

Os efeitos na saúde observados em indivíduos expostos a agrotóxicos

Paula Rohr¹, Isabela Campanelli dos Santos¹, Jefferson Tenesse da Silva², Adara Barbosa de Sousa¹, Caroline Rocha Nunes¹ e Henrique C S Silveira^{1, 3, 4}

¹ Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular, Hospital do Câncer de Barretos, São Paulo, Brasil.

² Grupo de Cromatografia, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Universidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

⁴ Universidade Anhanguera, São Paulo, Brasil.

Câncer é um grupo heterogêneo de doenças caracterizado pela proliferação celular descontrolada. Estima-se que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer no Brasil entre 2023 e 2025. Mundialmente, um em cada cinco indivíduos será afetado pelo câncer ao longo da vida, demonstrando o grande impacto dessa doença nos sistemas de saúde. Além dos fatores intrínsecos do indivíduo, sabe-se que o desenvolvimento de um câncer também depende de fatores ambientais. Atualmente, estudos indicam que 19% dos casos de câncer podem ser atribuídos ao ambiente. Dentre as substâncias relacionadas ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer que estão presentes no ambiente, destacam-se os agrotóxicos, tema que nosso grupo tem estudado há bastante tempo. Nosso principal objetivo é monitorar os efeitos da exposição a pesticidas na saúde de pessoas ocupacionalmente expostas. Para isso, já utilizamos diferentes biomarcadores na busca por detectar os efeitos da exposição, como o teste de micronúcleos (MN) na mucosa oral, o comprimento telomérico, o número de cópias do genoma mitocondrial e o perfil de metilação global do DNA. Em uma população de estudos proveniente da região de Barretos, a qual incluiu 81 trabalhadores expostos a agrotóxicos (69 homens e 12 mulheres), com idade média de $49,16 \pm 10,06$ anos e tempo médio de trabalho de $30,00 \pm 14,00$ anos, além de 81 indivíduos não expostos (62 homens e 15 mulheres) com idade média de $47,87 \pm 10,66$ anos. Os resultados do teste de micronúcleos mostraram níveis significativamente mais altos de danos celulares (micronúcleos e células binucleadas) e morte celular (células cariorréticas e de cromatina condensada) em indivíduos expostos aos pesticidas, quando comparados aos não expostos ($p < 0,05$). O grupo exposto também demonstrou uma redução no número de cópias do genoma mitocondrial em comparação com os indivíduos não expostos ($p < 0,01$). No entanto, o comprimento dos telômeros e a metilação global do DNA não mostraram diferenças significativas entre os grupos expostos e não expostos. É importante ressaltar que a exposição a agrotóxicos envolve uma grande mistura complexa de substâncias, que pode variar consideravelmente entre os indivíduos expostos, tanto em relação à diversidade de agrotóxicos quanto à quantidade de cada substância. Essa complexidade das misturas, juntamente com as diferenças individuais, pode ajudar a explicar a variedade de respostas de cada indivíduo a esse tipo de exposição. Portanto, estudos de coorte, que acompanham os indivíduos ao longo do tempo, são muito importantes para determinar a relação entre a exposição e os desfechos de saúde. Nesse sentido, nosso grupo está desenvolvendo o projeto "Câncer e trabalhadores rurais: um estudo de coorte", chamado RUCAN Study. O projeto visa incluir um total de 2.198 indivíduos, com idades entre 18 e 74 anos, moradores das regiões rurais dos municípios de Barretos e São José do Rio Preto, que não possuam histórico de câncer. Além de responderem a um

questionário sobre dados sociodemográficos, históricos de saúde e ocupacionais, esses indivíduos fornecem amostras de sangue, mucosa oral e urina. As amostras de urina são utilizadas para a quantificação dos principais agrotóxicos relatados em um estudo preliminar na região, por meio da cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS). As amostras de mucosa oral são usadas para a análise da instabilidade genômica por meio do teste de micronúcleos. As amostras de sangue são utilizadas para avaliar o comprimento telomérico, bem como para análises do hemograma e perfil lipídico dos participantes, além de análises epigenéticas, como perfil de metilação e perfil de expressão de microRNAs. Até o momento, já foram incluídos 197 participantes elegíveis, totalizando 8,96% da coorte. De acordo com os dados do questionário, a maioria dos participantes, 49,7%, trabalha atualmente na aplicação e/ou mistura de agrotóxicos. Os agrotóxicos mencionados pelos participantes do estudo como utilizados ao longo da vida foram o Glifosato (93% dos participantes) entre os herbicidas, o Fipronil (85%) entre os inseticidas e o Hidróxido de cobre (51%) entre os fungicidas. Os resultados dos exames de hemograma mostram que a maioria da coorte apresentou resultados dentro dos valores de referência considerados normais no protocolo de exame adotado, porém mais da metade dos participantes apresentou níveis elevados de colesterol total (55,5%). Já os resultados da instabilidade genômica desses indivíduos mostram uma média de $92,23 \pm 45,45$ kb/genoma diploide para o comprimento telomérico. Esses dados não revelaram efeito de gênero ou da manipulação direta de pesticidas. No entanto, observamos correlações negativas entre o comprimento telomérico e a idade (Correlação de Pearson = -0,216; p-valor = 0,004) e o tempo de exposição aos agrotóxicos relatado pelos trabalhadores (Correlação de Pearson = -0,386; p-valor < 0,001). Esses são dados preliminares do estudo de coorte RUCAN. No futuro, com a amostragem e a análise completas de todos os biomarcadores, como também com o seguimento dos participantes da coorte, esperamos identificar os desfechos de saúde relacionados à exposição a agrotóxicos em nossa população de estudo que representa a população brasileira.