leve e assintomática ou apresentar-se como dor torácica; inflamação dos rins (nefrite): esta é uma das mais preocupantes que ocorre em cerca de 50% das pessoas com LES; distúrbios neuropsiquiátricos considerados manifestações menos comuns, mas podem causar convulsões, alterações de humor ou comportamento (psicose), depressão e alterações nos nervos periféricos e na medula espinhal; alterações sanguíneas causadas por anticorpos

contra essas células, que causam sua destruição podendo promover anemia, leucopenia, linfopenia ou plaquetopenia[1].

Diagnóstico do LES

O diagnóstico é por intermédio do reconhecimento de uma ou mais das manifestações clínicas citadas acima. Ao mesmo tempo, como algumas alterações nos exames de sangue e urina são muito características também são habitualmente utilizadas para a definição final do diagnóstico. Exames regulares de sangue e urina não são apenas úteis no diagnóstico da doença, mas também são muito importantes para determinar se há atividade do LES. Embora não exista um exame específico para LES, a presença de um exame denominado FAN (fator ou anticorpo antinuclear), principalmente com graus elevados, em uma pessoa com sinais e sintomas de LES, permite o diagnóstico da doença[2].

Alguns exames laboratoriais, como anticorpos anti-Sm e anti-DNA, são mais específicos, mas ocorrem apenas em 40% a 50% das pessoas com LES. Ao mesmo tempo, exames de sangue e/ou urina podem ser solicitados não para ajudar a diagnosticar o LES, mas para identificar se há ou não sinais de atividade da doença[1].

Os critérios de classificação para esta patologia são essenciais para a ciência, além de moldarem os conceitos da doença. A partir disso foram publicados em 2012, os critérios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) que aumentaram a sensibilidade, especialmente no início da doença, para o diagnóstico. Consistindo de um total de 22 critérios com pesos distintos, foram identificados com a exigência de um escore total de 10 ou mais para que um paciente atendesse aos critérios de classificação de LES. O critério de entrada considera o Fator Antinuclear (FAN) em um título de ≥1:80 em células HEp-2 ou um teste equivalente positivo. Se ausente, não se classifica como LES, mas se presente, aplicam-se critérios adicionais como: Febre; Leucopenia; Trombocitopenia; Hemólise autoimune; Delirium; Psicose; Convulsão; Alopecia não cicatrizante; Úlceras orais; Lúpus cutâneo subagudo ou discóide; Lúpus cutâneo agudo; Derrame pleural ou pericárdico; Pericardite aguda; Envolvimento articular; Proteinúria (> 0,5 g/24 h); Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V; Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV; Anticorpos anticardiolipina ou Hematológico Anticorpos anti-beta2; glicoproteína 1 ou Anticoagulante lúpico; C3 baixo ou C4 baixo; C3 baixo e C4 baixo; Anticorpo anti-dsDNA ou Anticorpo anti-Smith. Dessa forma classifica-se como LES se a pontuação for ≥ 10[11].

Anticorpos antinucleares (ANA) ocorrem em mais de 98% dos indivíduos com LES, quando pesquisados por imunofluorescência indireta utilizando células HEp2 como substrato. Anticorpos antidsDNA são talvez, a mais importante ferramenta diagnóstica laboratorial para o LES. Estão diretamente envolvidos na patogênese da doença renal, por meio da deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular[9].

AntidsDNA são anticorpos cujos níveis flutuam frequentemente com a atividade da doença, precedem muitas vezes o seu diagnóstico (às vezes por mais de um ano) e apresentam uma alta especificidade para o LES, de aproximadamente 97%, sendo os seus altos títulos raros em outras patologias

sistêmicas autoimunes. Por esse motivo, passaram a ter vários marcadores de diagnósticos estabelecidos para o LES que são usados para monitorar o curso da doença[9].

Devido a sua alta especificidade clínica, o anticorpo anti-dsDNA foi incluído no critério de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para o LES, que é o padrão-ouro, sendo importante a presença de achados clínicos e imunológicos. Na escolha do melhor método para a detecção de anticorpos anti-dsDNA é necessário considerar múltiplos fatores como a sensibilidade, especificidade, avidez, automatização, estandardização, a qualidade dos reagentes, a qualificação dos resultados, trabalhadores especializados, o suporte técnico disponível nos laboratórios e o custo do exame. O acompanhamento dos títulos de anti-DNA pode auxiliar na avaliação da resposta terapêutica, por exemplo, em conjunto com o quadro clínico e títulos de complemento (C2)[9].

O tratamento do LES

O tratamento de uma pessoa com LES depende do tipo de apresentação e, portanto, deve ser individualizado. Assim, uma pessoa com LES pode precisar de um, dois ou mais medicamentos em uma fase (doença ativa) e pouca ou nenhuma medicação em outras fases (inativa ou em remissão). Ao mesmo tempo, o tratamento sempre inclui medicamentos para corrigir as alterações imunológicas do LES e medicamentos gerais para corrigir as alterações que aparecem em uma pessoa como resultado da inflamação causada pelo LES, como hipertensão, inchaço nas pernas, febre, dor, etc[1].

Os medicamentos que atuam para modular o sistema imunológico no LES incluem corticosteroides (cortisona), antimaláricos e imunossupressores, especialmente azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato mofetil. É necessário enfatizar a importância do uso de fotoprotetores, que devem ser aplicados diariamente em todas as áreas expostas à luz. A preparação deve ser reaplicada durante o dia para garantir seu efeito protetor. Em alguns casos, cremes de corticosteróides ou cremes de tacrolimus aplicados nas lesões cutâneas podem ser usados[2].

O uso de cloroquina (ou hidroxicloroquina) é indicado tanto para as formas mais leves quanto para as mais graves e deve ser contínuo mesmo quando a doença estiver sob controle (remissão), pois ajudam a manter o controle do LES[1].

Além do tratamento medicamentoso, as pessoas com LES devem ter cuidados especiais com sua saúde, incluindo atenção à alimentação, descanso adequado, evitar condições estressantes e higiene rigorosa (devido ao risco potencial de infecção). Idealmente, alimentos ricos em gordura e álcool devem ser evitados (mas o uso de bebidas alcoólicas em pequenas quantidades não afeta especificamente a doença)[2].

Aqueles em uso de anticoagulantes por terem tido trombose (muitas vezes relacionada à síndrome antifosfolípide associada ao LES) devem ter um cuidado especial para manter uma dieta "monótona", ou seja, de qualidade e quantidade semelhantes a cada dia, para permitir o controle adequado da anticoagulação. Pessoas com hipertensão ou problemas renais devem reduzir a quantidade de sal em sua dieta e pessoas com níveis elevados de glicose no sangue devem limitar o consumo de açúcar e alimentos ricos em carboidratos[1].

Fatores imunológicos para LES

Evidências suportam uma forte associação entre LES e deficiência de complemento C1q. Há destaque no papel de C1q na supressão da ativação e expansão de interesses concorrentes, nenhum declarado de TCD8 + células em um modelo de LES, revelando uma nova função desta molécula, além de seu papel de ativação do complemento. A C1q restringiu a resposta aos autoantígenos modulando o metabolismo mitocondrial de CD8+Células T e sua deficiência desencadeou um exuberante CD8+Resposta das células T à infecção viral crônica com implicações na perpetuação da autoimunidade[12].

A perda de tolerância às células B em pontos de verificação distintos explicou a produção de autoanticorpos. Estudos de sequenciamento do receptor de antígeno de célula B em crianças com LES sugeriram defeitos em pontos de verificação distintos no desenvolvimento inicial de células B. Além disso, foram responsáveis pela produção de autoanticorpos. Embora a autoimunidade resulte da falha dos pontos de verificação de tolerância, há evidências de que ela pode surgir da expansão de células autorreativas existentes. As células T também são atores-chave na promoção da resposta autoimune, fornecendo ajuda às células B e ativando as células apresentadoras de antígenos por meio da liberação de citocinas e do contato celular direto. Além disso, eles infiltram os tecidos e promovem a inflamação local. Presume-se que as células T respondem a antígenos nucleossômicos e, em particular, a peptídeos derivados de histonas. Um interessante subconjunto de células T de importância patogênica desconhecida foi registrado em pacientes com LES e esclerose múltipla[13].

É importante ressaltar também que o IFN-α é uma peça importante na patogênese do LES. Estando elevado em pacientes com a doença e principalmente durante os surtos da doença. O IFN impulsiona a inflamação do LES e ativa diferentes tipos de células no sistema imunológico que contribuem para sua desregulação. O IFN-I também aumenta a função das células apresentadoras de antígeno (APC's) promovendo a apoptose. Associações também foram relatadas entre IFN-I e vários marcadores de ativação imune[10].

Marcadores imunológicos para LES

A proteína C-reativa (PCR) é o marcador padrão de inflamação, mas em pacientes com LES a PCR é mais um marcador para infecções graves. É, portanto, de interesse analisar com detalhe o papel da PCR no LES. O PCR é diretamente impulsionado por IL-6 e seus níveis estão aumentados no LES ativo. Os níveis de PCR permanecerão abaixo de 60 mg/L ou 6 mg/dL em pacientes portadores de LES ativo. Níveis mais altos do que estes são muito mais prováveis em infecções graves. Isso é de grande importância clínica, uma vez que infecções graves são uma das principais causas de morte em pacientes com LES. Assim, pacientes com infecções graves têm uma tendência para níveis mais baixos de PCR se eles tiverem LES ativo do que se seu LES for inativo[14].

Outro indicativo para LES é a velocidade de hemossedimentação (VHS) que está regularmente elevada no LES ativo. A princípio, os aumentos no VHS podem ser devido a alterações nas proteínas séricas ou a alterações nos eritrócitos. Os primeiros geralmente incluem hipergamaglobulinemia, gamopatia monoclonal e níveis aumentados de fibrinogênio. Os últimos refletem principalmente o número reduzido e o

tamanho dos eritrócitos. Esse fator se relaciona também alguns desses fatores aceleradores de VHS são inflamatórios, outros não[14].

O Lúpus tem curso crônico ou recidivante e remitente[15], que possui alguns sintomas gerais, como febre, emagrecimento, perda de apetite, fraqueza e desânimo. Outros sintomas, específicos de cada órgão, seria dor nas articulações, manchas na pele, hipertensão e/ou problemas nos rins[1]. A maioria das disfunções dos órgãos, portanto, são consequência da deposição de imunocomplexos e da inflamação resultante[14].

Existem dados publicados limitados sobre as características clínicas de pacientes com LES em diferentes ambientes residenciais, com maior atividade da doença no diagnóstico, com aumento das taxas de doença renal e depressão. No entanto, alguns estudos foram realizados em ambientes heterogêneos e multiétnicos com imensas desigualdades, e seus resultados podem ser confundidos pelo fato de que pacientes de áreas carentes tendem a apresentar pior quadro clínico, resultados devido ao seu baixo nível socioeconômico ou acesso inadequado aos cuidados de saúde[10].

Um estudo conduzido por C Parks et al. (2016) sugeriu uma associação de LES com a mistura de pesticidas em um ambiente de fazenda, enquanto outro mostrou uma associação dose-resposta de pesticida em mulheres que possuem artrite reumatóide (AR) e LES que foi maior em mulheres residentes de áreas rurais. Estudos mostram associações de LES com o uso de pesticidas relacionados a fazendas podem refletir, até certo ponto, uma associação com exposições na infância[16]. Alguns agrotóxicos atuam como desreguladores endócrinos e, ainda, têm sido associados ao estresse oxidativo[17].

Pesticidas

O primeiro pesticida utilizado foi o Enxofre, que mais tarde liberou outros compostos químicos como o Arsênico e o Mercúrio. A partir do século XVII, passaram a utilizar em larga escala agrotóxicos à base de nicotina, extraídos das folhas do tabaco. A partir daí, a indústria desses compostos só cresceu e se expandiu, dando origem às fórmulas mais modernas disponíveis no mercado de hoje[18].

Os pesticidas representam uma séria ameaça ao meio ambiente e à saúde humana. A aplicação de agrotóxicos nas lavouras pode poluir lençóis freáticos e rios, levando à morte de organismos que vivem nessas áreas. Quando usados em excesso, causam aumento da resistência a esses compostos dos insetos, levando à necessidade do uso de doses maiores e produtos mais fortes[18].

Os seres humanos são muito prejudicados pelo uso de agrotóxicos, tanto para os que manipulam quanto os que consomem alimentos cultivados com essas substâncias. Um exemplo de um grande dano que os agrotóxicos causam à saúde humana é a mutação de genes nas células, que ao longo do tempo podem causar câncer em várias partes do corpo. Sabe-se que os agrotóxicos podem produzir espécies reativas de oxigênio, perturbar as defesas antioxidantes ou inibir a reparação de danos oxidativos[17].

Nos últimos 12 anos, o mercado brasileiro de agrotóxicos cresceu 190%, tornando o país, desde 2008, o maior consumidor dessas substâncias no mundo. O recorde de consumo de agrotóxicos e o contexto

atual químico-dependente de produção de alimentos são reflexos da “modernização do campo”. Definiu-se, assim, as responsabilidades de empregadores rurais para o cumprimento e fiscalização de medidas de proteção através de políticas públicas e incentivos econômicos, no desenvolvimento de tecnologias não químicas de controle de pragas, como forma preventiva de redução dos danos provocados pela utilização de agrotóxicos. Dessa forma, a efetividade do paradigma do "uso seguro" de agrotóxicos, desenvolvido pela indústria química, repousa na incapacidade do Estado brasileiro de controlar as práticas de trabalho em todos os estabelecimentos rurais, bem como garantir a capacitação de cada trabalhador rural que manuseia essas substâncias. Dessa forma, o trabalho rural das pessoas expostas a esse tipo de risco vem sendo cada vez mais questionado e estudado sobre os possíveis riscos no desenvolvimento de doenças[19].

Os pesticidas orgânicos, que apresentam átomos de carbono em sua estrutura, constituem o maior grupo de produtos com alta atividade fisiológica. As principais classes desses compostos são os organoclorados (OC) e os organofosforados (OF). Os OCs apresentam em sua estrutura átomos de carbono e cloro e surgiram comercialmente na década de 40. Eram muito utilizados na agricultura e no combate a alguns vetores como, por exemplo, o mosquito da malária. Durante a Segunda Guerra Mundial era fato comum os soldados espalharem DDT pelo corpo para prevenir epidemias de Tifo, transmitido por piolhos. Os organoclorados causam danos ao meio ambiente e às pessoas devido à grande estabilidade física e química, já que são lipossolúveis e por isso persistem no meio ambiente por longo tempo[20].

Os pesticidas OF apresentam átomos de carbono e fósforo em sua estrutura, constituindo importante classe de inseticidas, geralmente derivados dos ácidos fosfórico e tiofosfórico. Oferecem como vantagem a fácil degradação. Entretanto, apresentam alta toxicidade e a inibição da enzima Colinesterase (com consequente acúmulo de acetilcolina nas fibras nervosas) como desvantagens. Assim, tais compostos impedem a transmissão de novos impulsos e geram vários danos ao organismo como convulsões, parada respiratória e coma[20].

Muitos estudos descrevem o nível de toxicidade e segurança do agrotóxico com base em seu uso individual, porém, na prática, essas substâncias são frequentemente utilizadas em combinação com diversos outros agrotóxicos, o que pode alterar completamente os limites de toxicidade dessas substâncias[21].

Um estudo publicado na Revista Multiprofissional em Saúde, examinou um tipo diferente de combinação de 4 pesticidas que são amplamente utilizados na agricultura e seus efeitos em um grupo de células imunes, os monócitos. Os pesticidas Carbendazim (CARB), Triciclazol (TRICI), Difenoconazol (DIFE) e Tebuconazol (TEBU) foram testados quanto aos seus efeitos tóxicos individuais e sinérgicos em uma linhagem de células monocíticas humanas (THP-1). Quando os quatro agrotóxicos foram testados ao mesmo tempo, observaram um efeito altamente tóxico onde das 10 concentrações testadas, 5 delas apresentaram toxicidade capaz de reduzir a viabilidade celular abaixo de 75%. Em conclusão, dados mostram que a interação entre diferentes agrotóxicos podem causar efeitos tóxicos e que podem interferir no estabelecimento do nível de segurança dessas substâncias causando efeitos imunotóxicos[21].

A falta de fiscalização permite a manipulação inadequada desse e outros compostos. A exposição a OFs em humanos pode ocorrer por ingestão, inalação e absorção dérmica. A absorção através da pele pode ser significativa devido à natureza lipofílica desses compostos. Os efeitos tóxicos dos OFs ocorrem através da inibição da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) (geralmente conhecida como colinesterase (ChE)). A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor excitatório que, quando inibida, se acumulam na junção neuromuscular esquelética e nas sinapses e causam superestimulação dos nervos pós-sinápticos, músculos e glândulas exócrinas[22].

Lúpus e pesticidas

Evidências sugerem que a exposição crônica a agrotóxicos pode estar desempenhando um papel na indução de anormalidades imuno regulatórias que eventualmente levam ao LES. Recentemente, descobriu-se que a predominância de ANA em soros humanos está associada à exposição ao longo da vida a alguns pesticidas, sugerindo que exposições ocupacionais a pesticidas podem estar relacionadas ao desenvolvimento de LES. Suspeita-se que compostos químicos ou outros com potencial imunomodulador estimulam o início e a progressão do LES[7].

A quantidade e o tempo de exposição a diferentes pesticidas podem desempenhar um papel significativo e complexo na patogênese de doenças autoimunes como o LES. Portanto, uma melhor compreensão do mecanismo etiopatogênico do LES é necessária para esclarecer as múltiplas interações entre exposições a pesticidas e células imunes[7].

Em um estudo conduzido por Dar SA et al. (2012) encontrou HCH e DDT em níveis elevados no sangue de pacientes com LES. Dessa forma concluiu-se que uma exposição a estes pesticidas de forma prolongada e em altos níveis podem ter um impacto significativo em subconjuntos de linfócitos T e expressão de citocinas in vivo. Além disso, a exposição constante a baixas doses desses OCPs podem interferir na função celular dos humanos para responder a citocinas, o que leva a em aliviar um tipo de fadiga ou exaustão celular. Alterações descritas nos subgrupos e composição de linfócitos citocinas por essas células podem ser sensíveis ao desenvolvimento de LES ou outras doenças autoimunes[7].

Um estudo transversal foi realizado por Simoniello MF et al. (2017) em uma província de Santa Fé (Argentina). O estudo envolveu 89 pacientes com diagnóstico de LES. Foi demonstrado que níveis elevados de autoanticorpos contra atividade de catalase estão associados ao estresse oxidativo em pacientes com LES. O dano oxidativo é um importante mecanismo de ação de vários agrotóxicos. Isso indicaria que pacientes de áreas rurais estão ambientalmente expostos a herbicidas. Além disso, OPs e inseticidas de metilcarbamato são amplamente utilizados na agricultura na área de pacientes rurais com LES (província de Santa Fé). No estudo, níveis significativamente elevados de malondialdeído (MDA) foram observados em pacientes com LES em comparação com controles saudáveis, sendo que ambos são indicadores de dano oxidativo[17].

No estudo realizado por Parks CG et al. (2011) foi examinado o uso de inseticidas em residência ou local de trabalho em relação ao risco de LES e obteve como resultado o uso pessoal de inseticidas associado ao aumento do risco de LES, com tendências significativas para maior frequência e duração. O risco também

foi associado à aplicação de inseticida a longo prazo por outros e aplicação frequente por outras mulheres com histórico de moradia em ambiente rural. A exposição a inseticidas residencial e no local de trabalho está associada ao risco de doenças reumáticas autoimunes em mulheres na pós-menopausa[23].

Outro estudo conduzido por Williams JN etb al. (2018) evidencia a relação do uso de pesticidas e LES a partir de seis bancos de dados hospitalares em bairros de Massachusetts, EUA. Esse estudo tem como ponto de partida o fato de que entre os afro-americanos, a incidência de LES aumenta de cinco a nove vezes em comparação com os caucasianos e é significativamente maior em afro-americanos em comparação com os africanos ocidentais, sugerindo que fatores ambientais desempenham um papel fundamental na patogênese do LES. As mulheres adultas com LES foram identificadas por meio da triagem de bancos de dados hospitalares locais e possuíam punção digital positiva para ANA. Os sujeitos de controle eram mulheres adultas voluntárias dos mesmos bairros com ANA de punção digital negativa. Concluindo, foi descoberto que a exposição residencial a pesticidas entre uma população urbana de mulheres predominantemente afro-americanas estava associada a um risco duas vezes maior de LES, mesmo após o controle de potenciais[6].

Resíduos de pesticidas em alimentos orgânicos e convencionais

Embora existam leis e restrições, o uso global de pesticidas é superior a 2 milhões de toneladas por ano e está aumentando. O uso de pesticidas e fertilizantes sintéticos combinados com irrigação intensiva e cultivos especializados resultou no aumento da produção de alimentos. Os métodos de agricultura orgânica são frequentemente retratados como uma maneira ineficiente de atender às necessidades globais de produção de alimentos. Apesar dessa visão, a demanda do consumidor e as vendas de alimentos orgânicos estão crescendo rapidamente, e as vendas globais no varejo atingiram US$ 80 bilhões (mais de € 60 bilhões) em 2014[24].

Os princípios da agricultura orgânica não garantem o uso de pesticidas sintéticos, embora algumas substâncias naturais possam ser usadas como pesticidas na agricultura orgânica. Os pesticidas aprovados para uso na agricultura orgânica consistem em extratos vegetais ou microrganismos de baixa persistência e são testados de acordo com as mesmas regulamentações que outros pesticidas. A exposição aos agrotóxicos para a maioria das pessoas, além da exposição ocupacional e acidental, ocorre principalmente por meio de resíduos de alimentos. Alguns pesticidas aprovados para produção natural não têm efeitos conhecidos sobre a saúde; por exemplo, rotenona, um inseticida para as sementes e caules de certas plantas, é conhecido por causar a doença de Parkinson em humanos[24].

Relatórios de programas de monitoramento de resíduos de pesticidas em alimentos vegetais, tanto na Europa quanto nos Estados Unidos, mostraram que, embora os níveis de resíduos encontrados fossem baixos, os resíduos de pesticidas são encontrados quase exclusivamente em amostras de alimentos de rotina. Assim, revisões sistemáticas concluem consistentemente que os alimentos orgânicos são menos propensos do que as amostras de alimentos convencionais a conter resíduos de pesticidas[24].

Experimentos de alimentação controlada em crianças e adultos confirmaram que o uso de alimentos orgânicos resultou em menores concentrações urinárias de metabólitos de pesticidas do que o uso de outros métodos convencionais. Esses estudos que estimam a exposição a pesticidas na dieta fornecem evidências convincentes de que o consumo de alimentos orgânicos reduz a exposição a metabólitos sintéticos de pesticidas[24].

Ao comparar alimentos orgânicos com alimentos convencionais, a exposição a resíduos de pesticidas de baixo nível é clinicamente relevante. As evidências disponíveis sobre os efeitos adversos à saúde humana relacionados à exposição a metabólitos de insetos nos alimentos são limitadas. A maioria das pesquisas até o momento se concentrou em pessoas expostas ao pesticida primário (ou seja, o ingrediente ativo) para avaliar os efeitos na saúde, embora ainda existam preocupações sobre os efeitos da exposição de baixo nível, geralmente de longo prazo, no crescimento e desenvolvimento humano[24].

Conclusão

Desta forma, estudos promovem achados consistentes com a hipótese de que a exposição a agrotóxicos pode aumentar o risco de desenvolver LES, principalmente em trabalhadores rurais que não possuem uma manipulação segura dessas substâncias. Dessa forma fica clara a necessidade de maior fiscalização e cuidado perante esses profissionais que muitas vezes não recebem instruções ou EPI´s para a realização de um trabalho mais seguro e livre de contaminações. Ainda há necessidade de mais estudos, pois os trabalhos foram de 2011, 2012, 2017 e 2018.

Agradecimentos

Somos gratos a todos os professores que fizeram parte de nossa formação até aqui e com toda certeza possuem grande importância para que esse trabalho fosse concluído. Além disso, agradecemos especialmente nosso orientador que nos deu todo suporte necessário durante todo o semestre.

Referências Bibliográficas

1. Sociedade Brasileira de Reumatologia [Internet]. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) - Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2020 [citado 16 jun 2022]. Disponível em: https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/.

2. Shaikh MF, Jordan N, D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus - PubMed [Internet]. Pennsylvania: American College of Physicians. 2017. [citado 16 jun 2022]; p. 17(1):78-83. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28148586/

3. Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus: from diagnosis to therapy - PubMed [Internet]. NY, USA. Nat Rev Rheumatol. 2020 [citado 6 set 2022] p. 16(5):255-267. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203285/

4. Tudi, M., Daniel Ruan, H., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., Phung, DT. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment - PubMed [Internet]. Basel,

Switzerland: International Journal of Environmental Research and Public Health MDPI; 2021. [citado 16 jun 2022] p. 18(3):1112. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513796/

5. Grigori P. CEE Fiocruz | CENTRO DE ESTUDOS ESTRATÉGICOS [Internet]. Afinal, o Brasil é o maior consumidor de agrotóxico do mundo? | CEE Fiocruz. 2019 [citado 20 set 2022]. Disponível em: https://cee.fiocruz.br/?q=node/1002

6. Williams, J. N., Chang, S.-C., Sinnette, C., Malspeis, S., Parks, C. G., Karlson, E. W. Costenbader, K. Pesticide exposure and risk of systemic lupus erythematosus in an urban population of predominantly African-American women - PubMed [Internet]. Boston, USA: PAPER. 2018. [citado 22 jun 2022] p. 27(13):2129-2134. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309287/

7. Dar SA, Das S, Ramachandran VG, Bhattacharya SN, Mustafa MD, Banerjee BD, Verma P. Alterations in T-lymphocyte sub-set profiles and cytokine secretion by PBMC of systemic lupus erythematosus patients upon in vitro exposure to organochlorine pesticides - PubMed [Internet]. India, Journal of Immunotoxicology. 2012. [citado 22 set 2022] p. 9(1):85-95. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214240/

8. Chrustek A, Hołyńska-Iwan I, Dziembowska I, Bogusiewicz J, Wróblewski M, Cwynar A, Olszewska-Słonina D. Current Research on the Safety of Pyrethroids Used as Insecticides - PubMed [Internet]. Kaunas, USA. Medicina. 2018. [citado 5 out 2022] p. 54(4):61. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344292/

9. Gergianaki, I., Fanouriakis, A., Adamichou, C., Spyrou, G., Mihalopoulos, N., Kazadzis, S.,Bertsias, G. Is systemic lupus erythematosus different in urban versus rural living environment? Data from the Cretan Lupus Epidemiology and Surveillance Registry - PubMed [Internet]. Iraklio, Greece: PAPER. 2019. [citado 22 jun 2022] p. 28(1):104-113. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522399/

10. Trindade, V. C., Carneiro-Sampaio, M., Bonfa, E., & Silva, C. A. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus - PubMed [Internet]. Switzerland AG: Pediatric Drugs. 2021. [citado 20 jul 2022] p. 23(4):331-347. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244988/

11. ZANEVAN, Ivan Rosso., ABREU, A. C. P. D., MARQUES, A. P. C., JÚNIOR, D. G. D., CHAGAS, J. M. D., SANTOS, J. V. L., LOBO, T. P. M., PRATES, Leonardo Soares. Systemic Lupus Erythematosus: limitations of the current classification and diagnostic perspectives [Internet]. Curitiba: Brazilian Journal of Health Review. 2022. [citado 17 out. 2022] v. 5, n. 1, p. p 237-249. Disponível em: https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/42478.

12. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus - PubMed [Internet]. Boston, USA: Clin Exp Rheumatol. 2019. [citado 15 ago 2022] p 37(5):715-722. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31376267/

13. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus - PubMed [Internet]. Boston, USA. Nat Immunol. 2020. [citado 12 out 2022] p. 21(6):605-614. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367037/

14. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus - PubMed [Internet]. Dresden, Germany. J Autoimmun. 2020. [citado 11 set 2022] p. 110:102374. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812331/

15. Fernandes CLF, Volcão LM, Ramires PF, Moura RR, Da Silva Júnior FMR. Distribution of pesticides in agricultural and urban soils of Brazil: a critical review [Internet]. Environmental Science: Processes & Impacts. 2020 [citado 20 set 2022] p. 22(2):256-270. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31984396/

16. Parks, C. G., D'Aloisio, A. A., & Sandler, D. P. Early Life Factors Associated with Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus in Women - PubMed [Internet]. NC, USA: Frontiers in Immunology. 2016. [citado 20 jul 2022] p. 7:103. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064771/

17. Simoniello MF, Contini L, Benavente E, Mastandrea C, Roverano S, Paira S. Different end-points to assess effects in systemic lupus erythematosus patients exposed to pesticide mixtures - PubMed [Internet]. Santa Fe, Argentina. Toxicology. 2017 [citado 14 set 2022] p. 376:23-29. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497885/

18. Wayback Machine [Internet]. Pesticidas, Inseticidas. 2012 [citado 21 set 2022]. Disponível em: https://web.archive.org/web/20120202074917/http://www.tierramerica.net:80/2002/1201/pconectate.shtml

19. de Abreu PH, Alonzo HG. Trabalho rural e riscos à saúde: uma revisão sobre o "uso seguro" de agrotóxicos no Brasil [Rural work and health risks: a review into the "safe use" of pesticides in Brazil] - PubMed [Internet]. Campinas, SP. Cien Saude Colet. 2014 [citado 20 set 2022] p 19(10), 4197–4208. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25272128/

20. SANCHES, S. M., DA SILVA, C. H. T. D. P., DE CAMPOS, S. X., & VIEIRA, E. M. Pesticidas E Seus Respectivos Riscos Associados À Contaminação Da Água [Internet]. Curitiba, Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente. 2012. [citado 3 oct 2022] p. 13. Disponível em: https://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/3165

21. De Souza NF, De Brito TM, Bastos LHP, De Oliveira AC, Ferraris FK. EFEITO DA DIFERENÇA IMUNOTÓXICA INDIVIDUAL OU EM ASSOCIAÇÃO DE QUATRO DIFERENTES PESTICIDAS EM CÉLULAS DE MONÓCITOS HUMANOS DA LINHAGEM THP-1. REMS [Internet]. 2021 [citado 25 de setembro de 2022]; p 2(2):30. Disponível em: https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rems/article/view/971

22. Suratman S, Edwards JW, Babina K. Organophosphate pesticides exposure among farmworkers: pathways and risk of adverse health effects - PubMed [Internet]. Rev Environ Health. 2015; p 30(1):65-79. [citado 21 de setembro de 2022] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741936/

23. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen JC, de Roos AJ, Hunt J, Sarto G, Howard BV. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study - PubMed [Internet]. Nova Jersey, EUA. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011. [citado 14 out 2022]. p 63(2):184-94. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20740609/

24. Brantsæter AL, Ydersbond TA, Hoppin JA, Haugen M, Meltzer HM. Organic Food in the Diet: Exposure and Health Implications - PubMed [Internet]. North Carolina: Annu Rev Public Health. 2017. [citado 22 set 2022] p. 38:295-313. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992727/